

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE DE FUSARIOSIS INVASIVA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA) DE UN
CENTRO DE ATENCIÓN DE TERCER NIVEL EN EL NORESTE DE MÉXICO”**

PRESENTA:

DRA. ITZAMARY ELIZABETH PEÑA ALVAREZ

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DIRECTORA: DRA. MED. DENISSE NATALIE VAQUERA APARICIO.

ENERO 2024, MONTERREY, NUEVO LEÓN.

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE DE FUSARIOSIS INVASIVA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDO (LLA) DE UN
CENTRO DE ATENCIÓN DE TERCER NIVEL EN EL NORESTE DE MÉXICO"**

Aprobación de la tesis

Denisse N.

**Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio
DIRECTORA DE LA TESIS**



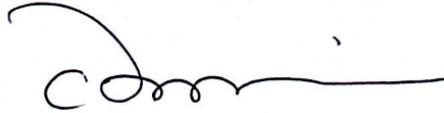
**Dra. Med. Consuelo Treviño Garza
COORDINADORA DE ENSEÑANZA**



**Dr. Fernando García Rodríguez
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN**



**Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA**



**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
SUBDIRECTOR DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios por nunca soltarme, por darme la fortaleza y perseverancia para poder cumplir mi sueño.

A mis papá por su apoyo incondicional, por su amor infinito y darme las bases para ser la persona que soy, por siempre guiarme y dejarme cumplir mis sueños.

A mis hermanos por ser mi lugar seguro, por creer en mi y ser mis compañeros de vida.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	6
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	8
Capítulo III	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
Capítulo IV	
4. JUSTIFICACIÓN	15
Capítulo V	
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
Capítulo VI	
6. OBJETIVOS	17
6.1 Objetivo principal	17
6.2 Objetivos secundarios	17
Capítulo VII	

7. MATERIAL Y MÉTODOS	18
7.1 Descripción del diseño	18
7.2 Criterios de inclusión	11
7.3 Criterios de exclusión	11
7.4 Criterios de eliminación	11
7.5 Metodología	12
7.6 Tamaño de la muestra	12
7.7 Análisis estadístico.	13
7.8 Mecanismos de confidencialidad.	14
Capítulo VIII	
8. RESULTADOS.	15
Capítulo IX	
9. DISCUSIÓN	26
Capítulo X	
10. CONCLUSIÓN	29

Capítulo XII

12. BIBLIOGRAFÍA 31

CAPÍTULO I

RESUMEN

ANTECEDENTES: Fusarium es un género de hongos filamentosos cosmopolita que incluye varias especies de patógenos de plantas productores de toxinas. Este género abarca patologías de cultivos y plantas en diferentes ecosistemas y se han identificado más de 70 especies hasta ahora. La resistencia a los medicamentos antifúngicos es común en las infecciones por Fusarium, lo que contribuye a la alta tasa de mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. El tratamiento no se ha establecido de manera concreta, la monoterapia con voriconazol ha sido recomendado, pero aún es controversial y el uso de terapia de combinación también es una opción terapéutica. No existe un consenso dentro de la literatura médica y es de vital importancia obtener más información sobre la eficacia del tratamiento dada la alta tasa de mortalidad en esta población de pacientes.

OBJETIVO: Evaluar las características clínicas y el desenlace de Fusariosis Invasiva en pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) de un Centro de Atención de Tercer Nivel en el Noreste de México.

MATERIAL Y MÉTODOS: Realice un estudio observacional, retrospectivo, transversal, en el cual se evaluaron niños ingresados entre mayo 2018 – agosto 2021 con diagnóstico confirmado de Fusariosis diseminada y LLA.

RESULTADOS: La edad mediana fue de 8 [6-12], 2 (33%) de los pacientes eran mujeres. La supervivencia a 1 año fue del 83.33%. A 5 pacientes se les administró Anfotericina B + Voriconazol como tratamiento definitivo y a un paciente se le administró Posaconazol después de que presentara resistencia a la terapia inicial, no hubo diferencia significativa en los desenlaces de mortalidad y días de fiebre entre estas terapias. Se destacó la resistencia, en mayor medida, a Anfotericina B, seguido por Voriconazol.

CONCLUSIÓN: Los hallazgos de esta investigación subrayan la complejidad en el tratamiento de fusariosis invasiva, reforzando la importancia de la investigación continua y la búsqueda de enfoques terapéuticos más eficaces, ya que a la fecha no existe evidencia suficiente para determinar un esquema farmacológico definitivo.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Fusarium es un género cosmopolita de hongos filamentosos que incluye a varias especies de patógenos de vegetación productores de toxinas. En su totalidad, el género de *Fusarium* abarca patologías de cultivos y de plantas en distintos ecosistemas. Se han identificado más de 70 especies de *Fusarium* hasta el momento. Sin embargo, de esas 70 especies 32 especies se han asociado con la infección (1–3).

La especie que más frecuentemente se ve asociada con infección en seres humanos es *Fusarium solani*, seguida en prevalencia por *Fusarium oxysporum*. Adicionalmente, pueden producir productos de metabolismo secundario que son increíblemente tóxicos para productos de agricultura (6)(6).

Es posible, aunque relativamente rara, la infección por *Fusarium* en humanos y animales. Sin embargo, típicamente se ha observado resistencia a medicamentos antifúngicos. Esta misma resistencia a agentes antifúngicos es lo que es parcialmente responsable por la alta tasa de mortalidad observada en pacientes inmunocomprometidos (1,7).

Fusarium spp. típicamente se puede encontrar en tierra, agua y en sustratos orgánicos (6). Su presentación clínica varía dependiendo del estatus inmunológico del paciente afectado. El rol del sistema inmune en la infección por *Fusarium* no ha sido elucidado completamente; sin embargo, se ha reportado que la inmunidad celular tiene

mucha relevancia en contra de infecciones fúngicas (5). Adicionalmente, se ha observado en investigaciones con modelos animales que la inoculación de *Fusarium spp.* en sujetos que presentaban un estado prolongado de neutropenia condujo a una carga fúngica superior en comparación con los animales que no tenían neutropenia (8).

En individuos con un sistema inmunológico no comprometido, se puede manifestar como una infección dermatológica localizada que resulta en la formación posterior a lesiones en piel que pueden que sean el único indicador que tenga un paciente inmunocompetente (8). Otro factor de riesgo es el conteo de linfocitos T bajo o reducido.. En pacientes que experimentan enfermedad de injerto contra huésped (10,11).

Es de vital importancia considerar la infección diseminada que tiene mal pronóstico y se asocia de manera cuasi exclusiva a los pacientes con un sistema inmune comprometido. En pacientes con alteraciones del sistema inmune con infección por *Fusarium* diseminada tienen una mortalidad del 70-80% (9). También se puede observar un mayor índice de mortalidad en pacientes que recibieron corticosteroides. Por su propensión de ser resistentes a tratamiento, son de particular relevancia en los pacientes inmunocomprometidos. Los casos de infección diseminada por *Fusarium spp.* en seres humanos se dan casi exclusivamente en casos de pacientes inmunocomprometidos (5,12).

Es importante resaltar que las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) contribuyen de manera importante a la mortalidad de pacientes pediátricos (13) . El tratamiento y los

aspectos clínicos de las IFIs varían entre la población pediátrica y adulta (14). La infección diseminada por *Fusarium* spp. es una patología de gran interés, principalmente en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en los sometidos a trasplante de células hematopoyéticas y con neutropenia secundaria a quimioterapia por leucemia linfoblástica aguda, siendo esta de difícil tratamiento y mal pronóstico (15,16). Los pacientes que se encuentran recibiendo terapia basada en inmunomoduladores, se encuentran en mayor riesgo (7).

La sospecha clínica hace el diagnóstico de fusariosis la cual encuentra respaldo en el examen de biopsias y cultivos derivados de las lesiones pertinentes. En el contexto de esta patología, las peculiaridades morfológicas discernibles de las especies implicadas abarcan hifas hialinas septadas, caracterizadas por la presencia concomitante de macroconidias adoptando una configuración de medialuna, así como la aparición de microconidias que emergen de conidióforos específicos; la capacidad angioinvasiva también define y juega un rol importante en su fisiopatología. Estos criterios morfológicos constituyen elementos fundamentales para la identificación y discriminación precisa de las cepas de *Fusarium* spp. en el contexto clínico, contribuyendo así a un diagnóstico diferencial más preciso y orientado.

Se han realizado algunos estudios que exploran el panorama epidemiológico de los casos de IFIs en pacientes oncológicos.. En un estudio multicéntrico publicado en Brasil en 2014 sobre casos de fusariosis diseminada (FD) que involucraron pacientes de once países, el 92% de los participantes presentaba enfermedades hematológicas. Las

conclusiones destacan factores pronósticos desfavorables, como el uso de corticosteroides, neutropenia profunda y tratamiento con anfotericina B (17).

En un estudio prospectivo publicado en 2020 y realizado en cuatro centros hematológicos en Brasil, se analizó la incidencia y la carga de las enfermedades fúngicas invasivas en tres grupos: pacientes hematooncológicos y pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). En un estudio de agosto de 2015 a julio de 2016, se monitoreó a 192 pacientes, incluyendo receptores de TCM (allogénicos y autólogos), pacientes con LMA y pacientes con LLA, durante la neutropenia inducida por quimioterapia o el régimen de acondicionamiento. La incidencia total de enfermedades fúngicas invasivas fue del 13.0%, siendo la aspergilosis invasiva la más prevalente (14 casos), seguida por la candidemia (6 casos) y la fusariosis (3 casos). La carga de enfermedades fúngicas invasivas fue más elevada en pacientes con LMA/SMD, seguida por LLA (18).

El esquema de tratamiento para estos pacientes no ha sido establecido a ciencia exacta. No obstante, la elección de la monoterapia como enfoque inicial en pacientes inmunocomprometidos parece ser inapropiada, y esto se evidencia claramente al considerar la alta tasa de mortalidad que sigue registrándose en este grupo. Además, hay una escasez relativa de literatura sobre la utilización de tratamientos antifúngicos combinados en la población pediátrica. En muchos casos, la falta de conocimiento obliga a los clínicos a basar el tratamiento en la experiencia clínica y las decisiones que se toman con los adultos.

Se toman estrategias para el manejo ideal de esta patología sigue sin estar claramente definida. Actualmente, las directrices estadounidenses utilizan como monoterapia el voriconazol (23). Un componente esencial en la gestión terapéutica de estos pacientes es la atención centrada en potenciar la respuesta inmunológica, lo cual se considera crucial para obtener resultados favorables durante la administración del tratamiento. Por otra parte, las directrices europeas para el diagnóstico y tratamiento de otras micosis diseminadas sugieren la combinación de voriconazol y anfotericina B lipídica como tratamiento de primera línea, con posaconazol indicado como terapia de rescate (21).

Se han llevado a cabo revisiones científicas que proponen el tratamiento coadyubante con estimuladores de colonia de granulocitos junto con la terapia antifúngica, con el propósito de potenciar la respuesta inmunológica y abordar la infección de manera sinérgica. A pesar de la observación beneficiosa en algunos estudios de estos medicamentos en casos de neutropenia grave, hasta el momento no se ha consolidado su empleo como terapia adicional (24–26).

Existe poca literatura sobre el régimen de tratamiento óptimo en pacientes pediátricos y aún menos literatura en una población mexicana. Por ende se llevó a cabo el presente estudio para poder definir y entender las características demográficas y sus desenlaces en una población pediátrica mexicana con LLA.

CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tasa de mortalidad por fusariosis diseminada en niños alcanza el 80% al compararse con reportes de niños con infección local (17,27). Ninguna literatura científica ha establecido guías clínicas concretas que reporten la recomendación de tratamiento en la población pediátrica. Las recomendaciones que existen al momento se encuentran ancladas sobre la experiencia clínica de los pacientes adultos, lo cual no es óptimo para establecer el tratamiento más apropiado de manera individualizada.

La mayoría de los agentes antifúngicos han tenido pobre actividad *in-vitro* cuando entran en contacto contra especies *Fusarium*, lo cual es un resultado esperado al entender la alta tasa de resistencia de estas especies. No se cuenta con una pauta clínica sobre qué terapia es la más eficaz en términos de desenlaces de mortalidad y la frecuencia baja de estos casos contribuye a la laguna de conocimiento sobre este tema.

CAPÍTULO IV

JUSTIFICACIÓN

La alta mortalidad de la fusariosis diseminada nos habla de que el tratamiento tradicional utilizado para esta micosis invasora está demostrando resultados muy limitados. En la actualidad no contamos con guías que nos digan cual es la mejor opción terapéutica en esta infección fúngica y no existe literatura que permita comparar los diversos medicamentos con enfermedad confirmada.

La generación de conocimiento sobre el tratamiento ideal sería muy valiosa para los pacientes que dependen de estos medicamentos para reducir su riesgo de mortalidad. Por ende, entender la relevancia del tratamiento en estos casos es de alto impacto en desenlaces importantes para los pacientes y sus familias.

CAPÍTULO V

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y desenlace de Fusariosis Invasiva en pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Agudo (LLA) de un Centro de Atención de Tercer Nivel en el Noreste de México?

CAPÍTULO VI

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar las características clínicas y el desenlace de Fusariosis Invasiva en pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Agudo (LLA) de un Centro de Atención de Tercer Nivel en el Noreste de México.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar la susceptibilidad de los antifúngicos utilizados
2. Identificar en pacientes pediátricos los medicamentos mas utilizados
3. Identificar cuales son los factores de riesgo relacionados con mayor mortalidad en niños

CAPÍTULO VII

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo

POBLACIÓN

Niños con fusariosis comprobada por cultivo en un centro de tercer nivel de Mayo 2018 – Agosto 2021. Se reportaron casos de fusariosis categorizadas de acuerdo con el EORTC/MSG (28).

El diagnóstico de LLA de células B se confirmará a través de paneles de leucemia. Las variables serán extraídas de los expedientes clínicos y analizadas de manera descriptiva.

LUGAR O SITIO:

Se llevó a cabo este estudio dentro del departamento de pediatría, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León incluyendo pacientes entre mayo 2018 - agosto 2021.

CRITERIOS

Criterios de Inclusión

1. Niños de 2 a 13 años
2. Mujeres y hombres
3. Pacientes con citas entre mayo 2018 - agosto 2021 de la consulta 14
4. Pacientes que presentaron cultivo positivo para fusariosis

Criterios de exclusión:

1. Niños menores de 2 años y mayores de 13 años
2. Expedientes incompletos en la base de datos
3. Cultivos sin resultados
4. Pacientes que no acudieron dentro del rango mayo 2018 - agosto 2021

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El diseño del estudio es poblacional, el universo completo se conforma por pacientes que se encuentran con los criterios de inclusión que registraron dentro de la Consulta 14 del Hospital Universitario “José Eleuterio González” entre mayo 2018 – agosto 2021.

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES

La edad mediana fue de 8 [6-12], 2 (33%) de los pacientes eran mujeres. Todos los pacientes incluidos estaban en la fase de inducción de la remisión de su terapia y todos tenían una leucemia linfoblástica aguda de células B confirmada, presentando todos neutropenia. Tres pacientes (50%) tenían una coinfección bacteriana (*E. coli*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella blee*), 4 (66.7%) tenían catéter venosos central y 2 habían sido sometidos a cirugía endoscópica nasosinusal; la supervivencia a 1 año fue del 83.33% (**Tabla 1**).

Tabla 1.

Características	Pacientes con LLA y Fusariosis n=6
Edad <i>m</i> [rango]	8.6 [2.422]
Masculino n(%)	4 (66.66%)
Femenino n(%)	2 (33.33%)
Coinfección bacteriana n(%)	3 (50%)
Supervivencia a 1 año n(%)	5 (83.33%)
Cirugías n(%)	2 (33.33%)
CVC n(%)	4 (66.66%)

Tabla 1. Características basales de los pacientes. *m*= media; *n*= número de pacientes; CVC= Catéter venoso central

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

Al realizar las pruebas de sensibilidad, se identificaron tres pacientes con resistencia a Anfotericina B y dos pacientes con resistencia a Voriconazol. Al examinar la susceptibilidad a otras terapias, se observó que dos pacientes eran susceptibles a Posaconazol, uno a Itraconazol y uno a Caspofungina (**Tabla 2**).

Tabla 2.

Paciente	Anfotericina B	Voriconazol	Caspofungina	Posaconazol	Itraconazol
A	Sensible	Sensible	Sensible	ND	ND
B	Resistente	Resistente	ND	Sensible	ND
C	Resistente	Resistente	ND	ND	Sensible
D	Resistente	Sensible	ND	Sensible	ND
E	ND	ND	ND	ND	ND
F	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 2. Resultados de pruebas de sensibilidad a tratamiento. *ND= No disponible*

TRATAMIENTO Y MORTALIDAD

A 5 pacientes se les administró Anfotericina B + Voriconazol como tratamiento definitivo y a un paciente se le administró Posaconazol después de que presentara resistencia a la terapia inicial, no hubo diferencia significativa en los desenlaces de mortalidad y días de fiebre entre estas terapias (**Tabla 3**).

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.600 ^a	1	.439	1.000	.667
Corrección de continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitud	.908	1	.341	1.000	.667
Prueba exacta de Fisher				1.000	.667
Asociación lineal por lineal	.500 ^c	1	.480	1.000	.667
N de casos válidos	6				

Tabla 3. Chi-cuadrada de Pearson entre uso de Anfotericina B y Mortalidad.

a. 4 casillas (100.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .33

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. El estadístico estandarizado es .707

CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos ofrecen una visión comprehensiva de la gestión terapéutica en pacientes pediátricos afectados por Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y fusariosis en un hospital de tercer nivel en México. Los tratamientos predominantes fueron Anfotericina B y Voriconazol; sin embargo, se destacó la resistencia, en mayor medida, a Anfotericina B, seguido por Voriconazol. En este contexto, la segunda línea terapéutica fue Posaconazol, con resultados favorables a los 12 meses.

En un informe de caso publicado en 2022, se reporto un paciente adolescente de 15 años con LLA y fusariosis resistente a Anfotericina B (29). En esta situación, la combinación terapéutica de Voriconazol + Terbinafina condujo a la resolución completa de la infección después de 4 meses de tratamiento. Otro informe de caso, con resistencia a Voriconazol, optó por una terapia combinada de Anfotericina B + Caspofungina durante 110 días, seguida de terapia de mantenimiento con Voriconazol (30).

Anterior a estos estudios, en una cohorte de 21 pacientes con resistencia a antifúngicos tradicionales, el 48% mostró una recuperación exitosa con el régimen de Posaconazol (31). Se observó que aquellos individuos con neutropenia persistente o fusariosis diseminada tuvieron desenlaces clínicos desfavorables. En la mayoría de los casos con condiciones hematológicas y fusariosis invasivas, la infección se desarrolla en el contexto de la neutropenia (32,33,34). Según un estudio en centros españoles con 58 casos de fusariosis invasiva, solo 24% ocurrió en pacientes sin neutropenia (35). Este estudio identificó que el 100% de los estudiados presentaba neutropenia profunda durante la enfermedad.

En un estudio realizado en 2021 (36), se desarrolló la EQUAL Fusariosis Score, una herramienta de 18 puntos que abarca desde la identificación temprana de pacientes en riesgo hasta el seguimiento post-recuperación. Esta herramienta está diseñada para ayudar a los clínicos a seguir las guías clínicas de manera más efectiva, aumentando así las probabilidades de recuperación de los pacientes.

El puntaje máximo de la EQUAL Fusariosis Score es 24, distribuido de la siguiente manera: 1 punto para la profilaxis primaria con voriconazol o posaconazol en pacientes con neutropenia y cultivo positivo para *Fusarium* en lesiones superficiales de la piel; 1 punto para pacientes inmunocomprometidos con historial de fusariosis invasiva que reciben profilaxis con voriconazol, posaconazol o anfotericina B; y 2 puntos para cada una de las siguientes pruebas de diagnóstico: TAC sinusal y torácica, cultivo de sangre, histopatología de la piel, cultivo de piel, y examen directo de las lesiones de la piel. En cuanto a la serología, se otorga 1 punto a cada uno de los siguientes estudios: antígeno galactomanano en suero, 1,3-beta-D-glucano en suero, PCR/MALDI-TOF MS y prueba de susceptibilidad antifúngica.

Una vez identificado, se otorgan 2 puntos por iniciar el tratamiento de primera línea con voriconazol, posaconazol o anfotericina B liposomal, o una combinación de anfotericina B con voriconazol. Además, se añade 1 punto por la terapia de desbridamiento quirúrgico del tejido necrótico, G-CSF/GM-CSF o transfusión de granulocitos. Se sugiere el seguimiento con la prueba de galactomanano en suero, otorgando 2 puntos por este seguimiento.

Dado que este estudio es retrospectivo no se pudo aplicar esta escala, sin embargo, por la complejidad de la gestión de esta infección fúngica, la utilización de herramientas como la EQUAL Fusariosis Score podría ser considerada para incorporarse a investigaciones

en puerta y tomas mejores decisiones en el manejo de los pacientes y tener una referencia cuantitativa para análisis estadísticos y de calidad.

Este trabajo, así como las comparaciones hechas anteriormente se adhieren a las guías actuales; a la fecha existen dos guías principales que sirven como referentes: 1) la Guía Conjunta de la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y la European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (37), y 2) la Guía Conjunta de la International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) y la American Society for Microbiology (ASM)(38).

Ambas guías de referencia, coinciden en la recomendación de administrar profilaxis primaria a pacientes con neutropenia y/o inmunodeficiencia de células T. Esta medida preventiva debe llevarse a cabo mediante el uso de medicamentos como el voriconazol, posaconazol o formulaciones de anfotericina B, ya sea liposomal o complejo lipídico. Estas opciones no solo son fundamentales en el ámbito de la profilaxis, sino que también se consideran esenciales en el tratamiento de la fusariosis activa.

Es importante reconocer las limitaciones inherentes al presente estudio. La muestra limitada de pacientes y los registros incompletos, así como la naturaleza metodológica retrospectiva del estudio constituyen desafíos que restringen la realización de análisis más detallados. Estas limitaciones deben ser consideradas al interpretar los resultados y podrían ser objeto de futuras investigaciones que busquen abordar estos aspectos pendientes.

En conjunto, este estudio aporta a la comprensión de la fusariosis invasiva en el noreste de México, proporcionando una perspectiva sobre tratamiento, comorbilidades y resistencia a fármacos en pacientes pediátricos con neutropenia.

CAPÍTULO X

CONCLUSIÓN

En el presente estudio, se abordó la Fusariosis Invasiva en pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), una entidad clínica compleja y de alta relevancia en la población inmunocomprometida. Los hallazgos de esta investigación subrayan la complejidad en el tratamiento de fusariosis invasiva, reforzando la importancia de la investigación continua y la búsqueda de enfoques terapéuticos más eficaces. Dada la falta de consenso en la literatura médica, este estudio contribuye al conocimiento y la descripción clínica de la enfermedad en el contexto pediátrico, sirviendo como un punto de partida para futuras investigaciones que aspiren a mejorar las tasas de supervivencia y calidad de vida en esta población de pacientes vulnerables.

CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Hatmi, Meis JF, de Hoog GS. Fusarium: Molecular Diversity and Intrinsic Drug Resistance. 2016;12(4).
2. Nucci M, Anaissie E. Fusarium Infections in Immunocompromised Patients. Clin Microbiol Rev. 2007;20(4).
3. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of Fusarium species. Clin Microbiol Rev 1994;7(4).
4. Rosa, P. D. D., Ramirez-Castrillon, M., Borges, R., et al. Epidemiological aspects and characterization of the resistance profile of Fusarium spp. in patients with invasive fusariosis. J Med Microbiol. 2019;68(10).
5. Guarro J. Fusariosis, a complex infection caused by a high diversity of fungal species refractory to treatment. Eur J Clin Microbiol Infect 2013;32(12).
6. Ma LJ, Geiser DM, Proctor RH, Rooney AP, O'Donnell K, Trail F, et al. Fusarium pathogenomics. Annu Rev Microbiol. 2013;65(12).
7. Marcoux D, Jafarian F, Joncas V, Buteau C, Kokta V, Moghrabi A. Deep cutaneous fungal infections in immunocompromised children. J Am Acad Dermatol. 2009;61(5).
8. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous Infection by Fusarium Species in Healthy and Immunocompromised Hosts: Implications for Diagnosis and Management. Clin Infect Dis. 2002;35(8).
9. 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;37(12).
10. Dabas, Y., Bakhshi, S., Xess, I. Fatal Cases of Bloodstream Infection by *Fusarium solani* and Review of Published Literature. *Mycopathologia.* 2016;181(3–4).
 11. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a Significant Emerging Pathogen in Patients With Hematologic Malignancy: Ten Years' Experience at a Cancer Center and Implications for Management. *Blood.* 1997;90(3).
 13. Bartlett AW, Cann MP, Yeoh DK, Bernard A, Ryan AL, Blyth CC, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in immunocompromised children; an Australian national 10-year review. *Pediatric Blood and Cancer.* 2019.
 15. Garnica M, da Cunha MO, 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;60(6).
 17. 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).
 18. Souza L, Nouér SA, Morales H, Simões B, Solza C, Queiroz-Telles F, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses.* 2021;64(3).
 19. 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 Florence Italy.* 2019;31(2).
 20. 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;51(3).

21. 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;35.
22. Cornely OA, Mullane KM, Ostrosky-Zeichner L, Maher RM, Croos-Dabrera R, Lu Q, et al. Isavuconazole for treatment of rare invasive fungal diseases. *Mycoses*. 2018;61(8).
23. Thammishetti V, Kaul A, Bhadauria DS, Balasubramanian K, Prasad N, Gupta A, et al. A retrospective analysis of etiology and outcomes of refractory capd peritonitis in a tertiary care center from North India. *Perit Dial Int*. 2018;38(6):441–6.
24. Yu J, Chen Y, Fang J, Zhang K. Successful treatment of disseminated fusariosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26).
25. Tupaki-Sreepurna A, Kindo AJ. *Fusarium*: The Versatile Pathogen. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36(1):8–17.
26. Yoshihara S, Ikemoto J, Fujimori Y. Update on granulocyte transfusions: accumulation of promising data, but still lack of decisive evidence. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(1):55.
2022;32(5):623–8.
30. Uemura S, Tamura A, Yamamoto N, Saito A, Nakamura S, Fujiwara T, et al. Successful combination therapy of liposomal amphotericin B and caspofungin for disseminated fusariosis in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia.

Pediatr Infect Dis J. 2018;37(10).

31. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1398–403.
32. Muhammed M, Coleman JJ, Carneiro HA, et al. The challenge of managing fusariosis. *Virulence*. 2011; 2:91–6.
33. Nucci M, Barreiros G, Akiti T, Anaissie E, Nouér SA. Invasive fusariosis in patients with hematologic diseases. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(10):815.
34. Barragán-Reyes A, Esaú López Jácome L, Perales-Martínez D, Nava-Ruiz A, Hernández M de LG, Cornejo-Juárez P, et al. Fusariosis in Mexico: a ten-year retrospective series. *Med Mycol*. 2023.
35. Pérez-Nadales, E.; Alastruey-Izquierdo, A.; Linares-Sicilia, M.J.; Soto-Debrán, J.C.; Abdala, E.; García-Rodríguez, J.; Montejo, M.; Muñoz, P.; Lletí, M.S.; Rezusta, A.; et al. Invasive Fusariosis in Nonneutropenic Patients. 2021, 27, 24–36.