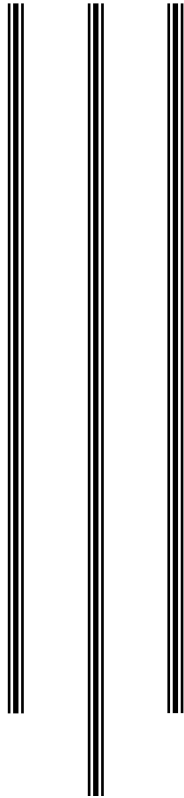


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS**  
**INFECCIONES FÚNGICAS**  
**INVASIVAS EN PACIENTES**  
**PEDIÁTRICOS CON CÁNCER**  
**HEMATOLÓGICO**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

**INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:**

**Dra. Jessica Yaninna Dominguez  
Coronel**

**TUTOR:**

**Dra. Martha Josefina Avilés Robles**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE FIRMAS**

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DRA. MARTHA JOSEFINA AVIS ROBLES  
JEFA DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
DIRECTORA DE TESIS**

## **DEDICATORIA**

### *A DIOS*

*Quien fue el que me dio la fuerza, el poder, la fortaleza y la competencia para cumplir este sueño.*

### *A MIS PADRES*

*Quienes han sido el pilar de mi vida, me han apoyado incondicionalmente en todos mis planes, han creído siempre en mí, me enseñaron el valor del esfuerzo y me alentaron a buscar siempre la excelencia. Su guía me acompaña todos los días aún en la distancia.*

### *A MIS HERMANAS*

*Por ser mis compañeras de vida, quienes comparten conmigo las alegrías de las pequeñas y grandes victorias.*

### *A MIS MAESTROS*

*Quienes han sido una inspiración, motivándome a seguir aprendiendo todos los días en favor de los pacientes. Mención especial a la Dra. Martha Avilés, a quien admiro no solamente por sus conocimientos y por sus logros, sino por su calidad humana.*

### *A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA*

*Por pelear esta batalla a mi lado, por levantarme cuando me caía, por la compañía y la amistad tan invaluable que se forjaron durante la residencia.*

### *A LOS PACIENTES*

*Quienes son los que me enseñan más que los libros, y por cuyas vidas, bienestar y felicidad vale la pena luchar todos los días.*

*A TODOS los que han aportado su granito de arena, a la persona que me enseñó a amar aún más la infectología, rohayhu.*

## ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	1
<b>II. ANTECEDENTES</b> .....	2
<b>III. MARCO TEÓRICO</b> .....	4
<b>IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	19
<b>V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	20
<b>VI. JUSTIFICACIÓN</b> .....	20
<b>VII. OBJETIVOS:</b> .....	20
<b>VIII.METODOLOGÍA</b> .....	21
<b>IX. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES</b> .....	22
<b>X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	25
<b>XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	25
<b>XII. RESULTADOS</b> .....	26
<b>XIII.DISCUSIÓN</b> .....	35
<b>XIV. CONCLUSIONES</b> .....	38
<b>XV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b> .....	39
<b>XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	40
<b>XVII. REFERENCIAS</b> .....	41
<b>XVIII. ANEXOS</b> .....	48

## I. RESUMEN

**Antecedentes:** Las IFI son una causa importante de morbi-mortalidad en niños inmunocomprometidos, a pesar de las mejoras en los métodos de diagnóstico y las modalidades de tratamiento.

**Objetivo general:** Describir las características clínicas de infección fúngica invasiva en pacientes pediátricos con cáncer hematológico del Hospital Infantil Federico Gómez.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de series de casos realizado de enero del 2012 a marzo del 2022.

**Resultados:** Se registraron 30 casos de IFI. 13 fueron probables y 17 fueron probadas. De los casos probables, el 85% fueron aspergilosis y el 15% fueron candidosis, y de los probados, el 35% fueron mucormicosis, el 29%, candidosis, el 24%, aspergilosis, y 12%, otras micosis. El cáncer hematológico más frecuente fue la LLA, representando el 68%. El 52% de los pacientes tenían uso prolongado de corticoesteroides. En el 88% de los pacientes se documentó neutropenia al momento de la IFI. El tratamiento más frecuente fue la anfotericina B. La tasa de supervivencia fue de 73%. Las tasas de mortalidad por tipo de infección fueron: 50% para mucormicosis, 20% para aspergilosis y el 30% restante, otras micosis.

**Conclusiones:** En el periodo de estudio se encontraron 30 episodios de infección fúngica invasiva probables y probadas. Entre los factores relacionados más frecuentemente observados se encontraron el uso prolongado de corticoesteroides y la neutropenia severa prolongada. El hongo más prevalente fue *Aspergillus*. El 73% de los casos llegó a la resolución de la enfermedad.

**Palabras clave:** Infección fúngica invasiva, leucemia, mortalidad, pediatría.

## II. ANTECEDENTES

Con el aumento de la intensidad y la complejidad de las terapias contra el cáncer y una mayor supervivencia a través de múltiples líneas de terapia, muchos pacientes corren el riesgo de sufrir una infección fúngica invasiva (IFI).

Las IFI siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños inmunocomprometidos con cáncer, a pesar de las mejoras en los métodos de diagnóstico y las modalidades de tratamiento a lo largo de los años. 1,2

Tradicionalmente los hongos levaduriformes y en especial *Candida albicans* eran los agentes etiológicos más frecuentes de IFI, en los últimos años y coincidiendo con la instauración de prácticas de profilaxis con fluconazol en los pacientes trasplantados, se ha visto un descenso en la frecuencia de infecciones invasoras por *Candida spp.* a favor de las infecciones producidas por *Aspergillus spp.* y otros hongos filamentosos, lo cual igualmente se ha visto reflejado en las causas de mortalidad por IFI. Las mejoras en las pruebas de diagnóstico no invasivas y los laboratorios de microbiología han dado como resultado una mayor probabilidad de que los pacientes sean diagnosticados con IFI. 3,4

Los pacientes con leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda recidivante o de alto riesgo y los receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) tienen un mayor riesgo de infecciones invasivas secundarias a patógenos fúngicos oportunistas. El rango incidencia de IFI en la población pediátrica varía entre un 2 a 21%, mientras que las cifras de letalidad secundaria IFI es del 20% al 70%, lo que subraya la importancia del diagnóstico y tratamiento tempranos. 5,6,7

La evaluación de la incidencia natural de la IFI en pacientes pediátricos con cáncer y TCMH está muy restringida por el uso profiláctico y empírico de agentes antimicóticos sistémicos en la mayoría de las series contemporáneas y por las diferencias en el uso de procedimientos de diagnóstico, definiciones de IFI,

denominadores de población y patógenos fúngicos incluidos. No fue hasta 2002 que un grupo de consenso de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer/Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas (EORTC) y el Grupo de Estudio de Micosis (MSG) publicaron definiciones estándar de IFI para la investigación clínica y epidemiológica. Estas definiciones asignaron tres niveles diferentes de probabilidad de IFI (probado, probable y posible) sobre la base de criterios microbiológicos, clínicos y del huésped. Desde entonces, estas definiciones se han actualizado dos veces, de las cuales una era bastante reciente, principalmente debido a la creciente evidencia y los avances en las técnicas microbiológicas. 4-7



### III. MARCO TEÓRICO

La incidencia de IFI en niños que reciben quimioterapia y aquellos que se someten a TCPH sigue siendo alta y se asocia con una mayor morbilidad y muerte. A principios de este milenio, la incidencia de la IFI en diferentes series de receptores de TCMH osciló entre el 10% y el 50 %. En series más antiguas, *Candida albicans* fue el agente causal más común de IFI (10-25%); las tasas de mortalidad asociadas debido a la candidemia alcanzaron el 39%, aumentando al 90% cuando se produjo la invasión del tejido. En ese momento, el diagnóstico de *Aspergillus spp.* ocurrió en menos del 6% de los pacientes, pero la mortalidad fue casi del 100%. Sin embargo, una revolución en la profilaxis antimicótica y el diagnóstico de la IFI ha cambiado el panorama epidemiológico de la IFI en pacientes sometidos a TCPH, con una clara disminución de infecciones por *Candida spp.* y un aumento de las enfermedades invasivas, causadas principalmente por *Aspergillus spp.* 4,8

En una revisión australiana que abarca desde los años 2003-2013 se analizaron los episodios de IFI en niños con LLA primaria o recidivante, las cuales se clasificaron de acuerdo con los criterios de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer/Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas. Dentro de los resultados se incluyeron un total de 123 episodios de IFI en 119 pacientes con LLA. Se diagnosticó IFI probada, probable, posible y posible en 56 (45,5%), 22 (17,9%), 39 (31,7%) y seis (4,9%) episodios, respectivamente. La prevalencia fue del 9,7 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 8-11,4 %) en general y del 23,5 % (IC del 95 %: 14,5-32,5 %) para la LLA recidivante/refractaria. Para la LLA sin recaídas, la prevalencia de IFI fue significativamente mayor para los niños con LLA de riesgo alto en comparación con los niños con LLA de riesgo estándar (14,5 % frente a 7,3 %,  $P = 0,009$ ), y las IFI fueron más comunes durante las fases de inducción, consolidación e intensificación retardada. Dentro de la serie hubo 82 patógenos identificados, la especie *Aspergillus* fue el moho identificado con mayor frecuencia, seguido de *Lomentospora* (anteriormente *Scedosporium*) *prolificans* y la especie *Exserohilum*. Entre las infecciones no causadas por mohos, las especies de *Candida* representaron la mayoría de las infecciones, de las cuales se detectaron

con mayor frecuencia *Candida albicans* y *C. parapsilosis*. No hubo una relación significativa entre el estado de la enfermedad. 9

En otro estudio observacional retrospectivo realizado por el Programa de Investigación de Enfermedades Infecciosas, Centro de Trasplante de Médula Ósea y Departamento de Hematología y Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario de Münster, Münster, Alemania en el 2019, incluyó a todos los pacientes pediátricos con TCMH alogénico (pts) trasplantados entre 2005 y 2015. Los datos relacionados con los pacientes se evaluaron hasta 365 días después del trasplante. Entre 2005 y 2015, 200 pacientes se sometieron a 221 trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas. Antes del ingreso para el trasplante, se habían producido ocho IFIs probables (6; aspergilosis pulmonar invasiva) o comprobadas (2; candidemia por *Candida albicans* y *C. kefyr*, respectivamente) en 7 pacientes (tasa de incidencia acumulada, 3,6%). Las IFIs comprobadas incluyeron cuatro casos de aspergilosis invasiva (*Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus spp* en dos casos cada uno) y 4 casos de infecciones del torrente sanguíneo por *Candida* (*C. dubliensis*, 2; *C. lusitaniae*, 1; y *C. dubliensis* más *C. parapsilosis*, 1). 10.

### **Candidiasis invasora**

La candidiasis invasiva (CI) es la enfermedad fúngica más común entre los pacientes de la UCI. Ocurre cuando las especies de *Candida*, que son colonizadores frecuentes de las superficies cutáneas y mucosas, acceden a sitios más profundos, normalmente estériles. La CI comprende la candidemia y la candidiasis tisular profunda. La candidemia se define por el aislamiento de especies de *Candida* de al menos 1 hemocultivo y es inequívoca. Los hemocultivos son positivos en aproximadamente 40% de los episodios de CI (rango 21 a 71%). La candidiasis profunda surge ya sea por diseminación hematógena o por procedimientos que conducen a la inoculación directa de *Candida* en un sitio estéril. 11,12

### Fisiopatología

Existen tres condiciones principales que predisponen a la infección invasiva humana. El primero es el uso prolongado y/o repetido de antibióticos de amplio espectro, que permiten una mayor colonización intestinal por *Candida spp.* Los antibióticos confieren a *Candida spp.* una ventaja selectiva sobre las bacterias porque las especies de microbiota intestinal comensal son importantes para inducir la liberación de factores protectores anti *Candida spp.* de la mucosa; por lo tanto, el agotamiento de estas especies de microbiota por antibióticos elimina estos factores protectores y permite el crecimiento excesivo de *Candida spp.* Otro factor predisponente es la ruptura de las barreras gastrointestinal y cutánea por mucositis inducida por quimioterapia citotóxica (inflamación de la mucosa del canal gastrointestinal), cirugía o perforación gastrointestinal y/o catéteres venosos centrales, que colectivamente permiten que *Candida spp.* comensal se transloque desde sitios mucocutáneos al torrente sanguíneo. El tercer factor es la inmunosupresión iatrogénica, como la neutropenia inducida por quimioterapia o la terapia con corticosteroides, que altera las defensas inmunitarias innatas en los tejidos y, por lo tanto, facilita la invasión de *Candida spp.* desde el torrente sanguíneo hacia órganos como el hígado, el bazo, los riñones, el corazón y el cerebro. 13

#### Definición de candidiasis invasiva probada y probable

La definición propuesta de CI comprobada requiere evidencia definitiva del organismo en un sitio normalmente estéril. Debe incluir al menos 1 de los siguientes:

1. Examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de material de un sitio normalmente estéril, obtenido por aspiración con aguja o biopsia que muestre células en gemación compatibles con especies de *Candida* (presencia de pseudo-hifas y/o las hifas verdaderas son altamente sugestivas de especies de *Candida*, pero estas estructuras no están presentes en todas las especies de *Candida* y también pueden verse en *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.* y *Magnusiomyces capitatus* [anteriormente conocido como *Geotrichum capitatum*], por lo que la confirmación mediante cultivo o PCR es necesaria).

2. Recuperación de *Candida spp.* por cultivo de una muestra obtenida mediante un procedimiento estéril (incluido un drenaje recién colocado [ $<24$  horas]) de un sitio normalmente estéril que muestra una anomalía clínica o radiológica compatible con un proceso de enfermedad infecciosa.

3. Hemocultivo que arroja especies de *Candida*.

La definición propuesta de CI probable se basó en la presencia de al menos 1 criterio clínico (hallazgos oculares compatibles por examen de fondo de ojo, lesiones hepatoesplénicas por tomografía computarizada [TC], anomalías clínicas o radiológicas [no pulmonares] compatibles con un proceso de enfermedad infecciosa que son inexplicables) más al menos 1 criterio micológico (1,3- $\beta$ -d-glucano sérico positivo en 2 muestras consecutivas, recuperación de *Candida* en una muestra intraabdominal obtenida quirúrgicamente o dentro de las 24 horas del drenaje externo), más al menos 1 de los siguientes factores del huésped:

1. Deterioro de la integridad de la pared intestinal (p. ej., cirugía abdominal reciente, quimioterapia reciente, anomalía del árbol biliar, perforaciones intestinales recurrentes, ascitis, mucositis, pancreatitis grave, nutrición parenteral)
2. Deterioro de las barreras cutáneas a la infección del torrente sanguíneo (p. ej., presencia de un dispositivo de acceso vascular central, hemodiálisis)
3. Colonización por *Candida*, definida como la recuperación de especies de *Candida* en cultivos obtenidos de 2 o más de los siguientes: secreciones del tracto respiratorio, heces, piel, heridas, orina y drenajes que han estado colocados durante 24 horas o más.
4. Trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH)
5. Trasplante de órgano sólido (TOS). 11,12,13

### Microbiología

La especie que causa la candidemia difiere en pacientes con condiciones hematológicas. Como en la población general, *Candida albicans* y *C. parapsilosis* son las especies más comunes, aunque las especies endógenas (*C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*) son mucho más prevalentes que en la población general. 14

## Tratamiento

Se recomienda una equinocandina (casposfungina, micafungina, anidulafungina) como terapia inicial. La formulación lipídica de anfotericina B, es una alternativa eficaz pero menos atractiva debido al potencial de toxicidad. El fluconazol es una alternativa para los pacientes que no están gravemente enfermos y no han tenido exposición previa a azoles y se puede usar para la terapia escalonada durante la neutropenia persistente en pacientes clínicamente estables que tienen aislamientos susceptibles y aclaramiento del torrente sanguíneo documentado. Voriconazol se puede usar en situaciones en las que se desea una cobertura adicional contra el moho y también se puede usar como terapia de reducción durante la neutropenia en pacientes clínicamente estables que han tenido aclaramiento del torrente sanguíneo documentado y aislamientos que son susceptibles al voriconazol. La duración mínima recomendada de la terapia para la candidemia sin complicaciones metastásicas es de 2 semanas después de la eliminación documentada de *Candida* del torrente sanguíneo, siempre que se hayan resuelto la neutropenia y los síntomas atribuibles a la candidemia. En cuanto a la candidiasis hepatoesplénica, la terapia debe continuar hasta que las lesiones se resuelvan en la repetición de imágenes, lo que suele ser de varios meses. La interrupción prematura de la terapia antimicótica puede provocar una recaída. 15

## **Aspergilosis:**

El término infección por *Aspergillus* incluye una amplia gama de enfermedades agudas y crónicas causadas por *Aspergillus spp.*, hongos saprófitos filamentosos en nuestro medio. La aspergilosis invasiva (AI) tiene el pronóstico más severo entre estas enfermedades con diversas presentaciones clínicas. Los pacientes en riesgo de AI incluyen aquellos con neutropenia prolongada, TCPH, receptores de órganos sólidos, pacientes que reciben corticosteroides, aquellos con SIDA avanzado, etc. Los pacientes con leucemia aguda refractaria o recidivante tratados con regímenes de reinducción tienen un riesgo particularmente alto. 16

Para el desarrollo de la patogenia la eliminación de conidias inhaladas tiene lugar por células epiteliales de la vía aérea y fundamentalmente por macrófagos alveolares. Éstos realizan el aclaramiento de las conidias y tras reconocer determinados antígenos fúngicos de la pared celular, secretan mediadores inflamatorios que favorecen el reclutamiento de neutrófilos y la activación de la inmunidad celular, determinantes en la eliminación de hifas y en la constitución de la respuesta inmunológica. 17

Dentro de los factores de riesgo del hospedero para desarrollar infección por *Aspergillus spp* las recomendaciones de la IDSA son las siguientes:

- Antecedentes recientes de neutropenia ( $<0,5 \times 10^9$  neutrófilos/L [ $<500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>] durante  $>10$  días) relacionada temporalmente con la aparición de enfermedad fúngica invasiva
- Neoplasia maligna hematológica
- Receptor de un alotrasplante de células madre
- Receptor de un trasplante de órgano sólido
- Uso prolongado de corticosteroides (excepto entre pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) a una dosis terapéutica de  $\geq 0,3$  mg/kg de corticosteroides durante  $\geq 3$  semanas en los últimos 60 días
- Tratamiento con inmunosupresores de células B reconocidos, como los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, por ejemplo, ibrutinib
- Enfermedad aguda de injerto contra huésped de grado III o IV que afecta al intestino, los pulmones o el hígado y es refractaria al tratamiento de primera línea con esteroides. 18,19

La presentación clínica más frecuente en la edad pediátrica es la forma pulmonar, sin embargo, existen las presentaciones como enfermedades de senos paranasales, infección del sistema nervioso central, entre otras. Los criterios de diagnóstico se basarán en hallazgos clínicos o de imagen (se recomienda realizar una tomografía computarizada de tórax siempre que exista una sospecha clínica de

aspergilosis pulmonar invasiva (AI), independientemente de los resultados de la radiografía de tórax) como:

1- Aspergilosis pulmonar: la presencia de 1 de los siguientes 4 patrones en la TC:

- Lesiones densas, bien delimitadas, con o sin signo de halo
- Signo de medialuna de aire/cavitación.
- Consolidación en forma de cuña y segmentaria o lobar. 18,20

Los criterios revisados de la EORTC/MSG para definir las IFIs, incluida la IA, requieren un diagnóstico microbiológico y/o histopatológico para definir una infección comprobada. El inmunoensayo enzimático de galactomanano (GM) Platelia es un ensayo de diagnóstico no invasivo relativamente específico de *Aspergillus*, y varios estudios han demostrado una buena sensibilidad (aproximadamente 70%) en el suero de pacientes con neoplasia hematológica maligna o TCMH alogénico. Un valor de GM en suero o plasma único  $\geq 1.0$  se reporta como altamente positivo o lavado broncoalveolar (BAL)  $\geq 1.0$  o suero o plasma único  $\geq 0.7$  y líquido BAL  $\geq 0.8$ .

Existen otros como el 1  $\rightarrow$  3 - $\beta$ -D-glucano en suero que indica la presencia de invasión fúngica, pero no es específico para las especies de *Aspergillus*; otras enfermedades fúngicas, incluidas la candidiasis, la fusariosis y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pueden dar positivo en la prueba. 18

Categorías:

- Aspergilosis probada: Demostración de elementos fúngicos en tejido enfermo para la mayoría de las condiciones clínicas, acompañado de factores del huésped.
- Aspergilosis probable: Los casos de AI probable requieren que esté presente un factor del huésped, características clínicas y evidencia micológica.
- Aspergilosis posible: La categoría de posible se mantuvo, pero se definió de manera más estricta para incluir solo aquellos casos con los factores del huésped apropiados y con suficiente evidencia clínica compatible de IFI, pero para los que no había apoyo micológico. 21

Tratamiento:

Actualmente, las recomendaciones de IDSA son usar voriconazol vía oral o intravenoso para adultos y niños que presentan con AI, y preferir la vía intravenosa para presentaciones graves. Anfotericina B desoxicolato y sus derivados lipídicos son opciones adecuadas para el tratamiento inicial y de rescate de las infecciones por *Aspergillus* cuando no se puede administrar voriconazol. Las equinocandinas son eficaces en la terapia de rescate (ya sea solas o en combinación) contra la IA, pero no se recomienda su uso rutinario como monoterapia para el tratamiento primario de la IA. 18,21

## **Mucormicosis**

Epidemiología de la mucormicosis:

A mediados del siglo XX, la diabetes evolucionó como un factor de riesgo importante para la mucormicosis, mientras que, en años más recientes, la malignidad subyacente surgió como otro factor de riesgo importante debido al número cada vez mayor de pacientes sometidos a quimioterapia o inmunoterapia contra el cáncer. Además, con la realización de más trasplantes de órganos sólidos y de células madre hematopoyéticas (TCMH), también se ha informado un número creciente de casos en estos grupos de pacientes.

Patógenos que causan mucormicosis:

Hoy en día, la mucormicosis describe infecciones causadas por hongos del orden Mucorales. Los patógenos informados con mayor frecuencia en la mucormicosis son *Rhizopus spp*, *Mucor spp* y *Lichtheimia spp*, seguidos de *Rhizomucor spp*, *Cunninghamella spp*, *Apophysomyces spp* y *Saksenaea spp*.

Manifestaciones clínicas de la mucormicosis:

En pacientes inmunocomprometidos, la principal vía de infección parece ser la inhalación de esporangiosporas que causan infección pulmonar. La micosis de la



mucosa pulmonar se desarrolla típicamente en pacientes con neutropenia profunda y enfermedad de injerto contra huésped. La fiebre prolongada se observa en la mayoría de los pacientes, aunque algunos pacientes pueden estar asintomáticos.

La infección rinoorbitariacerebral generalmente se origina en los senos paranasales, con destrucción ósea y posterior invasión de la órbita, el ojo y el cerebro. Puede haber edema facial unilateral, proptosis y fístula palatal o palpebral que se desarrolla en necrosis.

La enfermedad gastrointestinal primaria es una manifestación rara de mucormicosis que puede presentarse con síntomas similares a otras enfermedades gastrointestinales comunes.

#### Mortalidad:

Las tasas de mortalidad por todas las causas para la mucormicosis oscilan entre el 40 % y el 80 %, con tasas variables según las condiciones subyacentes y los sitios de infección. El peor pronóstico se observa en pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de TCMH y en pacientes con quemaduras extensas.

#### Diagnóstico

##### Imagen:

En pacientes con neoplasia hematológica maligna y sospecha de mucormicosis pulmonar, se recomienda la tomografía computarizada pulmonar para detectar el signo del halo invertido, un área de opacidad en vidrio esmerilado rodeada por un anillo de consolidación en la tomografía computarizada torácica, o la oclusión de un vaso en la angiografía pulmonar por tomografía computarizada. Si se diagnostica sinusitis, se recomienda la endoscopia para diagnosticar la mucormicosis. Si se sospecha una enfermedad del ojo o del cerebro, se debe realizar una resonancia magnética. Si la mucormicosis es un posible diagnóstico, se recomienda una biopsia.

##### Histopatología:

La mucormicosis generalmente se sospecha con base en los resultados de microscopía directa de muestras clínicas, Para confirmar una infección, se deben mostrar hifas no pigmentadas que muestren invasión de tejido. Histopatológicamente, las hifas de Mucorales tienen un ancho variable de 6 a 16  $\mu\text{m}$ , pero pueden tener hasta 25  $\mu\text{m}$  y son no septadas o pauciseptadas. En el tejido, las hifas aparecen como cintas con un patrón irregular de ramificación.

#### Recomendaciones de cultivo y microscopía

Se recomienda enfáticamente el cultivo de especímenes para la identificación de géneros y especies, y para las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos.

#### Tratamiento:

El grupo de guías apoya fuertemente un tratamiento quirúrgico completo y temprano para la mucormicosis cuando sea posible, además del tratamiento antimicótico sistémico. La resección o el desbridamiento deben repetirse según sea necesario. Monoterapia antimicótica de primera línea: en varias series de casos, el uso de anfotericina B liposomal trató con éxito la mucormicosis con varios patrones de afectación de órganos. La eficacia de isavuconazol fue similar a la de un grupo de control externo emparejado tratado con formulaciones de anfotericina B. La suspensión oral de posaconazol se ha utilizado con éxito en el tratamiento de primera línea. 22

#### Otras micosis:

##### 1- Criptococosis:

La criptococosis es una infección fúngica invasiva reportada en todo el mundo, causada por *Cryptococcus neoformans* o *gattii*. Aunque afecta principalmente a huéspedes inmunocomprometidos, también se informa cada vez más en individuos inmunocompetentes. El modo de adquisición de la criptococosis es por inhalación de las esporas que se depositan en las vías respiratorias menores.

Eventualmente, el hongo puede diseminarse desde los pulmones a otros sitios del cuerpo como el cerebro, los ganglios linfáticos periféricos y la piel. Los determinantes del desarrollo de la enfermedad sintomática o diseminada son el estado inmunitario del huésped y la carga de esporas inhalada. Las manifestaciones comunes de la infección criptocócica incluyen neumonía, meningoencefalitis indolente y fungemia. La infección criptocócica diseminada que afecta a los pulmones y al sistema nervioso central se ha caracterizado mejor en individuos infectados por el VIH y se asocia con una alta incidencia de morbilidad y mortalidad.<sup>23</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico de criptococosis es la demostración de las formas de levadura encapsuladas o la prueba de detección de antígeno, ya sea a partir del tejido/líquido o suero. Sin embargo, el aislamiento de *Cryptococcus spp.* a partir de una muestra clínica o la demostración de formas típicas de levaduras capsulares en cortes histológicos de tejidos son igualmente útiles.

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) ha publicado pautas de práctica para el tratamiento de la enfermedad criptocócica en una variedad de entornos, incluido el niño inmunocomprometido, no receptor de trasplante y no infectado por el VIH. Estas pautas incluyen la terapia de inducción con al menos cuatro semanas de desoxicolato de anfotericina B intravenosa a 1 mg/kg/día o anfotericina liposomal intravenosa a 4-6 mg/kg/día con flucitosina oral a 100 mg/kg administrado en cuatro dosis divididas. A esta inducción le sigue una terapia de consolidación con dosis altas de fluconazol oral durante 8 semanas a 10-12 mg/kg/día, y luego una terapia de supresión a largo plazo con dosis más bajas de fluconazol oral a 6 mg/kg/día. <sup>23,24</sup>

## 2- Fusariosis:

Los hongos filamentosos del género *Fusarium* causan un amplio espectro de infecciones oportunistas en humanos, incluyendo infecciones superficiales, localmente invasivas y diseminadas. La forma clínica de la fusariosis depende en

gran medida del estado inmunitario del huésped y de la puerta de entrada del microorganismo. 25

Se han descrito más de 50 especies de *Fusarium*, pero solo se encontraron 12 especies que infectan a los humanos. Los más comunes son: *F. solani* (50%), *F. oxysporum* (20%), *F. verticillioidis* y *F. moniliforme*. 26

*Fusarium spp.* puede afectar a los humanos produciendo micotoxicosis o enfermedad invasiva. La toxina producida por estos organismos se denomina toxina T-2. La fusariosis invasiva en humanos requiere dos factores para su desarrollo: exposición al patógeno y cierto grado de deterioro local o sistémico de las defensas del huésped. La fusariosis diseminada se ha descrito principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas o en receptores de trasplantes de médula ósea autólogos o alogénicos, y suele asociarse a neutropenia. 26, 27

En biopsias de especímenes lesionados por *Fusarium*, teñidos con tinción de ácido peryódico de Schiff o Grocott, el hongo se parece a otros organismos fúngicos con hifas septadas ramificadas, particularmente *Aspergillus*, *Acremonium* y *Penicillium*, y muestra una propensión a la invasión de la pared vascular, similar a *Aspergillus* y *Mucor*. El diagnóstico definitivo de infección por *Fusarium* se realiza mediante cultivo. Los hongos crecen en días en medio de cultivo a 25°C. Inicialmente, las colonias son algodonosas y blancas, pero a los pocos días suelen desarrollar un tono rosado o naranja. *Fusarium* puede identificarse además por las esporas características. Se observan dos tipos de esporulación de vida corta: 1) macroconidios grandes, en forma de hoz, multiseptados, y 2) conidióforos cortos que portan microconidios individualmente y en grupos. Las esporas de larga vida se llaman clamidosporas. 26,28

La respuesta de las infecciones por *Fusarium* al tratamiento depende del estado inmunitario de los pacientes. En pacientes oncológicos y hematológicos, especialmente aquellos con periodos prolongados de neutropenia, la enfermedad puede ser refractaria. Debido a la rareza de la enfermedad, no existe consenso sobre el mejor tratamiento. El voriconazol es la mejor opción terapéutica. La anfotericina B es una excelente alternativa. El posaconazol también es una

alternativa razonable en combinación con anfotericina B o como transición a la terapia oral. 26,29

## **Mortalidad**

Muchos factores afectan la mortalidad en IFI, entre ellos la afección médica subyacente, la elección de la terapia y la capacidad de lograr un control temprano de la fuente. De gran preocupación es el aumento progresivo de la resistencia a los azoles y las equinocandinas entre los aislamientos de *Candida*, que parece empeorar la ya significativa mortalidad asociada con la candidiasis invasiva. La mortalidad con infecciones por moho se acerca al 50 % en la mayoría de los estudios y varía según el sitio, la enfermedad subyacente y el uso de agentes antimicóticos como equinocandinas y voriconazol. Sin embargo, la mortalidad para la mayoría de las IFI en general ha disminuido con los avances en la tecnología médica, la mejora en la atención de los catéteres venosos centrales (CVC), mejores diagnósticos y una terapia y profilaxis preventivas más efectivas. 30

La tasa general de letalidad atribuible a IFI oscila entre 10% y 70%; se han observado tasas más altas en subpoblaciones específicas, como pacientes con IFI diseminada, afectación del sistema nervioso central (SNC) o neutropenia persistente. Kobayashi et al informaron tasas de letalidad de IFI de 48,2% y hasta 71,4% en pacientes con compromiso pulmonar. Para la aspergilosis del SNC, las tasas de letalidad antes de 1990 alcanzaron el 80%, mientras que después de 1990, las tasas de mortalidad disminuyeron significativamente al 39,5%. Para CI, las tasas generales de mortalidad oscilan entre el 10% y el 25%, pero pueden alcanzar cerca del 50% en pacientes con ingreso en la UCI. En un estudio francés de niños con LMA, la tasa de supervivencia general a los 24 meses para los niños diagnosticados con IFI fue del 72 %. Las tasas de letalidad por la enfermedad invasiva del moho en la mayoría de los estudios están entre el 20% y el 50% y aumentan hasta aproximadamente el 80% en pacientes que se han sometido a un TCMH alogénico. Pana et al encontraron una tasa de letalidad de casi el 40% para la mucormicosis

en niños que padecían una neoplasia maligna hematológica y del 80 % para los pacientes con TCH, respectivamente. 8

### **Costos:**

Tanto la candidemia como la AI se asocian con aumentos significativos en la duración de la estancia hospitalaria y tasas generales de mortalidad hospitalaria del 15,8 % para pacientes pediátricos con candidemia y del 18 % para niños con AI. En un intento de estimar la carga financiera sobre el sistema de salud atribuible a la IFI, un estudio de análisis de costos reveló que los costos hospitalarios totales para el tratamiento de la CI para pacientes pediátricos no neonatales tienen un aumento promedio de \$92 266 (intervalo de confianza del 95 %)., \$65 058–\$119 474) por episodio. De manera similar, para los niños con IA, el costo promedio de atención médica puede llegar a \$49309 por episodio.8

A menudo faltan tratamientos eficaces para la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección fúngica invasiva. El tratamiento de la candidiasis invasiva y la meningitis criptocócica tiene una tasa de éxito de aproximadamente el 70 %, pero generalmente solo en los pacientes más sanos. La terapia actual para AI tiene una tasa de éxito del tratamiento decepcionante de 40 a 50%. Los resultados terapéuticos deficientes de las infecciones fúngicas invasivas, junto con los costosos esfuerzos subyacentes, como el trasplante y el manejo de la unidad de cuidados intensivos, significan que los costos humanos y financieros de las infecciones fúngicas invasivas son extremadamente altos. La carga de las infecciones fúngicas invasivas en el sistema de salud es asombrosa, con estimaciones conservadoras de \$ 2.6 mil millones anuales en los EE. UU. 31

En México, actualmente no existen estudios sobre los costos de IFI en la población pediátrica sin embargo se puede hacer una comparativa con el estudio de Dora Edith Corzo-León en el 2018 en el cual se incluyen 4 centros hospitalarios con población adulta, el cual incluyó doscientos treinta y ocho casos. Del total de casos, se diagnosticó lesión renal aguda (LRA) en el 16%, daño hepático (DH) en el 25%

asociado a la terapia antifúngica, el 35% requirió estancia en la UCI, con una tasa de mortalidad global del 23%. LRA junto con DH mostraron tasas de mortalidad más altas (39% vs 9% y 44% vs 18%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). La incidencia global de IFI fue de 4,8 casos (IC 95% = 0,72-8,92) por 1000 altas y 0,7 casos (IC 95% = 0,03-1,16) por 1000 pacientes-día. La candidiasis invasiva presentó la mayor tasa de incidencia (1,93 por 1000 altas, IC 95% = -1,01 a 2,84), seguida de las IFI endémicas (1,53 por 1000 altas IC 95% = -3,36 a 6,4) y AI (1,25 por 1000 altas, 95 % IC = -0,90 a 3,45). AKI aumentó el costo de la terapia antimicótica 4,3 veces. El gasto total en terapia antimicótica para todas las IFI, ajustado por LRA, fue de \$233 435 536 USD (IC del 95 %: \$6 224 993 a \$773 810 330).<sup>32</sup>

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes con cáncer hematológico, las infecciones fúngicas invasivas son una complicación importante dado su alta morbi-mortalidad. Los procedimientos como quimioterapia y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ven retrasados por dichos eventos aunados al elevado costo que generan estas enfermedades. Datos en revisiones americanas muestran que en 1980 este grupo de enfermedades fue responsable de 828 muertes y fue la décima causa más importante de infección mortal, sin embargo, debido a los cambios epidemiológicos de las micosis, así como los avances científicos actuales, el número de infecciones fúngicas invasivas va al aumento.

Debido a los cambios en las estrategias de tratamiento y al mayor uso de la profilaxis antifúngica, la epidemiología de las IFI ha cambiado sustancialmente en los últimos años y las infecciones por especies de *Candida* ya no son las predominantes en muchas instituciones, siendo remplazadas por Aspergilosis, Zigomicosis y la Fusariosis. Las tasas de mortalidad relacionada con la IFI en Europa dependen del patógeno, la ubicación geográfica y las características subyacentes del paciente, con tasas que oscilan entre el 28 y el 59 % para las infecciones por *Candida* y entre el 38 y el 80 % para la aspergilosis invasiva. El inicio temprano de la terapia antimicótica es fundamental para mejorar los resultados; sin embargo, esto se complica por la dificultad de diagnosticar los IFI con rapidez y precisión.

En una revisión del 2005, Rosen et al. describió la experiencia de 11 años de un único centro en el tratamiento de infecciones fúngicas en paciente pediátricos con cáncer hematológico teniendo una tasa de incidencia del 4,9% y una tasa de mortalidad del 59%. Otro estudio conducido por Castagnola et al., el cual fue un estudio prospectivo multicéntrico de 2 años de IFI diagnosticadas según los criterios de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de Cáncer, documentó una tasa de mortalidad del 28% en pacientes pediátricos con cáncer y después de trasplante de células madre hematopoyéticas. 33,34,35



## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas y el desenlace en los pacientes con cáncer hematológico en edad pediátrica que cursan con infecciones fúngicas invasivas?

## **VI. JUSTIFICACIÓN**

Las infecciones fúngicas invasivas son una importante causa de morbi-mortalidad en pacientes oncológicos, el cual ha incrementado en las últimas décadas, debido al aumento de la población de riesgo, los retrasos en el diagnóstico, los tratamientos quimioterápicos agresivos y a los mismos factores de virulencia de los hongos oportunistas.

En general, la epidemiología de estas patologías aún sigue siendo oscura, siendo pocos los países y las instituciones que reportan casos. Por lo tanto, como el Hospital Infantil de México es un centro de referencia para pacientes oncológicos, consideramos relevante realizar este estudio a fin de esclarecer las características clínicas de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con leucemia en los últimos diez años.

Es indispensable conocer las características clínicas y los desenlaces habituales en esta población con el fin de que a futuro se creen nuevas estrategias para disminuir la prevalencia de dicha enfermedad en nuestra población.

## **VII. OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Describir las características clínicas de infección fúngica invasiva en pacientes pediátricos con cáncer hematológico del Hospital Infantil Federico Gómez.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Conocer el rango de edad y el género más afectado.
2. Identificar la malignidad hematológica más común.
3. Precisar los microorganismos principalmente aislados y el método diagnóstico empleado.
4. Detallar tratamiento médico y/o quirúrgico indicado en cada caso.
5. Determinar el desenlace de la enfermedad.

## VIII. METODOLOGÍA.

Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de series de casos.

Lugar de estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Periodo de estudio: Enero del 2012 a marzo del 2022.

Criterios de inclusión:

- Edad de 0 a 18 años.
- Diagnóstico confirmado de cáncer hematológico.
- Antecedentes de trasplante de células madres hematopoyéticas.
- Diagnóstico confirmado o probable de infección fúngica invasiva (cultivo, imagen, serología)

Criterios de exclusión:

- Pacientes que recibieron tratamiento antifúngico únicamente por factores de riesgo relacionados al huésped.
- Expedientes incompletos.

## IX. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona al día de realizar el estudio	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.	Cuantitativa	Nominal
Género	condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Femenino y masculino	Cualitativa	Ordinal
Malignidad hematológica	Cáncer producido por proliferación de células hematológicas	1. LLA 2. LMA	Cualitativa	Nominal
Historia de neutropenia	Recuento de neutrófilos de menos de 500 céls/ml en un determinado periodo de tiempo.	1. Número de días	Cuantitativa	Discreta
Trasplante de células madres hematopoyéticas	Procedimiento en el que el paciente recibe células madres sanas para reemplazar las células dañadas por la enfermedad de base.	1. Autólogo 2. Alogénico	Cualitativa	Nominal.
Uso prolongado de corticoesteroides	Esteroides a una dosis terapéutica de $\geq 0,3$ mg/kg	1. Sí 2. No	Cualitativa	Dicotómica

	durante $\geq 3$ semanas en los últimos 60 días			
Tratamiento con otros inmunosupresores de células T reconocidos	Sustancia que disminuye la respuesta inmunitaria del cuerpo en los últimos 90 días	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inhibidores de calcineurina,</li> <li>2. Bloqueadores del factor de necrosis tumoral A</li> <li>3. Anticuerpos monoclonales específicos de linfocitos,</li> <li>4. Análogos de nucleósidos inmunosupresores</li> </ol>	Cualitativa	Nominal
Enfermedad de injerto contra el huésped	Complicación potencialmente mortal que puede ocurrir después de un trasplante	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>	Cualitativa	Dicotómica
Profilaxis antifúngica	Estrategia útil, eficaz y costo-efectiva para la prevención de IFI en pacientes con enfermedad oncohematológica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>	Cualitativa	Dicotómica
Microorganismo	Ser vivo u organismo tan diminuto que solo puede ser visto por medio de un microscopio.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Candida spp.</i></li> <li>2. <i>Aspergillus spp</i></li> <li>3. <i>Mucorales</i></li> <li>4. Otros</li> </ol>	Cualitativa	Nominal
Método diagnóstico	Método o prueba que se usa como ayuda para diagnosticar una	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cultivo.</li> <li>2. Pruebas serológicas</li> <li>3. Estudios de imagen</li> </ol>	Cualitativa	Nominal

	enfermedad o afección.			
Tratamiento antifúngico	Sustancia diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anfotericina B.</li> <li>2. Voriconazol</li> <li>3. Posaconazol</li> <li>4. Itraconazol.</li> <li>5. Azol no especificado.</li> <li>6. Caspofungina</li> <li>7. Ninguno</li> </ol>	Cualitativa	Nominal.
Tratamiento quirúrgico	Remoción del tejido muerto o dañado o de un órgano buscando curación de la enfermedad	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>	Cualitativa	Dicotómica.
Desenlace	Modo en que se resuelve o acaba una acción.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cura</li> <li>2. Muerte</li> <li>3. Desconocido</li> </ol>	Cualitativa	Nominal.

## **X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva, reportando los resultados con medidas de tendencia central y porcentaje.

Se utilizó el programa Excel 2019 para la integración de la base de datos, análisis y generación de gráficos.

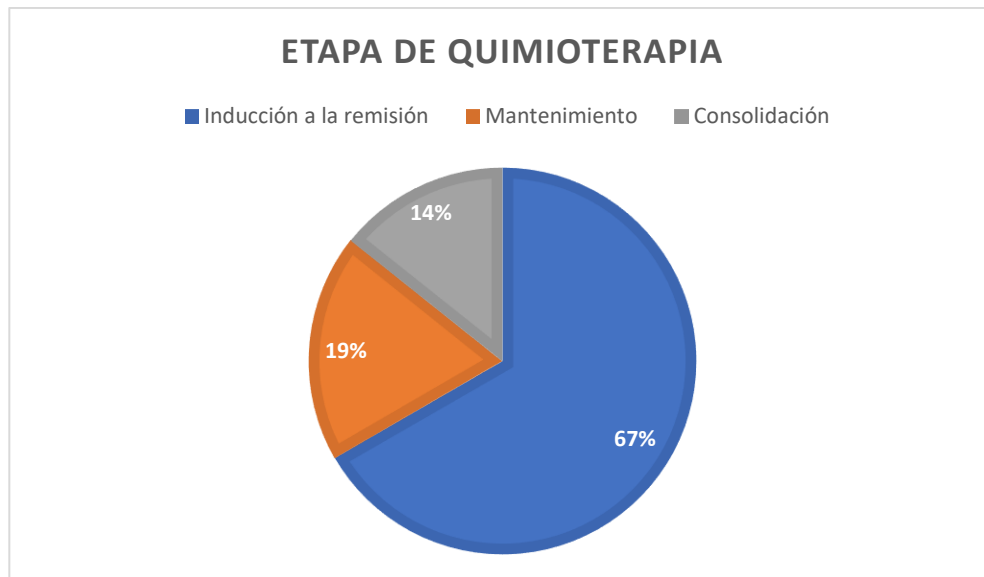
## **XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Con base en el título segundo, capítulo primero, artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, este estudio se clasifica como “sin riesgo”, dado que se emplean técnicas y métodos de investigación documental y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. La información de los casos clínicos será tomada de expedientes clínicos.

## **XII. RESULTADOS.**

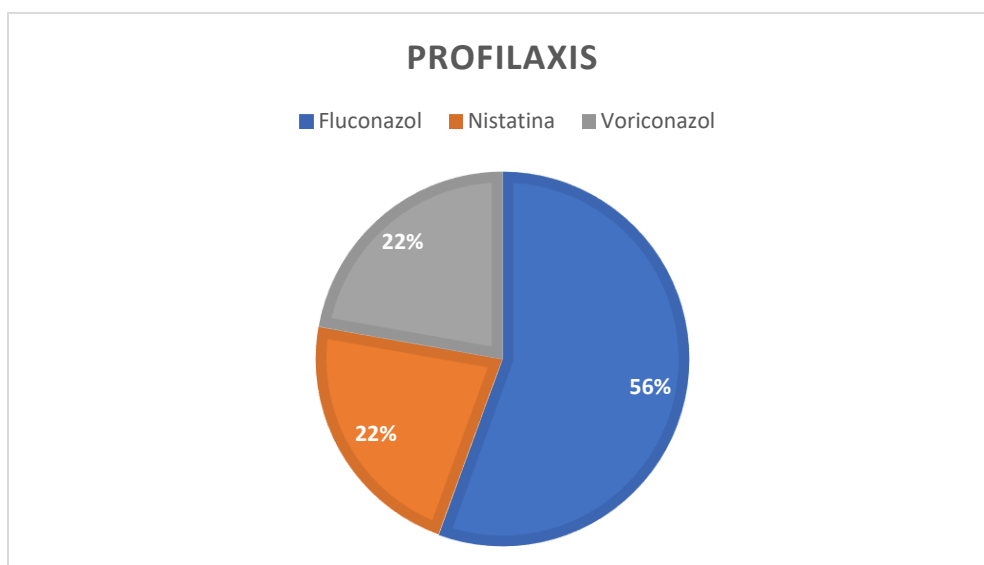
Durante el periodo de estudio evaluado se encontraron registrados 102 eventos de infección fúngica invasiva, pero no se encontraron los expedientes clínicos de 52 pacientes, se descartaron 18 casos que no cumplían con los criterios de inclusión de probada o probable, además de 2 casos por falta de datos. Se incluyeron 25 pacientes con 30 episodios de infección fúngica invasiva durante el periodo de enero del 2012 a enero del 2022. La edad promedio fue 7.7 años, con rango de 1 a 16 años. El sexo mayormente afectado fue el masculino, en un 56% (14/25).

El cáncer hematológico más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda, representando el 68% (17/25), el 16% corresponde a pacientes con leucemia mieloide aguda (4/25), y 16%, a pacientes trasplantados de células madres hematopoyéticas (4/25). De los pacientes con leucemia, el 62% de ellos estaban clasificados como alto riesgo (13/21). 14 pacientes (67%) se encontraban en fase de inducción a la remisión, 4 pacientes (19%), en fase de mantenimiento y 3 pacientes (14%), en fase de consolidación (Gráfica 1). 9 pacientes (43%) presentaban recaída de la leucemia: 4 a médula ósea, 4 a SNC y 1 a médula ósea y SNC. De los pacientes receptores de trasplante de células madres hematopoyéticas la mitad fue alogénico y la otra mitad, haploidéntico. Tres de ellos presentaron enfermedad de injerto contra el hospedero (75%).



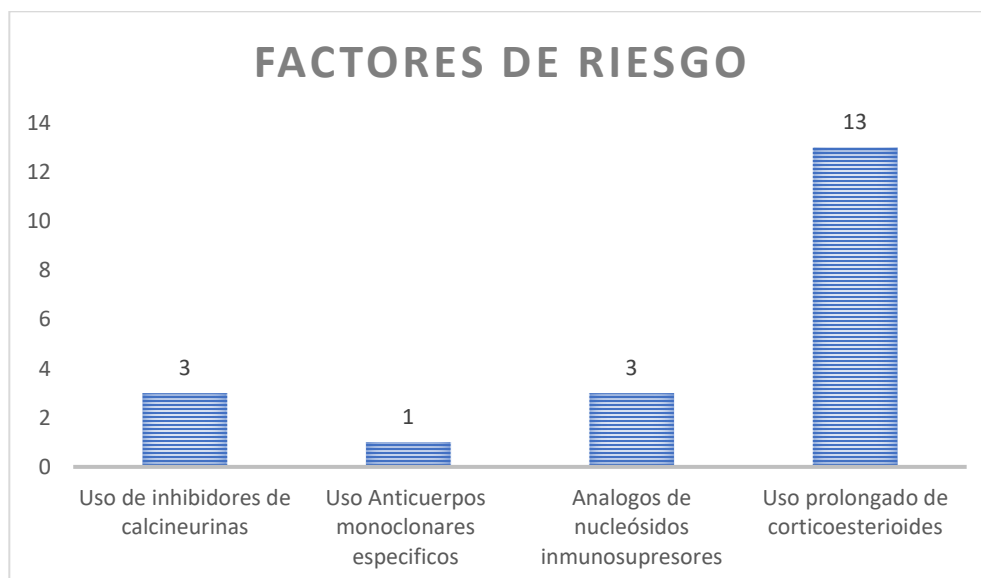
Gráfica 1, correspondiente a la etapa de quimioterapia al momento de la IFI

En cuanto a la medicación de los pacientes, que podrían incrementar el riesgo de IFI, 3 de ellos (12%) eran usuarios de inhibidores de calcineurina, 1 (4%) recibía anticuerpos monoclonales específicos, 3 (12%) recibían análogos de nucleósidos inmunosupresores y 13 (52%) tenían uso prolongado de corticoesteroides, con un promedio de 40.5 días (rango de 15 a 83 días). 9 pacientes recibían profilaxis antifúngica (36%), de los cuales 5 fueron con fluconazol, 2 con nistatina y 2 con voriconazol (Gráfica 2). La medicación de los pacientes se resume en la gráfica 3.





Gráfica 2, correspondiente a la profilaxis antifúngica recibida antes de la IFI



Gráfica 3, correspondiente a los grupos de medicamentos administrados al momento del desarrollo de IFI

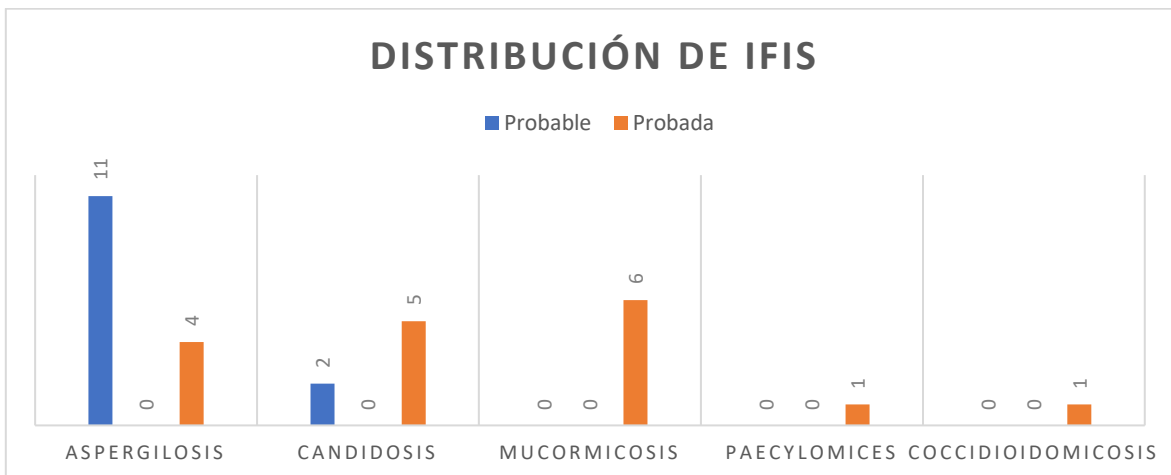
En el 88% de los pacientes (22/25) se documentó neutropenia al momento de la IFI, con una mediana de neutrófilos totales de 40 (rango intercuartílico: 680), y un promedio de 18.8 días de neutropenia previo al diagnóstico. Diecinueve de estos pacientes (63.3%) tenían neutropenia profunda.

### Diagnósticos de IFI

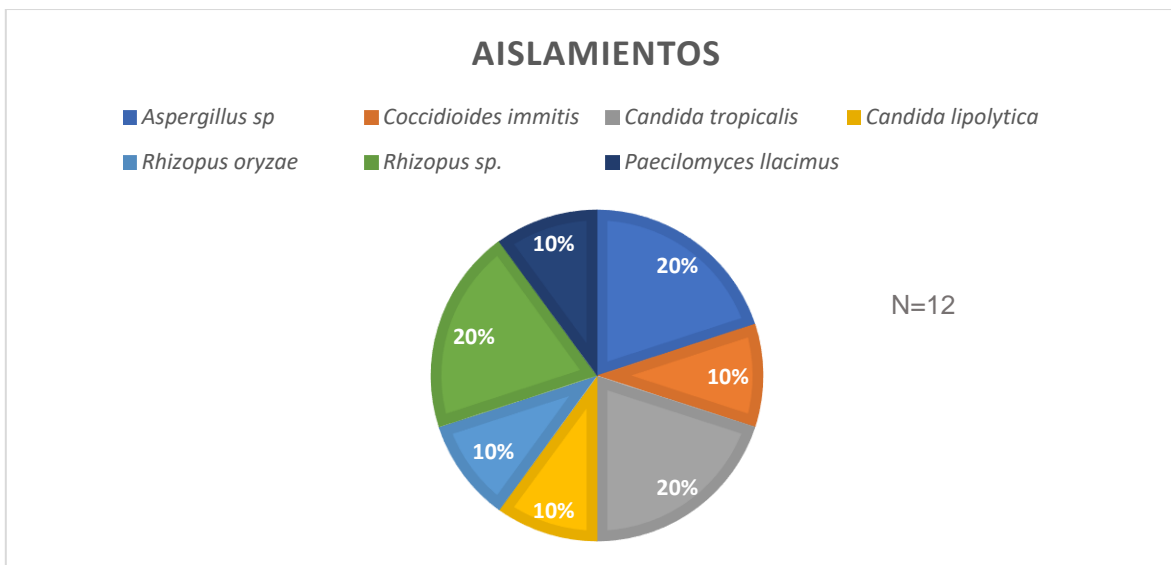
Se incluyeron solamente los casos que cumplieron con los criterios de infección fúngica invasiva probable o probada de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis (EORTC/MSGERC). 13 casos fueron probables (43%) y 17 casos fueron probadas (57%).

De los casos probables, el 85% fueron aspergilosis (11/13) y el 15% fueron candidosis (2/13). De los casos probados, el 35% fueron mucormicosis (6/17), el 29% fueron candidosis (5/17), el 24% fueron aspergilosis (4/17), y el 12% restante

fueron otras micosis (2/17). Los diagnósticos de IFI se resumen en la gráfica 4. El aislamiento del hongo se hizo en cultivos en 12 casos. (Gráfico 5)



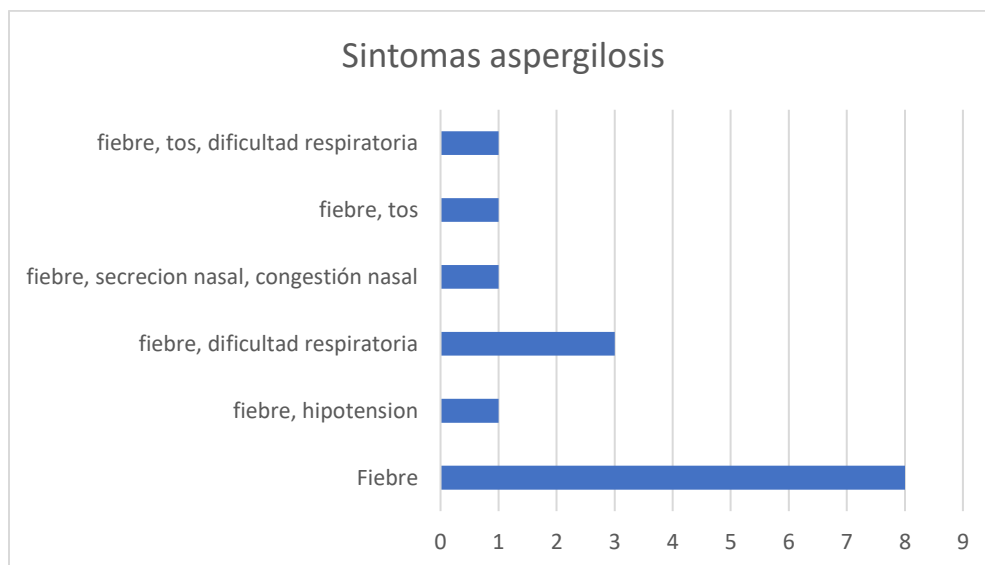
Gráfica 4 correspondiente a diagnósticos de IFI



Gráfica 5. correspondiente a los aislamientos microbiológicos en las micosis probadas

## Aspergilosis

Se registraron 15 casos de aspergilosis en el periodo de estudio (50%), de las cuales 4 fueron probadas a través de exámenes directos de tejidos (senos paranasales y pulmones), observándose hifas macrocifonadas septadas, hialinas. En cuanto al sitio de infección, 12 de ellas fueron pulmonares, 2 fueron pulmonar y rinosinusal y 1 fue diseminada (pulmón y bazo). En la totalidad de los casos la fiebre fue el síntoma cardinal, a lo que se agregó dificultad para respirar en 4 casos, tos en 2 casos, hipotensión en 1 caso y secreción nasal en 1 caso (Gráfico 6). Se realizó tomografía axial computarizada del sitio de infección a 12 pacientes, siendo los hallazgos muy variables: nódulos pulmonares (6), cavitaciones pulmonares (2), consolidación pulmonar (1), pansinusitis crónica (1), perforación septal y ocupación de celdillas mastoideas (1), micronódulos pulmonares y fungomas en bazo (1). Se realizó prueba de galactomananos en todos los casos, 4 de ellos en líquido broncoalveolar, 2 en tejido y 9 en suero, siendo todos los resultados positivos. Se aislaron en cultivos de tejido 2 cepas de *Aspergillus sp.*



Gráfica 6, correspondiente a los síntomas más comunes asociados a Aspergilosis

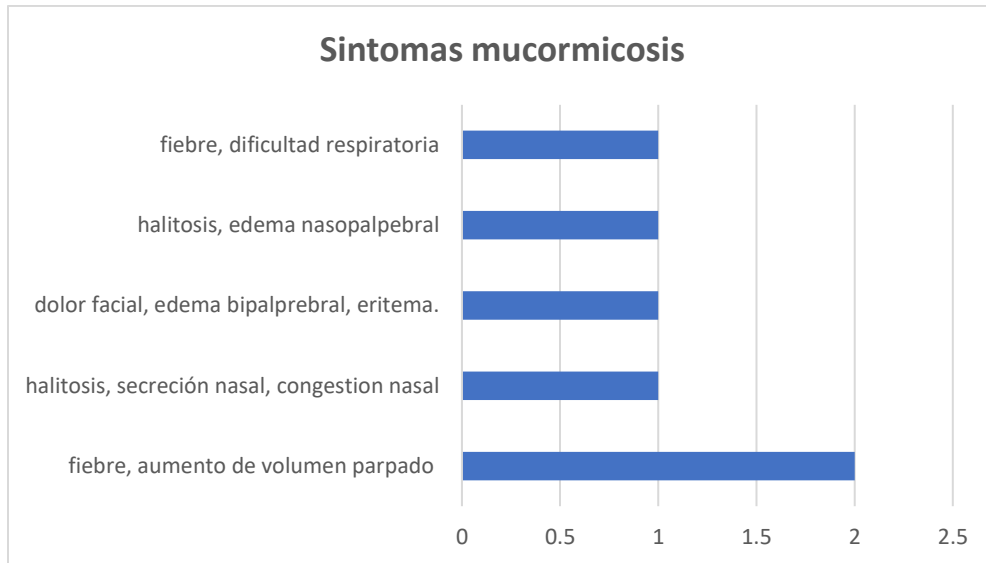
## Candidosis

Se registraron 7 casos de candidosis (23.3%), de las cuales 5 fueron probadas a través de cultivos y examen directo. De las candidosis probadas los sitios de infección fueron: bazo (1), riñón, piel y sangre (1), hígado y bazo (1) y candidemias

(2). De las candidosis probables, los sitios de infección fueron los siguientes: riñón y útero (1) y bazo (1), realizándose el diagnóstico en estos casos únicamente a través de estudios de imagen y factores de riesgo del huésped. En 6 casos el síntoma principal fue la fiebre y 1 caso fue asintomático. Se realizó tomografía en 5 casos, encontrándose lesiones redondeadas hipodensas en los sitios de infección. Dos pacientes con candidosis crónica en bazo fueron sometidos a esplenectomía. Se aislaron en hemocultivos, en los casos de candidemia, 2 cepas de *Candida tropicalis* y 1 cepa de *Candida lipolytica*. Se realizó examen directo de tejido de bazo en 2 casos, encontrándose blastoconidios, pseudomicelios y pseudohifas.

### **Mucormicosis**

Se registraron 6 casos de mucormicosis (20%), de las cuales el 100% fueron probadas, ya sea por cultivo o examen directo. En cuanto a los sitios de infección, 2 casos fueron rinosinuales, 1 caso fue pulmonar y 3 casos fueron rinosinuales con afectación del SNC. Los síntomas fueron fiebre en la mitad de los casos, además de aumento del volumen del párpado (2), edema nasopalpebral (1), halitosis (2), dolor facial y edema bpalpebral (1) (Gráfico 7). Se realizaron tomografías en todos los casos, siendo los hallazgos: pansinusitis (1), cambios inflamatorios de la grasa intracraneal, engrosamiento del nervio óptico (1), ocupación de senos maxilares y frontales (1), nódulo periférico apical izquierdo (1), destrucción de la porción cartilaginosa del septo nasal (1), destrucción de las celdillas etmoidales, senos maxilares y piso de la órbita (1), engrosamiento de mucosa seno esfenoidal (1). Se realizó debridamiento y examen directo de tejido necrótico en 5 casos, hallándose hifas macrocifonadas, cenocíticas, hialinas. Se obtuvieron aislamiento en cultivos en 5 casos, 2 cepas de *Rhizopus oryzae* y 3 cepas de *Rhizopus sp.*



Gráfica 7, correspondiente a los síntomas más comunes asociados a *Mucormicosis*

### Otros hongos

Se registró un caso de coccidioidomicosis pulmonar probada en un paciente con LLA de alto riesgo, que presentó fiebre y dificultad para respirar. El diagnóstico se realizó a través de una biopsia de pulmón, en cuyo examen directo se observaron blastoconidios intracelulares y se aisló en cultivo *Coccidioides immitis*. Asimismo, hubo un caso de enfermedad sistémica por *Paecilomyces lilacinus* en un paciente con LMA M4, la cual fue asintomática inicialmente. Se realizó TAC de tórax, en la cual se encontraron nódulos pulmonares.

### Tratamiento antifúngico

#### Aspergilosis

El tratamiento inicial de los casos de aspergilosis fue anfotericina B en 9 casos, voriconazol en 5 casos y caspofungina en 1 caso. De estos 10 pacientes que no recibieron un azol en primera instancia, se reajustó posteriormente la terapia, continuándose con voriconazol en 9 pacientes y posaconazol en 1 paciente.

Ninguno de los pacientes requirió un tercer esquema. La mediana de días de tratamiento fue de 114 días (40 - 332, RIQ: 282 días).

### Candidosis

En cuanto al tratamiento de la candidosis, 4 pacientes recibieron como tratamiento inicial anfotericina B, 2 pacientes recibieron caspofungina y 1 paciente recibió fluconazol. De los pacientes que recibían anfotericina B, en 2 de ellos la terapia se continuó con fluconazol y en los 2 restantes, con voriconazol. En 1 paciente que recibía fluconazol se cambió el tratamiento a anfotericina B. Únicamente 2 pacientes requirieron un tercer esquema, con caspofungina y fluconazol respectivamente. La mediana de días de tratamiento total fue de 150 días (27 - 412, RIQ: 323.7 días).

### Mucormicosis

En el caso de la mucormicosis, el 100% de los pacientes (6) fueron tratados inicialmente con anfotericina B, de estos 4 pacientes continuaron tratamiento con posaconazol y 1 con caspofungina. La mediana de días de tratamiento total fue de 290.5 días (20 - 379, RIQ 359 días).

### Otras micosis

El paciente con diagnóstico de coccidioidomicosis pulmonar fue tratado inicialmente con anfotericina B y luego con fluconazol, recibiendo en total 21 días de tratamiento. Finalmente, el paciente con fungemia por *Paecilomyces* fue tratado en un principio con anfotericina B, continuándose la terapia con voriconazol, completando en total 84 días de tratamiento.

### **Desenlace**

Se contemplaron 3 posibles desenlaces: resolución de la enfermedad, muerte por IFI y muerte por causas diferentes a la IFI. De los 30 casos de IFI, el 73% se resolvió (22/30). De estos, el 22% fallecieron posterior a la resolución de la IFI (5/22): 2 casos por progresión de la enfermedad de base, 2 casos por falla orgánica múltiple y 1

caso, por choque séptico. El 26% de los casos fallecieron por la infección fúngica invasiva (8/30): 3 casos por aspergilosis invasiva, lo que corresponde a un 20% de mortalidad, 3 casos por mucormicosis, con una tasa de mortalidad del 50%, 1 caso por coccidioidomicosis y 1 caso por *Paecilomyces*. La tasa de mortalidad global fue del 52% (13/30).

### **XIII. DISCUSIÓN.**

Este es el primer estudio que se realiza en el Hospital Infantil de México que describe las características clínicas de las infecciones fúngicas invasivas específicamente en pacientes con cáncer hematológico.

Se describieron 30 casos de infección fúngica invasiva en 25 pacientes con cáncer hematológico en un periodo de tiempo de 10 años. Se encontró que la edad más frecuentemente afectada es la escolar, con un ligero predominio del sexo masculino. El cáncer hematológico más frecuente en este estudio fue la leucemia linfoblástica aguda, lo cual contrasta con lo reportado por Melike Sezgin Evim et al, quienes encontraron una frecuencia similar entre ambos tipos de cáncer (36), o a lo descrito por otros estudios en la literatura, en los cuales la leucemia mieloide aguda es la más prevalente (37, 38). La mayor parte de las leucemias (62%) eran de alto riesgo, a diferencia de otro estudio en el que solo se encontró una prevalencia del 26% (36), catalogando esta variable como un factor que afecta la mortalidad.

En cuanto a la profilaxis antifúngica, en nuestro estudio solo el 36% la recibía, de estos, todos tenían el diagnóstico de leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, por lo tanto, la profilaxis primaria estaba indicada. La droga de elección fue el fluconazol, seguido del voriconazol. El uso de compuestos antifúngicos específicos difiere considerablemente entre diferentes bibliografías. En un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Europa, encontraron que la proporción de fluconazol utilizada para la profilaxis antifúngica en pacientes con LLA varió entre el 4 y el 21 %, la de voriconazol entre el 0 y el 72 %, la de posaconazol entre el 4 y el 33 %, la de anfotericina B liposomal entre el 15 y el 73 %. (38)

El 88% de los pacientes contaba con al menos un factor de riesgo para el desarrollo de la IFI, ya sea uso de inmunosupresores, uso prolongado de corticoesteroides o neutropenia severa prolongada, lo cual concuerda con Lehrnbecher et al, quienes



encontraron que la totalidad de los pacientes en su estudio contaba con los factores antes mencionados. (38) De los pacientes que únicamente tenían como factor de riesgo la malignidad hematológica, uno de ellos fue infectado por un hongo patógeno primario y el otro se encontraba en fase de reinducción de quimioterapia por recaída, y ya ha sido estudiado que las semanas posteriores a la inducción presentan un mayor riesgo de complicaciones infecciosas. (6)

La mayor parte de los casos de IFI fueron probadas, con un 57% de los casos. En la literatura, también se han encontrado resultados similares. (6, 36, 38). La IFI más frecuente fue la aspergilosis, representado la mitad de los casos, seguido por la candidosis, y en tercer lugar se encuentra la mucormicosis. Llama la atención que, a pesar de esta distribución, en los últimos años se ha visto una disminución en los casos de aspergilosis y un aumento de la incidencia de mucormicosis. Son necesarios más estudios para dilucidar las causas de este cambio en nuestro centro. La microbiología de las infecciones fúngicas en otras investigaciones es bastante variable, pero la mayoría coincide en que *Candida sp.* es el patógeno más frecuente, seguido por *Aspergillus sp.* y, en menor frecuencia otros hongos filamentosos como *Fusarium*, *Sporotrichum* y otros, quedando los Mucorales en el último lugar. (6, 9, 37)

En cuanto al órgano más afectado por patología, nuestros hallazgos coinciden con lo clásicamente descrito en la literatura, siendo el pulmón para *Aspergillus*, sangre y bazo para *Candida* (11, 12, 13, 18). No ocurre así con la Mucormicosis, ya que el sitio de infección más frecuente es el pulmonar (22), y en este estudio lo fueron los senos paranasales y el SNC.

La terapia antifúngica empleada fue bastante heterogénea, pero en todas las IFIs el tratamiento inicial fue un polieno. Esto no concuerda con las guías actuales que recomiendan, en el caso de aspergilosis, utilizar triazoles como los agentes preferidos (18,21), y en el caso de las candidosis, las equinocandinas (15). Únicamente en las mucormicosis el tratamiento implementado se basó en las

recomendaciones vigentes, ya que se utilizó anfotericina B y posaconazol (22). Probablemente esto se debió a la mayor disponibilidad de anfotericina B en nuestro centro y a que de manera inicial, el manejo se realiza de forma empírica y hasta que se tiene mayor evidencia del hongo involucrado, se dirige la terapia antifúngica.

Finalmente, con respecto al desenlace, encontramos una tasa de resolución de la IFI del 73%, valor similar a lo observado por Veerle J. Ruijters et al, en cuyo estudio la mortalidad después de IFI osciló entre 0% y 66,7%. (2). En cuanto a las defunciones, la tasa de mortalidad para mucormicosis es alta, llegando hasta el 50% en nuestra serie de casos, cifra dentro del rango reportado en la literatura (22). En cuanto a la Aspergilosis, la tasa de mortalidad del 20% en nuestro estudio también es similar a investigaciones más recientes, a citar una revisión en Australia del 2018 que encontró una tasa de mortalidad del 19.1%. (37). Es importante resaltar que la mortalidad por Aspergilosis ha disminuido en los últimos 4 años en nuestro centro, comparado con un estudio similar realizado en el año 2017, en el cual se reportó una tasa de mortalidad del 61% (39). Esta diferencia podría deberse en parte a que en dicho estudio se incluyeron no solamente pacientes con malignidad hematológica, sino también tumores sólidos, recién nacidos y pacientes postquirúrgicos, aunque, de todas maneras, la mayor parte de la población correspondía a niños con leucemia. Por otro lado, esta disminución también se podría atribuir al inicio temprano del tratamiento antifúngico de manera empírica en pacientes de riesgo, a la capacidad de los recursos humanos y de la infraestructura del hospital para poder realizar un diagnóstico oportuno y al correcto seguimiento de los niños. Sugerimos que en el futuro se realicen más estudios, que incluyan un espectro más amplio de diagnósticos y que se puedan llevar a cabo de manera prospectiva, a fin de definir los factores de riesgo en nuestra población y poder así tomar acciones específicas encaminadas a seguir disminuyendo la morbi-mortalidad de las infecciones fúngicas invasivas.

#### **XIV. CONCLUSIONES**

En el periodo de estudio se encontraron 30 episodios de infección fúngica invasiva probables y probadas. Entre los factores relacionados más frecuentemente observados se encontraron el uso prolongado de corticoesteroides, la neutropenia severa prolongada y, en menor medida, el uso de inmunosupresores y el trasplante de células madres hematopoyéticas.

En rango de edad más afectado fue la edad escolar, con una predominancia del sexo masculino.

La malignidad hematológica más común fue la leucemia linfoblástica aguda, en especial, las clasificadas como de alto riesgo.

En cuanto a la microbiología, el hongo más prevalente fue *Aspergillus*, seguido de *Candida* y en tercer lugar, Mucorales. El tratamiento de elección inicial en todos los casos fue anfotericina B.

El 73% de los casos llegó a la resolución de la enfermedad. De las defunciones, que representan el 26%, la mayor mortalidad se vio en los casos de mucormicosis, seguida por aspergilosis.

## **XV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las limitaciones del estudio fueron que, al ser retrospectivo y descriptivo, la calidad de la evidencia no es alta, la muestra de pacientes fue pequeña, por lo que no se podrían extrapolar nuestros hallazgos de manera general y la búsqueda de información fue retrolectiva, supeditada a información muchas veces incompleta o parcial, y además, la mayor parte de los expedientes estaban extraviados, lo cual impacta en la riqueza de los datos que se pueden recolectar.

Meses/ Semanas	Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
<b>Actividades</b>																																
Declaración del tema																																
Desarrollo de anteproyecto																																
Aprobación de anteproyecto																																
Recolección de datos																																
Ingreso de la información																																
Análisis de datos																																
Desarrollo de Tesis																																
Sustentación de Tesis																																
Tabulación de datos																																
Entrega de los datos de la tesis																																

## XVII. REFERENCIAS

1. Douglas AP, Slavin MA. Risk factors and prophylaxis against invasive fungal disease for haematology and stem cell transplant recipients: an evolving field. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2016;14(12):1165–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2016.1245613>
2. Ruijters VJ, Oosterom N, Wolfs TFW, van den Heuvel-Eibrink MM, van Grotel M. Frequency and determinants of invasive fungal infections in children with solid and hematologic malignancies in a nonallogeneic stem cell transplantation setting: A narrative review. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2019;41(5):345–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001468>
3. Castón Osorio JJ, Rivero Román A, Torre-Cisneros J. Espectro y factores de riesgo de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2007;25(7):467–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13108710>
4. Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C. Changing epidemiology of invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021;7(10):848. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jof7100848>
5. Totadri S, Bansal D. Invasive fungal disease in children with acute leukemia: The elusive culprit. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2018;85(12):1059–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-018-2802-1>
6. 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.12910>

7. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(8):e327–40. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70017-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70017-8)
8. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2017;6(suppl\_1):S3–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/pix046>
9. Wang SS, Kotecha RS, Bernard A, Blyth CC, McMullan BJ, Cann MP, et al. Invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from four Australian centres, 2003-2013. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2019;66(10):e27915. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.27915>
10. Linke C, Ehlert K, Ahlmann M, Fröhlich B, Mohring D, Burkhardt B, et al. Epidemiology, utilisation of healthcare resources and outcome of invasive fungal diseases following paediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Mycoses* [Internet]. 2020;63(2):172–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13029>
11. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg B-J, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, et al. EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: Summary of activities of the intensive care unit working group. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021;72(Suppl 2):S121–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1751>
12. Keighley C, Cooley L, Morris AJ, Ritchie D, Clark JE, Boan P, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021. *Intern Med J* [Internet]. 2021;51 Suppl 7(S7):89–117. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.15589>

13. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018;4(1):18026. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
14. Fortún J, Gioia F. Invasive candidiasis in the neutropenic patient. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30 Suppl 1:22–5.
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;62(4):e1-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ933>
16. Frange P, Bougnoux M-E, Lanternier F, Neven B, Moshous D, Angebault C, et al. An update on pediatric invasive aspergillosis. *Med Mal Infect* [Internet]. 2015;45(6):189–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.04.006>
17. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(4):201–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.12.005>
18. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for research and Treatment of cancer and the Mycoses Study Group education and research consortium. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(6):1367–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
19. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;63(4):e1–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw326>



20. Lehrnbecher T, Hassler A, Groll AH, Bochennek K. Diagnostic approaches for invasive aspergillosis-specific considerations in the pediatric population. *Front Microbiol* [Internet]. 2018;9:518. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.00518>
21. 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/588660>
22. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019;19(12):e405–21. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
23. Godbole R, Nayar P, Pradhan A, Manchanda R. Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent child. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2007;23(3–4):122–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12288-008-0013-z>
24. Heath JL, Yin DE, Wechsler DS, Turner DA. Successful treatment of disseminated cryptococcal infection in a pediatric acute lymphoblastic leukemia patient during induction. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2012;34(4):e161-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e318236c502>
25. 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* [Internet]. 2018;183(6):941–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-018-0257-6>

26. Litvinov N, da Silva MTN, van der Heijden IM, Graça MG, Marques de Oliveira L, Fu L, et al. An outbreak of invasive fusariosis in a children's cancer hospital. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21(3):268.e1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.004>

27. Morel LN, Cid PM, De Celada RMA, Rodríguez MF, Beato M, Arias ÁG, et al. Disseminated fusariosis in a pediatric population. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2013;30(6):e255-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01802.x>

28. Alvarez-Franco M, Reyes-Mugica M, Paller AS. Cutaneous *Fusarium* infection in an adolescent with acute leukemia. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 1992;9(1):62–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.1992.tb00328.x>

29. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014;59(2):147–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu296>

30. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2017;1508:17–65. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-6515-1\\_2](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-6515-1_2)

31. Steinbach WJ. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2010;16(9):1321–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03288.x>

32. Corzo-León DE, Perales-Martínez D, Martín-Onraet A, Rivera-Martínez N, Camacho-Ortiz A, Villanueva-Lozano H. Monetary costs and hospital burden associated with the management of invasive fungal infections in Mexico: a multicenter study. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2018;22(5):360–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2018.10.277>
33. Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2006;27 Suppl 1:3–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.03.006>
34. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology: Invasive Fungal Infections in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2011;56(7):1092–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.23005>
35. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* [Internet]. 2009;52(3):197–205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01691>.
36. Sezgin Evim M, Tüfekçi Ö, Baytan B, Ören H, Çelebi S, Ener B, et al. Invasive fungal infections in children with leukemia: Clinical features and prognosis. *Turk J Hematol* [Internet]. 2022;39(2):94–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0203>
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>

38. Lehrnbecher T, Schönig S, Poyer F, Georg J, Becker A, Gordon K, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases in children with hematological malignancies and/or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Results of a prospective multicenter study. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10:681. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00681>

39. Vianey Andrea Nava Cantú, Martha Avilés Robles. *Epidemiología de las infecciones fúngicas en pacientes del Hospital Infantil de México*. [México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.

## XVIII. ANEXOS

### Factores de riesgo de las infecciones fúngicas en pacientes con cáncer hematológicos en el Hospital Infantil de México

Hoja de recolección de datos

#### 1. FILIACIÓN

Registro. Paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de base: \_\_\_\_\_

Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico 1er evento IFI: \_\_\_\_\_

#### 2. FACTORES DE RIESGO

	Si	No	Fecha de inicio	Fecha de término
Inhibidores de calcineurina				
Bloqueadores del factor de necrosis tumoral A				
Anticuerpos monoclonales específicos de linfocitos				
Análogos de nucleósidos inmunosupresores				
Uso prolongado de corticoesteroides ( $\geq 14$ días)				

Neutropenia: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ #Neutros: \_\_\_\_\_ Días de neutropenia: \_\_\_\_\_ N. profunda: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

EICH: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Tipo de EICH: \_\_\_\_\_

Profilaxis antifúngica: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tipo de profilaxis: Voriconazol: \_\_\_\_\_ Fluconazol: \_\_\_\_\_ Otro: \_\_\_\_\_

TCMH: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tipo de Trasplante: Autólogo: \_\_\_\_\_ Alogénico: \_\_\_\_\_ Haploidéntico: \_\_\_\_\_  
Fase de tratamiento: Inducción: \_\_\_\_\_ Consolidación: \_\_\_\_\_ Mantenimiento: \_\_\_\_\_  
Recaída: \_\_\_\_\_

### 3. IFI

Probada: \_\_\_\_\_ Probable: \_\_\_\_\_  
Tipo: Candidiasis \_\_\_\_\_ Aspergilosis \_\_\_\_\_  
Mucormicosis \_\_\_\_\_ Hialohifomicosis \_\_\_\_\_ Feohifomicosis \_\_\_\_\_

#### Signos y síntomas

Fiebre \_\_\_ Tos \_\_\_ Dificultad respiratoria \_\_\_ Secreción nasal \_\_\_ Congestión nasal \_\_\_  
Halitosis \_\_\_ Cambios de coloración en piel (zona isquémica) \_\_\_ Deterioro  
neurológico \_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

#### Sitio de infección:

Pulmonar: \_\_\_\_\_ Rinosinusal: \_\_\_\_\_ SNC: \_\_\_\_\_ Hígado: \_\_\_\_\_ Bazo: \_\_\_\_\_  
Riñones: \_\_\_\_\_ Piel: \_\_\_\_\_ Otro: \_\_\_\_\_

### 4. DIAGNÓSTICO

Galactomananos: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Método diagnóstico de imagen: \_\_\_\_\_

Hallazgos: \_\_\_\_\_

Patología: Espécimen: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Reporte: \_\_\_\_\_

Aislamiento en Cultivo: Si \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Sitio de Cultivo: Sangre: \_\_\_\_\_ Aspirado bronquial: \_\_\_\_\_ LCR: \_\_\_\_\_

### 5. TRATAMIENTO

Tratamiento: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha de término: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tratamiento: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha de término: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tratamiento: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha de término: \_\_\_\_\_

## **6. DESENLACE**

Cura \_\_\_\_\_

Muerte \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

Otro: \_\_\_\_\_