

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HEMATONCOLÓGICOS EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL DEL NORESTE DE MÉXICO”**

POR

DRA. ALEX KAROLINA DE LA CRUZ CÁRDENAS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

NOVIEMBRE, 2024

**“EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HEMATONCOLÓGICOS EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL DEL NORESTE DE MÉXICO”**

Aprobación de la tesis:

Denisse N.

Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio
Director de la tesis



Dra. Med. Idalia Aracely Cura Esquivel
Coordinador de Enseñanza

Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación

Dr. Med. Fernando Félix Montes Tapia
Jefe de Servicio o Departamento

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

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Concluyo una de las etapas más importantes de mi vida en la cual se me dio la oportunidad de crecer como médico y como persona, no sin antes agradecer a quienes siempre estuvieron presentes.

A mis padres, mis mayores ejemplos a seguir.

A mi hermana, mi alma gemela.

A mi esposo, mi apoyo incondicional.

A mis compañeras de residencia, mis confidentes.

A cada uno de mis pacientes, mis mejores maestros.

Al hospital que me formó, mi casa por 3 años.

A Dios, mi fuerza de cada día.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	19
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	20
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	21
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	25
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	30
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	34
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA	35

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 42

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Tabla 1. Características clínicas de 28 pacientes pediátricos hematoncológicos con IFI clasificados en base a si la infección fue causada por levaduras u hongos filamentosos.	25
2. Tabla 2. Diagnósticos fúngicos en 28 pacientes pediátricos hematoncológicos atendidos en un hospital de 3er nivel del noreste de México.	26
3. Tabla 3. Descripción general de 28 pacientes hematoncológicos con IFI.	27

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

CVC: Catéter venoso central

EORTC/MSGERC: Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis

IFI: Infección fúngica invasora

IMC: Índice de masa corporal

IV: Intravenoso

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

TCHP: Trasplante de células hematoprogenitoras

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

UTIP: Unidad de terapia intensiva pediátrica

1. Resumen

Antecedentes y objetivo. Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son enfermedades oportunistas presentes en pacientes inmunodeprimidos y críticos. De acuerdo al consenso en 2020 establecido por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis (EORTC/MSGERC), la definición cambia si el agente causal es una levadura o moho, y también depende del estudio diagnóstico utilizado.

El objetivo del presente estudio fue describir la epidemiología y los desenlaces clínicos de pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas que desarrollaron IFI probadas en un hospital de tercer nivel en el noreste de México.

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal mediante la revisión del expediente clínico de los pacientes pediátricos hematológicos con diagnóstico de IFI probada que acudieron al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL, durante el periodo de enero de 2018 a diciembre 2023. Se utilizaron las definiciones de la EORTC/MSGERC para clasificar los casos. Se utilizaron desviaciones estandar, prueba chi cuadrada, prueba de Fisher y T-Student. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

Resultados. Se incluyeron 28 pacientes. El 25% de las IFI fueron ocasionados por levaduras, y el 75%, por hongos filamentosos. La edad media al momento del diagnóstico IFI fue de 7 años. Las infecciones por *Cándida* spp. y *Aspergillus* spp. fueron las más frecuentemente encontradas. La leucemia linfoblástica aguda de células B fue la comorbilidad más frecuentemente asociada. Otros factores de

riesgo descritos fueron la neutropenia, el uso de medicamentos esteroides y antibióticos de amplio espectro, y la presencia de dispositivos intravenosos, sin ser estadísticamente significativos.

Conclusiones. El estudio proporciona una visión integral de la epidemiología de las IFI en pacientes pediátricos hematoncológicos en un hospital de tercer nivel en México. Los resultados subrayan la necesidad de una vigilancia continua, la implementación de medidas profilácticas y la mejora en las estrategias de diagnóstico y tratamiento para reducir morbilidad asociada a estas infecciones.

Palabras clave

Factores de Riesgo, Infecciones Fúngicas Invasoras, Leucemia-Linfoma, Micosis, Neoplasias, Epidemiología.

2. Introducción

El concepto de infecciones fúngicas invasiva ha ido cambiando conforme se han implementado de nuevas técnicas diagnósticas. De acuerdo con el último consenso de 2020 establecido por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis, la definición varía conforme a si el agente causal es una levadura u hongo filamentoso, y también depende del estudio diagnóstico utilizado pudiendo ser análisis microscópico, cultivo de tejido, cultivo en sangre, serología o amplificación de ADN, clasificando las IFI en posible, probable y probada.

Pudiendo causar infecciones profundas tisulares o fungemias, los criterios para IFI probada por hongos filamentosos son: presencia de hifas o formas similares a levaduras melanizadas en examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de una muestra obtenida mediante aspiración con aguja o biopsia, acompañado de evidencia de daño tisular asociado, cultivo positivo en muestra tomada por técnica adecuada en sitio estéril ó hemocultivo con presencia de hongos acompañados de datos clínicos asociados con el microorganismo encontrado. Los criterios para IFI probada por levaduras son: presencia de hifas o pseudohifas en examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo acompañadas de presencia de daño tisular asociado, cultivo positivo en muestra tomada por técnica adecuada en sitio estéril o prueba de antígeno positivo, o cultivo sanguíneo con presencia de levaduras asociado a síntomas asociados al microorganismo encontrado. ¹

Antecedentes

Las infecciones fúngicas invasivas se consideran oportunistas, ya que son casi exclusivas de los pacientes inmunodeprimidos y críticos, y con esto conllevan una alta morbilidad y mortalidad. Las condiciones que predisponen a la población a presentar inmunodepresión se ha incrementado en los últimos años, por lo que las infecciones fúngicas invasivas también han ido en aumento. En adultos, la incidencia se encuentra cerca del 30%, y la mortalidad cerca del 50%.¹⁻³

En el caso de la población infantil, la incidencia real es difícil de evaluar, debido a que se aplican regímenes quimioterapéuticos más invasivos, se utilizan nuevos antimicóticos y se han aplicado esquemas de tratamiento profilácticos, e incluso han influido las diferencias en población y diseño en estudios, lo que parece indicar una menor incidencia que en los adultos.^{4,5}

A pesar de que se ha logrado un gran progreso en el diagnóstico, prevención y tratamiento en estas infecciones, la tasa de mortalidad se encuentra entre el 6 % y el 80%.⁶ El uso de profilaxis antifúngica ha ocasionado la modificación de la epidemiología fúngica.⁷ Además, el uso de inmunomoduladores en el tratamiento de las neoplasias ha expandido una nueva ventana de periodos de riesgo.⁸

Estas infecciones fúngicas representan una importante causa de morbimortalidad en niños con enfermedades hematológicas malignas y se desarrollan con mayor frecuencia por cepas de *Candida* y *Aspergillus*. La candidiasis invasora ha registrado una tasa de mortalidad mayor al 30%, mientras que la de aspergilosis invasora es superior 50% en pacientes con hemopatías malignas o en pacientes que han recibido un trasplante hematopoyético.⁹ Los patógenos capaces de producir una infección fúngica invasora también se han incrementado, ya que se

han agregado otras especies de *Candida*, *Aspergillus*, *Trichosporum*, *Fusarium*, *Scedosporium* y mucorales, las cuales son de difícil diagnóstico y son resistentes a tratamiento, por lo que se asocian a mayor mortalidad.¹⁰

En un estudio prospectivo realizado en España sobre candidemia entre los años 2010 y 2011 en una población de 7 237 228 personas se obtuvo una incidencia de 10.4 episodios de 10^5 habitantes por año, de los cuales el 39% eran pacientes oncohematológicos, el 15.9% representaban fungemias de brecha y el 24.4% habían recibido azoles previamente. *Candida albicans* fue la especie aislada con más frecuencia en un 42%. En pacientes hematológicos fueron aislados más frecuentemente las especies no *C. albicans* en un 77.6%, mientras que en los pacientes oncológicos se aislaron en un 52%.¹¹

Anteriormente la candidiasis invasora representaba la micosis más prevalente, pero debido al uso de fluconazol de manera profiláctica disminuyó la infección fúngica invasora por levaduras, aumentando la infección invasora por hongos filamentosos, especialmente la aspergilosis invasora. La incidencia de infecciones fúngicas invasoras por hongos filamentosos en pacientes hematológicos de riesgo va del 4 al 22%, siendo la aspergilosis lo más prevalente. *Aspergillus fumigatus* es la especie predominante en aspergilosis invasiva en el paciente hematológico, aunque se ha visto un aumento en especies como *A. flavus* y *A. terreus*.¹²

Los factores que se han visto asociados a infecciones fúngicas invasivas tanto en adultos como en pacientes pediátricos inmunodeprimidos son las neoplasias malignas subyacentes, especialmente la leucemia aguda, neutropenia profunda y prolongada, un régimen quimioterapéutico agresivo, la terapia con antibióticos

y trasplante de células madre hematopoyéticas.^{13,14} Entre las condiciones predisponentes centradas en la población infantil podemos mencionar las neoplasias, inmunodeficiencias primarias, ser receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos, ser producto de parto prematuro y permanecer en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.¹⁵

Los factores de riesgo para infección invasora por *Candida* en pacientes oncohematológicos pueden relacionarse con el huésped, como mucositis o previa colonización por el agente; con la enfermedad y su tratamiento como neutropenia, catéter venoso central, nutrición parenteral, cirugía abdominal, esteroides; y factores relacionados con las complicaciones como la enfermedad injerta contra huésped, infección por citomegalovirus, etc.¹¹

Entre los factores de riesgo para aspergilosis invasiva están la situación clínica del huésped; factores relacionados con su tratamiento; factores del trasplante hematopoyético, como los relacionados al procedimiento, complicaciones; y los factores de patogenicidad de cada especie del patógeno. La neutropenia profunda y prolongada constituye uno de los mayores factores de riesgo para aspergilosis invasiva; también constituyen factores de riesgo la linfopenia (especialmente de células T), y las alteraciones del sistema mononuclear fagocítico.¹²

Dentro de las hemopatías que tienen un riesgo mayor de desarrollar aspergilosis invasiva se encuentran leucemia mieloide aguda, LLA, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple y aplasia medular; también representan un factor de riesgo mayor aspectos propios de la enfermedad avanzada como recaídas, la edad de debut y la mayor edad del paciente. Influyen en la inmunidad aumentando la

susceptibilidad algunos factores biológicos, como hiperglucemia persistente, acidosis o malnutrición. Las disfunciones orgánicas, la patología pulmonar subyacente, así como el antecedente de aspergilosis invasora son factores predisponentes. Dentro de los factores de riesgo asociados a tratamiento están la quimioterapia y la terapia esteroidea prolongada y/o en altas dosis. Los factores de riesgo para una aspergilosis invasiva precoz post trasplante hematopoyético son la enfermedad por citomegalovirus y el uso de progenitores hematopoyéticos obtenido de sangre de cordón umbilical. La enfermedad injerto contra huésped crónica extensa suele ser un factor de riesgo en aspergilosis invasiva tardía post trasplante. La estancia hospitalaria en habitaciones sin filtros HEPA y la exposición a áreas de construcción representan factores de riesgo ambiental, ya que la aspergilosis es frecuentemente de origen extrahospitalario y las conidias se encuentran en altas concentraciones en el aire.¹²

El hemocultivo, a pesar de su escasa sensibilidad, es la mejor técnica para el diagnóstico de candidemia. Las infecciones por hongos filamentosos suelen crear imágenes radiológicas similares a las producidas por aspergilosis invasiva, por lo que suelen emplearse técnicas más agresivas para su diagnóstico, como la biopsia de la zona afectada.¹⁶

La candidiasis invasora puede presentarse clínicamente como candidemia, la cual es la más frecuente y puede o no tener síntomas de diseminación; candidiasis crónica diseminada que se presenta en el paciente hematológico cuando recupera la neutropenia; y en forma de infecciones focales invasoras. También se puede manifestar en forma de pústulas con base eritematosa o mialgias debido a microabscesos musculares.¹⁷

La aspergilosis invasiva es progresiva debido a su rápido crecimiento y con frecuencia es refractaria al tratamiento, especialmente cuando se hace un diagnóstico tardío y los factores de riesgo predisponentes persisten. Tiende a hacer angio-invasión y se disemina por vía hematológica o por contigüidad. La entrada suele ser por vía respiratoria y se presenta habitualmente como aspergilosis rino-sinusal aguda y, principalmente, como aspergilosis pulmonar invasora. La aspergilosis invasora rino-sinusal aguda invade la mucosa con infarto y se extiende hacia estructuras contiguas y endocráneo de manera centrifuga. Los pacientes pueden presentar congestión nasal, cefalea, epistaxis, fiebre, dolor rino-sinusal u orbitario, proptosis y tumefacción. La aspergilosis pulmonar invasiva tiende a manifestarse con síntomas inespecíficos, como tos, fiebre y disnea. En algunas ocasiones pueden presentarse síntomas de infarto pulmonar, como hemoptisis y dolor torácico debido a obstrucción de arterias por émbolos fúngicos.¹²

La profilaxis antifúngica representa una estrategia importante en pacientes con alto riesgo de infección fúngica invasora, la cual debe de realizarse con comprimidos de posaconazol de liberación prolongada durante la quimioterapia de introducción a la remisión de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico; y, en caso de no ser posible vía oral, se puede utilizar por vía intravenosa.^{18, 19} La anfotericina B liposomal intravenosa no ha demostrado tener una eficacia significativa reduciendo las tasas de infecciones fúngicas invasivas, por lo que hay poca evidencia para su recomendación como profilaxis.²⁰

La monitorización de medicamentos terapéuticos debe realizarse de los 2-5 días posteriores al inicio de la administración de voriconazol y debe repetirse en caso

de eventos adversos sospechosos o cambios de dosis en fármacos con los que pueden tener interacción. En general, sólo se recomienda la monitorización en casos de fracaso clínico. Los pacientes hematológicos u oncológicos sin riesgo de neutropenia prolongada, es decir, <500 células/ μL >7 días, no tienen un riesgo mayor de tener una infección fúngica invasiva, por lo que no deben recibir terapia profiláctica.²⁰ El tratamiento de candidiasis invasora empieza desde el retiro de sondas y CVC cuando se sospecha que son el foco de la infección.^{21,22} El tratamiento farmacológico específico depende de varios aspectos; una vez que se haya conocido la especie y su sensibilidad, deben desescalarsse los antifúngicos.²³

En la profilaxis farmacológica de la aspergilosis invasora, el itraconazol vía oral e intravenosa ha mostrado su eficacia, pero su uso se limita debido a sus efectos adversos, principalmente los gastrointestinales. El posaconazol ha mostrado gran eficacia, así como un excelente perfil de seguridad en la profilaxis de aspergilosis invasora en pacientes hematológicos de alto riesgo; está disponible en solución oral, lo que limita su uso en pacientes con mucositis.²⁴⁻²⁶ El voriconazol, que abarca hongos filamentosos, es eficaz en la prevención de aspergilosis invasora en pacientes que han sido sometidos a alotrasplante hematopoyético, y es práctico en el paciente hematológico, ya que se administra vía intravenosa y tiene gran biodisponibilidad vía oral.²⁷

La duración óptima en pacientes neutropénicos se debe mantener hasta que los neutrófilos sean >1.000 por microlitro; y en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped hasta que esté controlada la actividad del brote y el corticoide esté a dosis menor de 0.5 mg/kg/día de prednisona.^{28, 29} El tratamiento dirigido

se administra en casos donde hay pruebas de enfermedad fúngica invasora.^{30,31}

El voriconazol representa el gold standard en el tratamiento del paciente hematológico en aspergilosis invasora, y una alternativa terapéutica es la anfotericina B liposomal.^{32,33}

La terapia combinada de voriconazol con anfotericina B liposomal o una candina puede ser una alternativa en el caso de aspergilosis invasora pulmonar bilateral extensa, del sistema nervioso central o en caso de desarrollar insuficiencia respiratoria.³⁴ Las infecciones fúngicas invasoras por hongos emergentes, aunque infrecuentes, tienen un comportamiento agresivo y gran resistencia a los antifúngicos disponibles, por lo que la combinación de varios antifúngicos en conjunto con la cirugía en muchos casos constituye el tratamiento de elección.³⁵

Justificación

Los pacientes pediátricos hematológicos son población de riesgo para desarrollar infecciones fúngicas invasoras, incrementando la morbimortalidad y costo en salud de manera considerable. Dentro de nuestra institución se encuentra el Centro Universitario Contra el Cáncer, siendo una de las más grandes instituciones de referencia oncológica en México, en el cual en los últimos años hemos visto un importante aumento en su diagnóstico. Documentar la incidencia de las infecciones fúngicas invasoras nos permitirá establecer estrategias para prevención, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado. Al contribuir con la generación del conocimiento podemos disminuir la mortalidad en nuestros pacientes pediátricos, de igual forma detectando factores pronósticos, ya que se sabe que hay factores de pronóstico desfavorable como lo son el inicio

temprano de la infección, la demora en la retirada del catéter y el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico. Tener mayor conocimiento sobre la enfermedad ayuda en la toma de decisiones que tienen impacto en la vida del paciente. Es por eso que resulta esencial conocer la situación epidemiológica de esta enfermedad en nuestros pacientes pediátricos hematooncológicos, ya que no se cuentan con datos sobre la situación en nuestra población.³⁶⁻³⁹

3. Hipótesis

No se requirió hipótesis debido a que es un estudio descriptivo.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la epidemiología clínica de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes pediátricos hematológicos en un hospital de tercer nivel del noreste de México?

4. Objetivos

Objetivo general

- Evaluar la epidemiología clínica de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes pediátricos hemato-oncológicos en un hospital de tercer nivel del noreste de México.

Objetivos específicos

- Conocer los agentes causales más frecuentes en nuestra población pediátrica.
- Identificar las enfermedades hematológicas y estadio de tratamiento que presentan los pacientes al presentar la infección
- Determinar las características clínicas presentadas por los pacientes con enfermedades hematológicas
- Conocer la evolución en los pacientes pediátricos hematológicos con infección fúngica invasivas.

5. Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal (serie de casos ambispectiva) mediante la revisión del expediente clínico de los pacientes pediátricos hematoncológicos con diagnóstico de infección fúngica invasiva que acudieron al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L durante el periodo de 2018 a 2023, que cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio. La información se obtuvo mediante revisión de expedientes clínicos.

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos hematoncológicos y oncológicos con diagnóstico de infección fúngica invasora que acudieron al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L. en el periodo de 2018 a 2023
- Edad de 0 a 15 años 11 meses

Criterios de exclusión

- Pacientes cuyos datos necesarios para el estudio no se encuentren completos (datos cruciales para el estudio)

Tamaño de muestra

No se hizo un cálculo probabilístico de la muestra ya que se incluirá a todo paciente que haya acudido en el periodo de enero 2018 a junio 2023 al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L. y que cumpla los criterios de selección.

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias absolutas y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportaron medias con desviaciones estandar. Para el analisis inferencial, se utilizaron la prueba de chi cuadrada y de la probailidad exacta de Fisher para variables cualitativas, y la prueba T-Student para muestras independientes en el caso de variables cuantitativas. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron en el paquete estadístico SPSS versión 25 (IBM, Armonk, NY, USA).

Consideraciones éticas

Debido a que se trata de obtención de datos a través de expediente clínico previo, se respetará el cumplimiento de la NOM-004-SSA3-2012, declaración de Helsinki 2013 y códigos y normas vigentes, protegiendo la confidencialidad del paciente, recabando únicamente los datos previamente mencionados en las variables y metodología. El presente estudio, además, fue previamente evaluado y aprobado por parte del Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

El presente protocolo fue enviado para su autorización al Comité de Ética y Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L. El presente protocolo no provee ningún tipo de ganancia financiera o comercial por su realización, por lo que los autores declararon no tener ningún tipo de conflicto de interés por su realización.

El investigador principal generó una base de datos maestra, y la mantuvo bajo resguardo en todo momento. Para el análisis, esta base de datos fue desprovista de las columnas que incluyan información personal, y esta base de datos “curada” o “anonimizada” es la que se envió al investigador encargado del análisis de los datos, asimismo, esta base de datos curada es la que quedó disponible para el resto de los investigadores en otras latitudes que la soliciten, a través de los medios y conductos habituales en investigación clínica. Estos procesos mantienen estándares de confidencialidad asignando un código a cada paciente incluido en el estudio mediante un número de identificación único del paciente. Esto significa que los nombres de los pacientes no se incluyen en los conjuntos de datos que se transmiten. La información médica puede entregarse al médico personal del paciente u otro personal médico adecuado responsable del bienestar del paciente con fines de tratamiento. Los datos generados en este estudio están disponibles para sus inspecciones previa solicitud por parte de representantes de las autoridades sanitarias nacionales y locales, y el comité de ética o comité de investigación, según corresponda, asimismo, son utilizados para divulgación científica por los medios habituales.

Esta investigación está considerada como una investigación sin riesgo para los sujetos de investigación según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17. Esta investigación no proporciona ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, pero si indirecto a través de la generación de conocimiento que ayudará a comprender mejor la patología en estudio y a aumentar la calidad del tratamiento a los pacientes que sufran el evento de interés en el presente estudio.

La realización del presente estudio no añade ningún riesgo al paciente ya que no interfirió con el manejo quirúrgico u hospitalario habitual de éste. Solo se documentaron las diferentes mediciones mediante la observación de los expedientes médicos y los hallazgos intraoperatorios. Los datos de los pacientes son anonimizados de tal manera que no habrá posibilidad de identificar a los sujetos de investigación como personas físicas. La información obtenida se utilizará con fines exclusivos de investigación

Procedimientos

Tras identificar a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, se le asignó a cada uno un número de episodio como método de identificación para registrarlo dentro de una base de datos junto con su número de expediente institucional, en la cual se incluyeron las diferentes variables que componen este protocolo de tesis.

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes candidatos para este estudio se obtuvieron de la historia clínica encontrada en el expediente clínico. Entre los datos demográficos, se obtuvieron: la edad, sexo e IMC; y en cuanto a los datos clínicos, se obtuvieron los siguientes datos: antecedentes personales patológicos clínicamente significativas.

Tras completar la base de datos, se utilizó estadística descriptiva y se determinó la incidencia infección fúngica invasora en la población de estudio.

6. Resultados

Se incluyeron 28 pacientes pediátricos hematológicos con diagnóstico de IFI probada. El rango de edad al momento del diagnóstico fue de 1 a 14 años, con una edad media de 7 ± 4.1 años. Fueron del sexo masculino 16 pacientes (57.1%) (Tabla 1). La edad fue menor en los pacientes con infección por levaduras en comparación con aquellos cuya etiología fueron hongos filamentosos (3.9 vs 7.7 años, $p=0.020$).

Tabla 1. Características clínicas de 28 pacientes pediátricos hematológicos con IFI clasificados en base a si la infección fue causada por levaduras u hongos filamentosos.

	Total (n=28)	Levaduras (n=7)	Hongos (n=21)	<i>p</i>
Datos demográficos				
Sexo femenino	12 (42.8%)	3 (42.8%)	9 (42.8%)	0.512
Edad (años)	6.8 ± 4.1	3.9 ± 3.6	7.7 ± 3.4	0.020
Comorbilidades, n (%)				
Neoplasias hematológicas	24 (85.7%)	3 (42.8%)	21 (100%)	
Neoplasias sólidas	4 (14.2%)	4 (57.1%)	0 (0%)	
Fase de tratamiento, n (%)				
Inducción a la remisión	21 (75%)	3 (42.8%)	18 (85.7%)	
Intensificación	1 (3.5%)	0 (0%)	1 (4.7%)	
Postrasplante	1 (3.5%)	0 (0%)	1 (4.7%)	
Radioterapia	2 (7.1%)	2 (28.5%)	0 (0%)	
Paliativo	1 (3.5%)	0 (0%)	1 (4.7%)	
No especificado	2 (7.1%)	2 (28.5%)	0 (0%)	
Factores de riesgo				
Neutropenia	23 (82.1%)	5 (71.4%)	18 (87.5%)	0.475
Portador de CVC	18 (64.2%)	6 (85.7%)	12 (57.1%)	0.214
Coinfección bacteriana	14 (50%)	5 (71.4%)	9 (42.8%)	0.187
Uso AB de amplio espectro	6 (21.4%)	3 (42.8%)	3 (14.2%)	0.312
Uso de esteroides	3 (10.7%)	1 (14.2%)	2 (9.5%)	0.475
Estancia en UTIP	5 (17.8%)	3 (42.8%)	2 (9.5%)	0.215
Post TCHP	1 (3.5%)	0 (0%)	1 (4.7%)	0.410

Los resultados se presentan en media \pm desviación estándar o frecuencia absoluta (porcentaje).

Valores de *p* calculados mediante: Chi Cuadrado de Pearson, Prueba exacta de Fisher, Prueba *t* de Student, Prueba U de Mann-Whitney.

IFI infección fúngica invasora, DE Desviación estándar, AB antibiótico.

En relación con el aislamiento de los patógenos, 25% de las infecciones fúngicas invasoras fueron ocasionadas por levaduras, y el 75% fueron ocasionadas por hongos filamentosos. De todos de los patógenos aislados, *Cándida spp* fue el más frecuente, identificado en 7 muestras, lo cual representa el 25% del total de casos estudiados. Dentro de la especie *Cándida*, se lograron aislar 3 casos de *cándida albicans*, 3 casos de *cándida tropicalis* y 1 caso de *cándida parapsilosis*. Todas las infecciones por hongos levaduriformes fueron infecciones del torrente sanguíneo (candidemia), asociados a dispositivos vasculares.

Así mismo, se observó una presencia notable de hongos filamentosos, dentro de los cuales las especies *Fusarium spp* (21.4%), y *Aspergillus spp* (21.4%), representaron la mayoría de los casos, encontrándose 6 casos de cada uno, del total de los casos estudiados. Se lograron identificar 2 casos de *Aspergillus flavus* y 1 caso de *Aspergillus niger*. También se identificó *Apophysomyces spp* en 2 casos, representando el 7.1% del total, *feohifomicetos* en 2 casos (7.1%) y *hialohifomicetos* en 5 casos (17.9%), del total de los casos. Los sitios anatómicos más comprometidos fueron nariz y senos paranasales (33.3%), pulmones (14.2%) y piel (14.2%).

Tabla 2. Diagnósticos fúngicos en 28 pacientes pediátricos hematoncológicos atendidos en un hospital de 3er nivel del noreste de México.

	Total (n=28)
Diagnóstico fúngico	
Fusariosis	6 (21.4%)
Mucormicosis	2 (7.1%)
Aspergilosis	6 (21.4%)
Candidemia	7 (25.0%)
Feohifomicosis	2 (7.1%)
Hialohifomicosis	5 (17.9%)

Los resultados se presentan en frecuencia absoluta (porcentaje).

Tabla 3. Descripción general de 28 pacientes hematooncológicos con IFI.

Paciente	Edad	Etiología	IFI probada	Método diagnóstico	Tratamiento	Desenlace
1	11	<i>Fusarium spp.</i>	Fusariosis diseminada	Biopsia de tejido + hemocultivo	L-ANF	Finado
2	9	<i>Fusarium spp.</i>	Fusariosis cutánea	Biopsia de piel	L-ANF + VRCZ	Vivo
3	7	<i>Fusarium spp.</i>	Fusariosis cutánea	Biopsia de piel	L-ANF + VRCZ	Vivo
4	6	<i>Fusarium spp.</i>	Rinosinusitis	Biopsia de tejido	L-ANF + VRCZ	Vivo
5	7	<i>Fusarium spp.</i>	Rinosinusitis	Biopsia de tejido	VRCZ	Vivo
6	12	<i>Fusarium spp.</i>	Fusariosis cutánea	Biopsia de piel	L-ANF + VRCZ	Vivo
7	1	<i>Aspergillus spp.</i>	Aspergilosis senopalatina	Biopsia de tejido	L-ANF + VRCZ	Vivo
8	6	<i>Aspergillus spp.</i>	Aspergilosis pulmonar	Lavado broncoalveolar	L-ANF + VRCZ	Vivo
9	14	<i>Aspergillus spp.</i>	Aspergilosis pulmonar	Lavado broncoalveolar	L-ANF + VRCZ	Finado
10	11	<i>Aspergillus flavus</i>	Aspergilosis mucocutánea	Biopsia de tejido	PSCZ	Vivo
11	1	<i>Aspergillus flavus</i>	Aspergilosis mucocutánea	Biopsia de tejido	VRCZ	Vivo
12	13	<i>Aspergillus niger</i>	Aspergilosis pulmonar	Lavado broncoalveolar	VRCZ	Finado
13	6	<i>Bipolaris maydis</i>	Rinosinusitis	Biopsia de tejido	L-ANF	Finado
14	3	<i>Bipolaris maydis</i>	Rinosinusitis	Biopsia de tejido	L-ANF + VRCZ	Vivo
15	10	<i>Apophysomyces spp.</i>	Mucormicosis	Biopsia de tejido	L-ANF	Finado
16	10	<i>Apophysomyces spp.</i>	Mucormicosis	Biopsia de tejido	PSCZ + CPFG	Vivo
17	7	<i>Hialohifomicetos</i>	Rinosinusitis	Biopsia de tejido	L-ANF + VRCZ	Finado
18	2	<i>Hialohifomicetos</i>	Rinosinusitis	Biopsia de tejido	L-ANF	Vivo
19	13	<i>Hialohifomicetos</i>	Rinosinusitis	Biopsia de tejido	VRCZ	Vivo
20	9	<i>Hialohifomicetos</i>	Rinosinusitis	Biopsia de tejido	VRCZ	Vivo
21	5	<i>Exerohilum spp.</i>	Rinosinusitis	Biopsia de tejido	VRCZ	Vivo
22	4	<i>Candida albicans</i>	Candidemia	Hemocultivo	FLCZ	Finado
23	2	<i>Candida albicans</i>	Candidemia	Hemocultivo	L-ANF	Finado
24	1	<i>Candida albicans</i>	Candidemia	Hemocultivo	L-ANF	Vivo
25	3	<i>Candida tropicalis</i>	Candidemia	Hemocultivo	L-ANF	Finado
26	6	<i>Candida tropicalis</i>	Candidemia	Hemocultivo	L-ANF + VRCZ	Finado
27	1	<i>Candida tropicalis</i>	Candidemia	Hemocultivo	L-ANF	Vivo
28	12	<i>Candida parapsilosis</i>	Candidemia	Hemocultivo	FLCZ + CPFG	Finado

L-ANF Anfotericina liposomal, VRCZ voriconazol, FLCZ fluconazol, PSCZ posaconazol, CPFG caspofungina, IFI infección fúngica inva

Dentro de las comorbilidades, los cánceres hematológicos representaron el 85.7% de los casos, siendo la leucemia linfoblástica aguda de células B fue la condición más frecuente, observada en el 71.4% de los casos reportados. Además, dentro de los cánceres hematológicos se reportó un caso de linfoma no hodking de células B y un caso de leucemia mieloide aguda. Los tumores sólidos se reportaron en 14.2% de los casos, incluyendo un caso de hepatoblastoma, un caso de endimoma, un caso de craneofaringeoma y un caso de Sarcoma de Ewing (Tabla 1).

Al analizar la fase de tratamiento en la que se encontraban los pacientes con cánceres hematológicos al momento de cursar con infección fúngica, el 87.5% se encontraban en fase de inducción a la remisión, el resto se encontraban recibiendo quimioterapia en otras fases, las cuales no fueron especificadas. De los pacientes con tumores sólidos, un 50% recibía radioterapia y un 50% quimioterapia (Tabla 2).

El 100% de los pacientes presentaron factores de riesgo agregados para infecciones fúngicas invasoras. De los factores de riesgo descritos, el más frecuente fue la presencia de neutropenia severa, reportado en el 82.1% de los pacientes. Otro factor de riesgo frecuentemente presente fue el ser portador de catéter venoso central agudo, el cual se reportó en el 53.6% de los pacientes. Además, se documentó uso de antibioticoterapia en el 21.4% de los pacientes, uso de terapia con esteroide en el 10.7%, y estancia en terapia intensiva pediátrica en el 17.9%, al momento del diagnóstico de IFI. Ninguno de los factores de riesgo se consideró estadísticamente significativo para desarrollar IFI (Tabla 1).

Como tratamiento empírico inicial para IFI se utilizaron anfotericina B, voriconazol y caspofungina tanto para hongos como para levaduras. Como tratamiento definitivo, se utilizó anfotericina B en el 71.4% de los pacientes con diagnóstico de candidiasis, y se utilizó anfotericina B y voriconazol, en el 71.4% y 71.4% de los pacientes con hongos filamentosos, respectivamente. Se realizó manejo quirúrgico en el 35.7% de los casos.

El 71% y 28% de los pacientes con IFI por levaduras y por hongos filamentosos, respectivamente, fallecieron, sin embargo se desconoce si fue por causa directa la infección. Se reportó una mortalidad del 39% del total de los pacientes con IFI.

7. Discusión

Las infecciones fúngicas invasoras son una importante causa de morbimortalidad en pacientes hematológicos, debido a su inmunocompromiso. Dado que esta población ha ido en aumento, es necesario mantener a las IFI dentro de las probabilidades diagnósticas en los pacientes hematológicos con sospecha de infección.

El presente estudio evaluó la epidemiología clínica de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) en pacientes pediátricos hematológicos en un hospital de tercer nivel en el noreste de México. Los hallazgos obtenidos destacan la prevalencia y las características de las IFI en esta población, lo cual es crucial para mejorar el manejo y pronóstico de estos pacientes vulnerables.

El actual estudio demostró que *Cándida spp* y *Aspergillus spp* fueron los agentes etiológicos mayormente encontrados, representando un 46% del total de las infecciones probadas. Aunque dicho resultado coincide con estudios previos en donde se reporta que estos microorganismos ocasionan la mayoría de las IFI, el porcentaje de este estudio contrasta con la literatura mundial, en donde se les atribuye hasta un 80-90% a estos microorganismos del total de las infecciones.¹ Se encontró una mayor infección por etiología fúngicas “emergentes” en comparación con la literatura previamente descrita. Así mismo, se encontró mayor incidencia de IFI por hongos filamentosos en contraste con estudios reportados en poblaciones similares a la estudiada, llegando a ser en este estudio de hasta 75%.¹

En cuanto a las comorbilidades de los población en este estudio, se destaca la leucemia linfoblástica aguda (71%) como la principal patología de base, lo cual

contrasta con lo reportado en otras investigaciones, donde se le atribuye un porcentaje debajo del 1%¹⁶. En el estudio de Oliver L, et al.⁸, describe la leucemia mieloide aguda (12.9%) como la patología con mayor tasa de IFI. En cuanto a los tumores sólidos como patología de base, Barlett A, et al., los describen presentes en 12.5% de los pacientes con IFI, lo cual es similar a lo encontrado en el estudio actual (14%).

En la investigación de Cesaro S, et al.⁷, se describen múltiples factores de riesgo asociados a presentar IFI, observándose neutropenia en el 77% de los pacientes, siendo ésta el factor más frecuente. Dichos resultados coinciden con lo encontrado en el presente estudio, donde se reportó la presencia de neutropenia en el 82% de los pacientes, reconociendo éste como principal factor de riesgo. Así mismo, se describieron otros factores asociados los cuales estuvieron presentes en la población estudiada, como el ser portador de CVC, el uso de esteroides y el uso de antibioticoterapia de amplio espectro, los cuales también han sido documentados en otros estudios nacionales e internacionales.¹⁶

La tasa de mortalidad descrita en la literatura asociada a infecciones fúngicas invasoras se encuentra entre el 6 y 80%, lo cual coincide con lo reportado en el presente estudio, en la cual encontramos una mortalidad del 39%. En cuanto a etiología específica, Vallejo J, et al.¹⁷ describe la mortalidad asociada a candidiasis invasora mayor al 30% y la mortalidad asociada a aspergilosis invasora mayor al 50%. La mortalidad por dichos microorganismos se reporta mayor en el estudio actual, con un 71.5% de mortalidad asociada a candidiasis, siendo la mayor de las etiologías encontradas. Las IFI por patógenos emergentes

también presentaron mortalidad asociada significativa, siendo en un 50% cada uno, lo cual coincide con otros estudios previamente publicados¹⁷.

La importancia del presente estudio radica en se requiere de una epidemiología actualizada en las infecciones de los pacientes inmunocomprometidos, la cual justifica una profilaxis dirigida a los principales patógenos, así como de iniciar tratamiento empírico ante la sospecha de una IFI. Tanto la profilaxis antifúngica como el diagnóstico precoz de la IFI son aspectos importantes para reducir la morbilidad y mortalidad asociada. Escritos realizan especial énfasis en la necesidad de adquirir y utilizar métodos diagnósticos avanzados, como PCR y galactomanano sérico, apoyado de cultivos y biopsias de tejido, sin embargo, la disponibilidad de dichos estudios varían ampliamente entre instituciones y regiones. El actual estudio se realizó en una institución de tercer nivel, sin embargo, es necesario mejorar las técnicas diagnósticas para así alinearse con las prácticas y recomendaciones internacionales. Además, al identificar los principales factores de riesgo agregados, es posible implementar medidas preventivas más efectivas y personalizadas.

La principal limitante en este estudio fue su diseño retrospectivo, debido a que la calidad de los datos obtenidos depende de un previo llenado adecuado del expediente clínico y a la colocación de CIE 10 como diagnóstico en expediente electrónico. Así mismo, al ser un estudio observacional, permite identificar asociaciones, sin embargo, limita la capacidad de establecer relaciones causales. Otra limitación consiste en la falta de técnicas diagnósticas avanzadas en el hospital de estudio, lo cual pudo haber interferido en la identificación precisa de todos los patógenos.

Las recomendaciones para futuros estudios incluye cambio en la metodología, utilizando diseños prospectivos, con multiples centros hospitalarios. En cuanto al estudio de desenlaces, se recomienda realizar nuevas investigaciones con un seguimiento a largo plazo. Mayores recursos diagnósticos prodrían proporcionar una visión mas detallada de la epidemiología de las IFI en esta población.

8. Conclusión

El actual estudio proporciona una visión integral de la epidemiología de las infecciones fungicas invasoras en pacientes pediátricos hematooncológicos en un hospital de tercer nivel en el norte de México. Se identificaron las principales características clínicas y microbiológicas relacionadas a dichas infecciones.

Los resultados encontrados resaltan la necesidad de mantener una monitorización epidemiológica continua y la importancia de implementar medidas preventivas en esta población. Así mismo, se recalca la importancia de mejorar las estrategias diagnósticas, y la relevancia de iniciar un tratamiento temprano, lo cual nos lleva a reducir la morbimortalidad asociada a estas infecciones. De la misma manera, se identificaron los antifúngicos mayormente utilizados, y su efectividad en el tratamiento de la infección, lo cual contribuye a actualizar guías y algoritmos que orienten al manejo de las IFI en esta población.

Es imperativo no dejar de lado las investigaciones epidemiológicas locales, debido a que juegan un importante papel al brindar información valiosa sobre la epidemiología de las IFI en niños con neoplasias en México. Se recomienda continuar realizando investigación en este campo, considerando utilizar nuevos enfoques diagnósticos, terapéuticos y preventivos, basados en los hallazgos epidemiológicos locales.

9. Bibliografía

1. Rabagliati B. Invasive fungal disease in hemato-oncological and hematopoietic stem cell transplantation patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile using revised EORTC/MSG diagnostic criterio. *Rev Chil Infect.* 2009;26(3):212–9.
2. Slobbe L, Polinder S, Doorduyn JK, Lugtenburg PJ, el Barzouhi A, Steyerberg EW, et al. Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myelogenous leukemia-myelodysplastic syndrome treated with intensive chemotherapy: an observational study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;47(12):1507–12. <http://dx.doi.org/10.1086/591531>.
3. Viudes A, Peman J, Canton E. Candidemia at a tertiary care hospital: Epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:767–74.
4. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;47(9):1176–84. <http://dx.doi.org/10.1086/592255>
5. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005;41(9):1232–9. <http://dx.doi.org/10.1086/496922>
6. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and

influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003;37(5):634–43. <http://dx.doi.org/10.1086/376906>

7. Cesaro S, Tridello G, Castagnola E, Calore E, Carraro F, Mariotti I, et al. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. *Eur J Haematol* [Internet]. 2017;99(3):240–8. <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.12910>

8. Olivier-Gougenheim L, Rama N, Dupont D, Saultier P, Leverger G, AbouChahla W, et al. Invasive fungal infections in immunocompromised children: Novel insight following a national study. *J Pediatr* [Internet]. 2021;236:204–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.05.016>

9. Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD, Chapman PB, Postow MA. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2014;2(1):19. <http://dx.doi.org/10.1186/2051-1426-2-19>

10. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study-Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1161–70.

11. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* [Internet]. 2000;181(1):309–16. <http://dx.doi.org/10.1086/315193>

12. Ruiz I, Puig M, Munoz P, Fernández-Ruiz M, Delgado-Iribarren A, Valerio M. CANDIPOP «Increase of Candidemia due to non-albicans Candida Species in Oncohematological Patients in Spain. En: ~ on behalf of CANDIPOP Project, GEIH-GEMICOMED (SEIMC) and REIPI. Barcelona, Spain; San Francisco; 2012.
13. Vallejo C, Len O. En: Pahissa A, editor. La infección fúngica invasora. Madrid: Entheos. 2010;161–83.
14. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2012;39(6):464–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.11.017>
15. Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung KJ, Lee HG, Kim TS. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2001;25(2):305–10. <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-200103000-00027>
16. González-Vicent M, Ramos-Amador JT. La infección fúngica en el paciente pediátrico inmunodeprimido. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2021;38(2):75–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.005>
17. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(9):572–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.08.003>
18. Peman J, Ruiz I. Infección fúngica invasora producida por *Candida* spp. y otras levaduras. En: Pahissa A, editor. La infección fúngica invasora. Madrid: Entheos. 2010;125–60.

19. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, Bekeredjian-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;49(2):218–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.019>
20. Teng JC, Slavin MA, Teh BW, Lingaratnam SM, Ananda-Rajah MR, Worth LJ, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in lymphoproliferative disorders. *Haematologica* [Internet]. 2015;100(11):e462-6. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.126698>
21. Mellingshoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* [Internet]. 2018;97(2):197–207. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-017-3196-2>
22. Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, et al. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2007;13(8):788–93. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01758.x>
23. Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004;38(8):1119–27. <http://dx.doi.org/10.1086/382874>

24. Guidelines for the treatment of invasive candidiasis and other yeasts. En: Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology.
25. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(4):335–47. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061098>
26. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(4):348–59. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061094>
27. Cornely OA, Aversa F, Cook P, Jones B, Michallet M, Shea T, et al. Evaluating the role of prophylaxis in the management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancy: Prophylaxis of IFI in hematologic patients. *Eur J Haematol* [Internet]. 2011;87(4):289–301. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01682.x>
28. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel C-P, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: Voriconazole Prophylaxis After Allogeneic HCT. *Br J Haematol* [Internet]. 2011;155(3):318–27 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08838.x>

29. Recommendations of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the prevention of invasive fungal infection due to filamentous fungi.

30. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer-Barbera CF, Len O, et al. Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011;17 Suppl 2:1–24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03477.x>

31. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006;91(7):986–9.

32. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(12):1813–21. <http://dx.doi.org/10.1086/588660>

33. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group.

34. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology.
35. Mensa J, Cámara R, Carreras E, Cuenca-Estrella M, García JA, Gobernado M, et al. Treatment of fungal infections in patients with hematologic neoplasia. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:507–21.
36. Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: Implications for therapy. *Drugs* [Internet]. 2007;67(13):1803–12. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200767130-00001>
37. 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. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2019;66(4):e27564. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.27564>

10. Resumen autobiográfico

Mi nombre es Alex Karolina de la Cruz Cárdenas. Nací el 23 de agosto de 1997, en el municipio de Montemorelos, Nuevo León. Mi gusto por las ciencias médicas inició desde pequeña, al tener como abuelo a un gran médico, quien me enseñó como la medicina puede mejorar la vida de las personas. Así mismo, crecí dentro de una familia que me inculcó valores como la educación y el trabajo, lo cual me llevó a buscar siempre la excelencia en mis estudios.

Durante mis años de educación básica, obtuve los primeros lugares en aprovechamiento académico, preparándome para ingresar a una de las universidades con mayor reconocimiento a nivel nacional. Inicié mi carrera universitaria en el año 2012, a los 16 años de edad, al ingresar a la Facultad de Medicina, en la Univesidad de Nuevo León. En mis años de universidad, descubrí mi gusto por el área de la pediatría, por lo que ingresé como becaria al departamento de Propedeutica Médica, donde perfeccioné mis habilidades clínicas. Me gradué en el año 2020, obteniendo el título de Médico Cirujano y Partero, con mención honorífica por ser estudiante distinguida, con un promedio de 92, siendo el lugar 20 de generación. Concluí mi preparación de pregrado realizando un año de servicio social en la UMF IMSS #15.

Comencé la especialidad médica de Pediatría en marzo de 2021, en el Hospital Universitario. Durante estos años he desarrollado interés en la investigación al trabajar en mi tesis. Actualmente me encuentro cursando el tercer y último año de especialidad. Mi objetivo es seguir formándome como pediatra, adquirir nuevos conocimientos que aporten a la comunidad médica y, sobre todo, contribuir en la atención y el cuidado de los niños.