

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL PACIENTE  
ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO CON INFECCION POR *FUSARIUM* EN  
AMERICA**

**MONOGRAFIA**

Presentada a la honorable junta directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Pablo Javier Magarin Romero**

**Médico y cirujano**

Ciudad de Guatemala, Guatemala, 13 de Octubre de 2020



El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

El estudiante:

1. PABLO JAVIER MAGARIN ROMERO 201400070 2979864220101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO CON INFECCION POR *FUSARIUM* EN AMÉRICA**

Trabajo asesorado por la Dra. Analy Elizabeth Mazate Mazariegos y revisado por la Dra. Carmen Irene Villagrán de Tercero, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de octubre del dos mil veinte



Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

Vo. Bo.  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
Decano

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke.





El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que el estudiante:

1. PABLO JAVIER MAGARIN ROMERO 201400070 2979864220101

Presentó el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL PACIENTE ONCOLÓGICO  
PEDIÁTRICO CON INFECCION POR *FUSARIUM* EN AMÉRICA**

El cual ha sido revisado y aprobado como profesor (a) de esta Coordinación: **Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro**, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se le AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de octubre del año dos mil veinte.



“ENSEÑAD A TODOS”

*César Oswaldo García García*  
C. César Oswaldo García García  
Coordinador



## DEDICATORIA

### **A Dios**

Por ser mi guía y mi refugio. Por todos los dones que me ha otorgado. Por cada oportunidad que ha enviado a mi vida.

### **A mi padre**

Por amarme sin dudar, por enseñarme sobre ser generoso y ser líder, por siempre apoyarme e impulsarme a seguir adelante.

### **A mi madre**

Por enseñarme a luchar por mi felicidad siempre, por nunca dejarme rendirme, por enseñarme sobre ser perfeccionista y hacer todo lo que hago con amor.

### **A mis hermanos**

Luis Manuel y Abigail, para sea inspiración y los fomente a siempre seguir sus sueños y nunca rendirse. Todo llega y todo pasa.

### **A mis abuelos**

Feliza, José Luis, Manuel y Azucena, por todo el amor, compasión, ternura, paciencia y sabiduría que han otorgado a mi vida.



## AGRADECIMIENTOS

### **A mi asesora y mentora**

Doctora Analy Mazate, por todos los conocimientos que me ha transmitido y el apoyo que me ha proporcionado. Por inspirarme a seguir aprendiendo

### **A mi mentora**

Doctora Alicia Chang, por su experiencia, conocimiento y tiempo invertido en mi educación. Por inspirarme a seguir aprendiendo.

### **A mi revisora**

Doctora Carmen Villagrán de tercero, por el tiempo y conocimiento que ha invertido en apoyarme con este proyecto.

### **A mi tía**

Helga, por ser como una segunda madre y amarme y cuidarme como tal.

### **A mis tíos**

José Manuel y Kenia, por siempre alentarme a seguir adelante con mis sueños y apoyarme tanto como les fue posible.

### **A Brandon**

Mi mejor amigo, por ser consejero, soporte y bastión todos estos años.

### **A mis amigos**

Lupe, Sergio, Alison, Ramón, Sharlyn, Renatta, Y Katy por apoyarme en todas las dificultades que he enfrentado.

### **A Ángel**

Mi compañero, refugio, maestro y esperanza. Por todo lo que ha venido y lo que vendrá.

### **A mis primos**

Edgar, Mischelle y Mónica, porque siempre hemos sido como hermanos.



## **DE LA RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN:**

El autor o autores es el único responsable de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.



# ÍNDICE

<b>Prólogo</b> .....	i
<b>Introducción</b> .....	iii
<b>Planteamiento del problema</b> .....	vii
<b>Objetivos</b> .....	xi
<b>Método</b> .....	xiii
<b>Contenido temático</b>	
<b>Capítulo 1.</b> Características sociodemográficas del paciente oncológico.....	1
<b>Capítulo 2.</b> Características clínicas del paciente oncológico .....	7
<b>Capítulo 3.</b> Complicaciones clínicas del paciente oncológico pediátrico.....	23
<b>Capítulo 4.</b> Análisis .....	31
<b>Conclusiones</b> .....	39
<b>Recomendaciones</b> .....	41
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	43
<b>Anexos</b> .....	43

## PRÓLOGO

El presente trabajo monográfico fue realizado en una forma responsable y objetiva con la información disponible al momento, con el fin de recolectar datos actuales de una población olvidada a lo largo del sistema de salud guatemalteco; el paciente pediátrico oncológico con morbilidades diferentes a la población pediátrica en general presenta retos en cuanto al diagnóstico, tratamiento y complicaciones, tal es el caso de infecciones fúngicas de creciente incidencia como *Fusarium especies* (*spp por sus siglas en latín; species*) Además de generar datos actualizados que ayude a exponer las características epidemiológicas de los pacientes oncológicos pediátricos con infección por *Fusarium spp.*

La presente monografía está dividida en tres contenidos temáticos que abordan:

Al paciente oncológico pediátrico, sus características epidemiológicas, complicaciones y pronóstico; así como el tema principal *Fusarium spp* y sus complicaciones.

Al final se encuentra un análisis del contenido monográfico el cual lleva a las conclusiones enfocadas a dar una respuesta a los objetivos establecidos con la información disponible y recomendaciones a los puntos débiles encontrados.

La elaboración del trabajo monográfico, es el producto de la inquietud del autor y su interés por la infectología pediátrica, así como a la recopilación de revisión bibliográfica aceptada internacionalmente, descrita en la metodología.

Analy Mazate MD, Msc. Pediatría



## INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil es una de las principales causas de muerte en los menores de 15 años, siendo superada únicamente por las muertes por trauma en los países desarrollados. En los países de ingresos medios y bajos su importancia va creciendo conforme se desarrolla el país, pero la mortalidad se eleva de la misma manera, alcanzando el valor es de entre el 10% y 60% dependiendo del país.<sup>1,2</sup>

La mortalidad del cáncer pediátrico se comporta de manera multimodal, es decir, la mortalidad se correlaciona proporcionalmente con la incidencia e ingresos en países de bajos ingresos, para países de ingresos e incidencia moderada la mortalidad es alta y para países con incidencia alta, pero con ingresos altos la mortalidad disminuye, esto se ejemplifica al observar la mortalidad por continente, donde para el continente africano (incidencia baja e ingresos bajos) la mortalidad es de 7.5%, en el continente asiático la mortalidad es de 52% (incidencia alta, ingresos moderados) y en el continente europeo la mortalidad es de 21.5% (incidencia alta, ingresos altos).<sup>2</sup>

En este caso el continente americano tiene una mortalidad de 15%, debido a la amplia variedad de desarrollo de sus países. Para el continente americano su incidencia es de 27 000 casos al año, con 10 000 muertes al año. En América Latina un 26% de la población es menor de 15 años, lo que resalta la importancia del cáncer pediátrico en esta región.<sup>2</sup>

Para Guatemala la población menor de 15 años constituye el 37% de la población según datos de la Organización Panamericana de la Salud, además, calculan que hay una incidencia de 7.8 casos de cáncer pediátrico por cada 100 000 habitantes menores de 15 años. También se menciona que la sobrevivida a los 5 años alcanza el 67% únicamente.<sup>1</sup>

El Ministerio de Salud Pública y Asistencia social reporta 291 casos nuevos de cáncer pediátrico por año para el año 2015, donde la leucemia es el tipo de cáncer más frecuente en esta población. Las muertes por cáncer pediátrico en Guatemala son responsables del 9% de las muertes anuales según ciertos informes, pero este dato es incierto al considerar que existe un importante subregistro y subdiagnóstico en las bases de datos nacionales, comprobado por los diversos estudios que han encontrado obstáculos al querer realizar investigaciones en base a estos datos.<sup>3</sup>

El cáncer pediátrico, a diferencia de los casos presentados en adultos, no son susceptibles a intervenciones en estilos de vida y actividades de promoción y prevención de la salud. Esto se debe a que no existen factores de riesgo modificables que aumenten la incidencia, estando más relacionado con factores de origen genético. Esto hace que el principal mecanismo para reducir la mortalidad por cáncer en la población infantil sea optimizando su tratamiento como enfermedades de base y previniendo y tratando adecuadamente las complicaciones derivadas de las patologías oncológicas y de la quimioterapia.<sup>1</sup>

Dentro de las complicaciones causantes de mortalidad de los pacientes oncológicos pediátricos, las más importantes son las de origen infeccioso, derivado de la mayor susceptibilidad de estos pacientes a infecciones oportunistas por la inmunosupresión inherente a su cuadro clínico y al tratamiento utilizado. Estas infecciones oportunistas aumentan su gravedad y mal pronóstico conforme aumenta la supervivencia de los pacientes con cáncer, presentando cada vez patógenos más diversos y extraños.<sup>4,5</sup>

A pesar de que las bacterias continúan siendo la principal causa de mortalidad infecciosa de los pacientes con cáncer, las infecciones fúngicas adquieren un papel progresivamente más relevante, debido a su elevada mortalidad, resistencia a los tratamientos y a la mayor sobrevida de los pacientes.<sup>6</sup>

Dentro de las infecciones fúngicas las levaduras, como *Cándida*, son los patógenos más frecuentes, pero desde que se comenzó a aplicar la profilaxis antifúngica con triazoles esto ha cambiado, reduciendo la incidencia de *Cándida* y aumentando los casos de infecciones por mohos. De estos, el segundo patógeno más importante es el género *Fusarium spp*, superado únicamente por *Aspergillus*.<sup>7,8</sup>

*Fusarium spp*, descubierto a inicios del siglo 19, es llamado un patógeno versátil, esto debido a su distribución ubica y global, su capacidad de sobrevivir en condiciones ambientales adversas y su capacidad de infectar a especies vegetales y animales, dentro de las cuales estamos los seres humanos. *Fusarium spp* es un hongo que presenta una gran diversidad de especies, agrupadas en complejos, los cuales presentan una gran variabilidad en cuanto a su susceptibilidad a los antifúngicos, con complejos como el *solani* presentando resistencia a azoles y altas concentraciones inhibitorias mínimas para anfotericina.<sup>9</sup>

*Fusarium spp* produce una amplia diversidad de cuadros clínicos, pudiendo producir infecciones en piel, tracto respiratorio tanto superior como inferior, sistema nervioso central y hematógenas. Sus capacidades patogénicas y de virulencia le permiten diseminarse por el cuerpo por diversas vías, produciendo enfermedades diseminadas e invasivas en pacientes que tienen sistemas inmunitarios debilitados, como es en los pacientes con cáncer. Estos cuadros pueden ser potencialmente mortales dependiendo del sitio de infección, encontrándose mortalidades bajas en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos y altas en cuadros diseminados e invasivos, alcanzando el 92% en pacientes con cuadros invasivos, incluso se reporta una mortalidad del 100% en aquellos cuadros que tienen afección de sistema nervioso central.<sup>9</sup>

No existen en el país estudios que aborden a este patógeno y lo caractericen en nuestra población. Los patógenos fúngicos presentan una amplia diversidad en su comportamiento epidemiológico de región a región. Se han reportado casos de *Fusarium spp* en Guatemala especialmente en el centro de tercer nivel de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica; aun así, los estudios son escasos.

El presente estudio es una monografía de tipo compilación con diseño exploratorio, para la cual se realizó una recopilación y análisis de información bibliográfica obtenida de artículos de revistas científicas, libros y documentos de índole investigativa, los cuales aportaron información respecto a *Fusarium spp* y su relación con los pacientes oncológicos pediátricos, los factores de riesgo asociados a su incidencia y su mortalidad y las complicaciones presentadas por estos pacientes.

Se utilizaron como buscadores para la obtención de la información Google Scholar, Hinari y Pubmed, con sus bases de datos se tuvo acceso a diversas fuentes bibliográficas para la realización de este estudio, de las cuales se escogió a aquellas que cumplían con ciertos criterios de elegibilidad y se dio preferencia a los que tenían un mayor valor de evidencia científica. Se tomaron en cuenta estudios observacionales descriptivos, analíticos y experimentales, así como artículos de revisión y libros de texto. Se revisó y leyó cada artículo para determinar su relevancia en base a las preguntas y objetivos de la investigación y se filtró a aquellos que no aportaban información confiable o importante para el presente estudio.

El contenido temático de la monografía está dividido en cuatro capítulos. El primer capítulo recopila información sobre el contexto actual del paciente oncológico pediátrico dirigido a la realidad de países como Guatemala, esto con el fin de contextualizar al paciente objeto del estudio. El segundo capítulo describe el comportamiento y las características de *Fusarium spp* en forma general y específicamente como patógeno infeccioso, para entender sus características generales. El tercer capítulo profundiza en las complicaciones derivadas de las infecciones por *Fusarium spp*, particularmente en el contexto de pacientes inmunocomprometidos, detallando factores de riesgo implicados en la mortalidad por este patógeno. Por último, se realiza un análisis de la información recopilada en los primeros tres capítulos en un cuarto capítulo.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### Descripción del problema

En América la incidencia de cáncer alcanza los 27 000 casos por año para la población menor de 14 años, dentro de los cuales se estiman 10 000 muertes cada año. El 65% de la población menor de 14 años con cáncer del continente americano está ubicado en Latinoamérica y el caribe. La sobrevivencia de los pacientes pediátricos con neoplasias oscila entre un 10 y 60% en los países en vías de desarrollo.<sup>1</sup>

Se estima que el 26% de la población latinoamericana se ubica entre las edades de 0 a 15 años. En Guatemala, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) calculaba la población menor de 15 años en un 37,1% para el año 2017, siendo uno de los países con la mayor proporción de población de este grupo etario en la región. Según el reporte de la OPS la incidencia de cáncer alcanzaba los 7.8 casos por 100 000 menores de 15 años según registros nacionales y los 3.1 casos por 100 000 menores de 15 años de acuerdo a datos de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (AIIC). La sobrevivencia a los 5 años se reporta en 67% de los casos.<sup>1</sup>

De acuerdo a sus registros UNOP reporta actualmente 500 nuevos casos de cáncer pediátrico al año. De estos casos, el 48.15% son leucemias, seguidas en frecuencia por los linfomas (15%) y retinoblastomas (9.3%). La mortalidad está actualmente en el 20%. Para la atención de estos pacientes el centro de tercer nivel cuenta con 67 camas con 2000 admisiones al año y aparte, 8 camas en una unidad de cuidados intensivos con 300 a 400 admisiones al año. Además, cuenta con una relación de enfermeras por pacientes de 1:2 en cuidados intermedios y 1:4 en el resto de servicios.<sup>10</sup>

Para el año 2016 el gasto anual en el cáncer infantil en Guatemala fue de 102 millones de quetzales, financiamiento que principalmente proviene de organizaciones no gubernamentales, siendo la más relevante la fundación Ayúdame a Vivir (AYUVI), dicho financiamiento es aportado a la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), el cual constituye el único centro especializado en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas en esta población. Es importante aclarar que dicho presupuesto destinado a UNOP ha sido reducido con el inicio de la pandemia ocurrida en este año 2020 debido a la aparición del *Coronavirus tipo 2* del síndrome respiratorio agudo severo.<sup>1</sup>

Los esfuerzos internacionales han disminuido la mortalidad por causas infecciosas a partir de la década de los 90 en la mayor parte de los países en vías de desarrollo. Esto ha incrementado la proporción de enfermedades crónicas no transmisibles, como el cáncer, con relación a las infecciosas. Actualmente se sabe que aparecen aproximadamente 10 millones de casos nuevos de cáncer al día en todo el mundo. Una importante fracción de estos se encuentra en países de ingresos bajos a moderados, alcanzando hasta un 60% de los casos mundiales.<sup>3,11</sup>

La mortalidad de cáncer en el mundo se estima en un 12.6%, para la región de Latinoamérica alcanza el 14% del total de muertes y en Guatemala se le atribuye un 9% de la mortalidad total anual; es importante señalar que los registros de nacionales de cáncer en Guatemala son incompletos y están desactualizados, esto debido a diversos factores, como la ausencia de sistemas de reporte de información disponibles en ciertas regiones de país y la falta de consolidación de información de los sistemas existentes. También hay que considerar el subdiagnóstico de estas enfermedades como una causa importante que afecta las estadísticas nacionales disponibles.<sup>3</sup>

Los procesos infecciosos son importantes causas de morbi-mortalidad dentro de la población oncológica pediátrica. Pinar P et al.,<sup>13</sup> reportan que la principal causa de ingreso de los pacientes hematológicos a su unidad de cuidados intensivos (UCI) fue el shock séptico (25%), considerando a la neutropenia como el principal factor contribuyente para desarrollar esta patología. Jiménez A, Godoy J, Vásquez P, Maya L, Suárez A,<sup>14</sup> nos indican que la principal causa infecciosa para el ingreso de pacientes oncológicos pediátricos en una UCI fue la neutropenia febril con choque (27%) y dentro de estas, los patógenos más frecuentemente aislados fueron bacterias gram negativas (59.1%), bacterias gram positivas (31%) y por último hongos (12.1%).

Hernández M, Haro M, Hurtado R, Ortega G, Barreras A,<sup>14</sup> encontraron que la mortalidad de pacientes oncológicos pediátricos era en un 50% debido a causas infecciosas y 50% debido a causas hemorrágicas. Aguilar M, Fernández G, Núñez N, Pérez R, Núñez J,<sup>15</sup> evidenciaron que, en los pacientes de este grupo que mueren por causas infecciosas, los principales patógenos aislados fueron bacterias en primer lugar, seguidas por microorganismos fúngicos.

Los organismos fúngicos constituyen un importante patógeno oportunista en las poblaciones inmunosupresas. Su importancia ha ido incrementando con la mayor sobrevivencia de estos pacientes, en particular aquellos con neutropenia. Las infecciones invasivas fúngicas que presentan los pacientes oncológicos pediátricos están asociadas con estadías hospitalarias más prolongadas, un costo elevado de tratamiento y un aumento en la mortalidad de estos pacientes. La mortalidad de estas infecciones oscila entre un 17% y 70%, con mayor mortalidad en aquellos pacientes que cursan con infecciones diseminadas, neutropenia prolongada o involucran al sistema nervioso central (SNC).<sup>16,17</sup>

El género *Fusarium especies (spp por sus siglas en latín, species)* constituye un importante grupo de especies fúngicas, encontrado con una creciente incidencia entre los patógenos oportunistas de los pacientes oncológicos. Reportado como agente infeccioso por primera vez en 1958, inició como un patógeno encontrado en infecciones causadas por inoculación traumática. Dentro del género se encuentran tanto especies que afectan especies específicas, como otras que pueden afectar a especies incluso de diferentes reinos.<sup>9,18</sup>

En algunos países se reporta a *Fusarium spp* como el tercer organismo más frecuente en infecciones por mohos (después del género *Aspergillus* y la mucormicosis). Constituye un importante reto para la Infectología moderna, siendo un patógeno con distribución global, la capacidad de dispersión de larga distancia y una amplia variación genética. Además de esto, algunas especies dentro del género *Fusarium spp* cuenta con resistencia intrínseca a una parte importante de los antifúngicos disponibles actualmente; incluyendo a los azoles, equinocandinas y polienos. Además, posee resistencia adquirida por medio de mutaciones genéticas diversas y un sistema de expulsión de xenobióticos de alta efectividad. Se reportan mejores resultados al utilizar terapias combinadas frente a monoterapias. Con todo esto, el patógeno alcanza una elevada mortalidad en pacientes inmunosupresos, alcanzando el 94% en los casos de fungemia.<sup>9,16,19</sup>

En esta investigación documental se realiza una recopilación de información para responder a la interrogante: ¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes oncológicos pediátricos con infección por *Fusarium* en América?, y para ello se aplicó criterios metodológicos de la medicina basada en evidencias.



# OBJETIVOS

## Objetivo general

Exponer las características epidemiológicas de los pacientes oncológicos pediátricos con infección por *Fusarium* en América.

## Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos oncológicos con infección por *Fusarium*.
2. Debatir las características clínicas de los pacientes pediátricos con infección por *Fusarium*.
3. Argumentar las complicaciones que presentan los pacientes pediátricos con infección por *Fusarium*.



## MÉTODO

Se realizó una monografía de tipo compilación y con diseño exploratorio que se hizo por medio de la revisión de las distintas referencias bibliográficas disponibles que a los objetivos respondían propuestos.

La revisión se realizó utilizando Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y encabezados de Temas en inglés (MeSG por sus siglas en inglés Medical Subject Headings). Además, se usó conectores lógicos en los buscadores, tales como: and y or, lo cual permitió una búsqueda con un orden lógico y localizar aquellos registros que contenían los términos especificados.

Se hizo uso de los siguientes motores de investigación: la Biblioteca y Centro de documentación “Dr. Julio De León Méndez” de Facultad de Ciencias Médicas, Scielo, Hinari, biblioteca virtual en Salud (BVS), libros de texto, biblioteca virtual en salud de Guatemala, PubMed, Medline, colaboración Cochrane y artículos recientes de New England Journal of Medicine.

Para la selección de los artículos se tomó como criterios que hubieran sido publicados en los últimos diez años, con validez científica, estudios transversales, estudios de casos y controles, ensayos clínicos, estudios correlacionales, metaanálisis, revisiones sistemáticas y reportes de caso; los participantes debían ser pacientes en edad pediátrica con alguna enfermedad oncológica de base de ambos sexos.

Así mismo, se tuvo la opinión de expertos en el tema, apoyándose con el conocimiento de la Dra. Alicia Chang, infectóloga pediátrica de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) y del Dr. Mario Melgar, jefe del departamento de Infectología del Hospital Roosevelt y UNOP.

Cada fuente de información fue clasificada según su nivel de evidencia, propuesto por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford. Las referencias que no correspondían a ningún nivel, fueron tomadas como literatura gris. Las fuentes de información halladas en la búsqueda inicial, ver anexos 1 y 2.

Una vez recolectada y clasificada la información se realizaron fichas bibliográficas electrónicas describiendo el contenido y palabras claves para facilitar la localización de la información para la redacción de los capítulos de la monografía. Se evaluó el contenido, la actualidad de la información y su aplicabilidad a nuestro entorno sociodemográfico. Esta se describió en los cuatro capítulos desarrollados y se llevó a cabo un análisis interpretativo y comparativo con el apoyo de los expertos y del asesor de este documento para responder a las preguntas de investigación propuestas.

# CAPÍTULO 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

## SUMARIO

- Realidad del paciente oncológico en América.
- Características sociodemográficas asociados a la mortalidad de los pacientes oncológicos pediátricos.
- Características sociodemográficas asociadas a la infección por *Fusarium* en los pacientes oncológicos pediátricos.

El presente capítulo abordara las características sociodemográficas del paciente oncológico pediátrico. Describirá la realidad de estos pacientes en el continente americano, los factores sociodemográficos asociados a la mortalidad de los mismos y las características sociodemográficas asociadas a la infección por *Fusarium spp* en estos pacientes.

### 1.1 Realidad del paciente oncológico en América

La incidencia del cáncer en la población pediátrica muestra una variación entre regiones y países según su nivel de ingreso, siendo más baja en países de ingresos medios y bajos en comparación con países de altos ingresos. Aunque esta variación puede ser explicada en parte por factores de exposición ambiental y susceptibilidad biológica, se presume que el subregistro y subdiagnóstico de estas patologías en los países de ingresos bajos y medios puede influir de forma significativa a este fenómeno. Anualmente se diagnostica a nivel global 175 000 casos de cáncer pediátrico.<sup>2</sup>

De acuerdo con Prieto C, Gonzalez I,<sup>1</sup> en su estudio Cáncer infantil en Latinoamérica: un análisis comparativo de la respuesta de los sistemas de salud, la incidencia del cáncer pediátrico en menores de 14 años para el continente americano alcanza los 27 000 casos por año, se estima que mueren 10 000 niños al año debido a estas causas. El 65% de la población menor de 14 años con cáncer para el año 2017 en el continente de América se ubicaba en las regiones de Latinoamérica y el Caribe. Estos pacientes tienen una sobrevida estimada entre un 10 y 60%.

Como se mencionó previamente se estima que el 26% de la población latinoamericana se ubica entre las edades de 0 a 15 años y en Guatemala, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) calculaba la población menor de 15 años en un 37,1% para el año 2017, con una incidencia de cáncer pediátrico de 3.1 casos por

100,000 menores de 15 años de acuerdo a datos de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (AIIC) y una sobrevivida a los 5 años se reporta en 67% de los casos.<sup>1</sup>

Steliarova E et al.,<sup>2</sup> En un estudio comparativo de registros poblacionales realizado en 2010, con datos de 2001 al 2010, reporta que en la región de Centroamérica y el Caribe existen aproximadamente 49 000 menores de 14 años y la cobertura del cáncer en esta población alcanza entre un 1 y 8% únicamente. Se reportan 6 223 casos de cáncer dentro de esta población y la confirmación microscópica de los mismos oscila entre un 9 y 92%.

En Guatemala se reportan 1 651 casos de cáncer pediátrico desde enero de 2005 hasta agosto de 2010, de acuerdo a registros del Programa Nacional de Enfermedades Crónicas No Transmisibles (PNECNT).<sup>20</sup>

## **1.2 Características sociodemográficas asociados a mortalidad en pacientes oncológicos pediátricos.**

Un factor ampliamente reconocido como influyente en la incidencia y mortalidad del cáncer infantil es el nivel de desarrollo del país. El 80% de los años de vida ajustados a discapacidad secundarios a patologías oncológicas se atribuyen a los países de bajos y medianos ingresos, países que como norma general utilizan menos del 5% de sus recursos para el tratamiento del cáncer. El costo global de cáncer para el año 2009 está calculado en 286 billones de dólares americanos, costo del cual solo el 6.2% pertenece a países de bajos y medianos ingresos, países que albergan a dos tercios de la población mundial. La incidencia del cáncer infantil aumenta con la mejoría de la calidad de los servicios de salud y la disminución de las morbilidades que compiten contra el cáncer. Se espera que esta incidencia aumente en un 30% para el final de la década en los países con ingresos medios y bajos. Se dice que la mortalidad de cáncer resulta polinómica, siendo baja en los países con ingresos bajos e incidencia baja, la más alta en países de incidencia moderada e ingresos moderados y de nuevo baja en países de ingresos altos e incidencia alta. En los países de ingresos bajos y moderados se ha identificado como factores importantes que influyen en la mortalidad del cáncer infantil el número de médicos por pacientes, el gasto anual y global en per cápita y condiciones relacionadas con los centros especializados para el tratamiento del mismo.<sup>21</sup>

Antillon F et al.,<sup>22</sup> llevaron a cabo un estudio donde determinar las características de los pacientes pediátricos tratados por LLA en 2016 en la UNOP, el cual es el cáncer más frecuente en la población pediátrica. En este estudio que incluyo a 109 pacientes determino que el 92% de los pacientes alcanzaron remisión completa, únicamente 23 (2.9%) de los pacientes no alcanzaron la remisión completa después de una fase de inducción A, de los cuales 14 alcanzaron la remisión completa tras una fase de inducción B. Como factores sociodemográficos identificados se tuvo edad mayor de 10 años al momento del diagnóstico fueron factores de riesgo asociados a mayor mortalidad.

Gupta S, Rivera R, Ribeiro R, Howard S,<sup>11</sup> en un artículo derivado de opinión de expertos y revisión de la literatura indican que actualmente del 6 al 16.8% de las muertes de niños de entre 5 a 14 años están producidas por enfermedades oncológicas en países de ingresos medios y bajos. Además, explican que a pesar de que la supervivencia de los pacientes pediátricos oncológicos alcanza el 80% en los países de ingresos altos, esto disminuye progresivamente en los países de medianos y bajos ingresos. El aumento de la supervivencia de los pacientes oncológicos pediátricos aumenta la importancia en la detección y tratamiento de las complicaciones.

Berrones L,<sup>23</sup> en su tesis presentada para optar al grado de pediatría en el Hospital Miguel Hidalgo, para la Universidad Autónoma de Aguascalientes, en México, reporta que la mortalidad de los pacientes con cáncer alcanza el 30%.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS),<sup>1</sup> en su informe Cáncer infantil en Latinoamérica: un análisis comparativo de la respuesta de los sistemas de salud, la mortalidad infantil en Guatemala es de 25.1 muertes por cada 1 000 habitantes menores de 14 años, mientras que la mortalidad asociada a cáncer infantil es de 3.1 muertes por cada 100 000 habitantes menores de 14 años. Perfiles de países. Antillon F et al., Determino que en UNOP el 81.6% de las muertes de pacientes con LLA son secundarias a causas infecciosas. Esto representa la principal morbi-mortalidad de las neoplasias pediátricas en Guatemala.

Ali A, Sayed H, Elzembely M,<sup>24</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 15 años en una unidad de cuidados intensivos de un centro de tercer nivel sobre factores influyentes en el ingreso y pronóstico de los pacientes oncológicos pediátricos que fueron tratados en dicha unidad de cuidados intensivos. Concluyeron que 1 de cada 3 o 4 pacientes serán ingresados en algún momento de su tratamiento a una unidad de cuidados intensivos (UCI). La mediana de edad fue de 6 años, con una relación de hombres a mujeres de 3:2.(24)

Martínez K et al.,<sup>25</sup> realizaron una caracterización de los pacientes hematooncológicos atendidos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica en Cartagena. Dentro de sus conclusiones la mediana de edad fue de 8 años, con un 56.4% de los pacientes pertenecientes al género masculino, con un 80% de los pacientes pertenecientes al régimen subsidiado del seguro social colombiano.<sup>25</sup>

Saeed A, Usman S, Fadoo Z, Abbas Q,<sup>26</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre pacientes ingresados en la UCI de un centro hospitalario, donde llegaron a las conclusiones de que la mayor parte de los pacientes fueron de sexo masculino, con una mediana de edad de 93 meses.

Khan G, Khan S,<sup>27</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo que evidencio que la mayor proporción de pacientes eran de sexo masculino (61%), La mortalidad fue de 47.8% para los pacientes que tenían un peso para la edad menor del tercer percentil, mientras que para aquellos que tenían un peso superior a esta medida la mortalidad fue de 38.9%.

### **1.3 Características sociodemográficas asociados a la infección por *Fusarium* en pacientes oncológicos pediátricos.**

Los estudios disponibles han explorado pobremente las características sociodemográficas de los pacientes afectados por *Fusarium*, aun así, podemos obtener algunos datos de los estudios disponibles y de otros estudios respecto a factores asociados a infecciones fúngicas.

Algo importante para mencionar respecto a la residencia de los pacientes oncológicos pediátricos con infección por *Fusarium spp* es la capacidad del hongo para vivir en material vegetal y en algunos cultivos, de lo que se puede inferir que este se desarrolla más en regiones rurales y agrícolas. A pesar de esto, es importante mencionar que *Fusarium spp* posee una capacidad de propagación a larga distancia. Por medio de la formación de micro y macroconidias, adaptadas para sobrevivir a diferentes condiciones climáticas, las cuales pueden viajar largas distancias y encontrar diversos hospederos o ambientes propicios para su desarrollo. A demás de encontrarse en diversos ecosistemas, se ha identificado a los sistemas de agua de los centros hospitalarios como medios de propagación, Razones por las cuales podemos asumir que la infección en regiones urbanizadas y en el ambiente intrahospitalario también es posible.<sup>9</sup>

Muhammed M et al.,<sup>28</sup> en un estudio conformado por una serie de casos y una revisión de bibliografía, concluyen que de los 26 casos incluidos 7 pertenecían al grupo de edades pediátricas, con la mayoría de pacientes ubicados en el grupo de mayores de 14

años (3 pacientes), frente a 2 pacientes en el rango de 5 a 9 años y 2 en el rango de 1 a 4 años. Dentro de estos pacientes había una relación hombres mujeres de 1:2.5, con una sobrevida del 100% para los hombres y 80% para las mujeres, vale la pena mencionar que ninguno de estos pacientes presentaba inmunocompromiso.

Schwartz K, Sheffield H, Richardson S, Sung L, Morris S,<sup>29</sup> en una revisión de casos de 15 años en un centro de atención pediátrica, incluyeron 5 pacientes, de los cuales 2 estaban en el rango de 1 a 4 años, 2 en el rango de 5 a 9 años y 1 en el rango de mayores de 14 años. Entre estos había una relación hombre mujer de 1:4, con una sobrevida del 0% para los hombres y 25% para las mujeres, todos estos pacientes presentaban inmunocompromiso secundario a alguna patología oncológica, en contraste con el grupo del estudio anterior.

Peman J,<sup>30</sup> en un estudio llevado a cabo sobre susceptibilidad frente a antifúngicos en cultivos de hongos tomados de pacientes con fungemia en un centro pediátrico, recolectaron muestras de 200 pacientes de los cuales el 35.4% eran menores de 1 mes, 22.2% estaban en el rango de 1 a 12 meses y 42.4% en el rango de 1 año a 15 años. De estos pacientes el 60.6% eran hombres y el 39.4% mujeres.

Carlesse, F et al.,<sup>31</sup> en un estudio llevado a cabo con 7 pacientes de un brote de *Fusarium spp oxysporum* relacionados a catéter venoso en un centro oncológico pediátrico encontraron que la relación hombre mujer era de 1:1.3 con 1 paciente en el grupo de menores de 1 año, 5 en el grupo de 1 a 4 años y 1 en el grupo de mayores de 4 años.

La mortalidad por *Fusarium spp* es otro dato que adquiere variación entre regiones geográficas, centros hospitalarios y especies. Esta variación depende principalmente de la capacidad del centro para el diagnóstico oportuno de este organismo y del perfil de resistencia del mismo. Además, se encuentra variación importante dependiendo de la presentación clínica. Para los cuadros localizados, como queratitis y dermatitis, la mortalidad varía entre un 30% y 40%, pero los pacientes inmunocomprometidos, como lo son los pacientes oncológicos pediátricos, suelen presentar cuadros diseminados e invasivos casi en su totalidad. La mortalidad para los cuadros invasivos y diseminados es persistentemente alta, especialmente en pacientes con neutropenia profunda o prolongada y pacientes con tratamiento prolongado con esteroides, variando entre el 50 y 70% en la mayoría de los estudios, alcanzando hasta un 94% en algunos de ellos. La mortalidad más elevada se reporta para los cuadros de absceso cerebral, el cual es una

complicación de la rinosinusitis invasiva o diseminada, reportada en el 100% de mortalidad en algunos estudios.<sup>9,32-34</sup>

En el presente capítulo se trató las características sociodemográficas de los pacientes oncológicos pediátricos con infección por *Fusarium spp* y se pudo concluir que se sabe poco sobre los factores sociodemográficos asociados a pacientes oncológicos pediátricos con infección por *Fusarium spp*. Los que se han podido evidenciar en esta investigación incluyen vivir en un país de ingresos bajos a medios, desnutrición, habitar en un sector rural con predominio de actividad agrícola, sexo masculino y edad mayor de 10 años. Estas características no son suficientes para determinar que pacientes oncológicos pediátricos desarrollan la infección por *Fusarium spp*, para esto se deben considerar también las características clínicas, las cuales se tratan en el siguiente capítulo.

# CAPÍTULO 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

## SUMARIO

- Características microbiológicas de *Fusarium*
- Tratamiento de *Fusarium*
- Características clínicas de los pacientes oncológicos con fusariosis

El Presente capítulo tratará las características clínicas de los pacientes oncológicos pediátricos con infección por *Fusarium spp.* Expondrá las características microbiológicas del género *Fusarium spp.* y las relaciona al paciente oncológico pediátrico, el tratamiento del mismo y las características clínicas específicas relacionadas a estos pacientes.

## 2.1 Características microbiológicas de *Fusarium*

### 2.1.1 Definición

Descrito por primera vez a inicios del siglo 19, *Fusarium spp.* es un hongo filamentososo que ha adquirido importancia progresiva como un patógeno oportunista. Es un microorganismo ubicuo de distribución global. Posee la capacidad de habitar agua, suelo, plantas y material en descomposición. Es un microorganismo que afecta, no solamente al ser humano, sino produce importantes pérdidas anuales en agricultura al infectar cultivos, además de poseer la capacidad de producir infecciones en otras especies animales. Se caracteriza por estar constituido de filamentos y septos hialinos, los cuales tienen ramificaciones de 90°. <sup>35-38</sup>

### 2.1.2 Patogenia

*Fusarium spp.*, en similitud con *Aspergillus*, posee una capacidad angioinvasiva, para la cual el principal mecanismo de defensa es el neutrófilo. Esta característica explica la capacidad de *Fusarium spp.* de producir enfermedad diseminada e invasiva. <sup>9,39</sup>

El *Fusarium spp.* del complejo *solani* (FSSC por sus siglas en inglés; *Fusarium spp. solani* species complex) posee una proteína cinasa activada por mitógeno que regula una cascada de señalización que le otorga al complejo *solani* una capacidad aumentada de adherencia al fibronectina encontrada en el plasma sanguíneo y las glicoproteínas de la matriz del hospedador. Esta proteína es un importante determinante de la virulencia del

FSSC, demostrado en estudios que han reportado una menor capacidad de infección en cepas con versiones mutantes de dicha proteína.<sup>32,39</sup>

Algunas especies de *Fusarium spp* han demostrado la capacidad de producir biofilm, lo que les da la capacidad de producir infecciones persistentes al adherirse a material de lentes de contacto, prótesis y otros dispositivos invasivos, como catéteres vasculares.<sup>9,32</sup>

El género *Fusarium spp* también posee la capacidad de producir micotoxinas. Dentro de estas, las tricotecenas son las más patogénicas para el ser humano. Al interferir con la síntesis de proteínas en cualquiera de las tres fases, por medio de unión con el sitio de acción ribosomal de la peptidil transferasa, producen un efecto de inhibición mito génica y de actividad que afecta células de linaje T, B y natural killer.<sup>9,32</sup>

### **2.1.3 Epidemiología**

La epidemiología de las infecciones fúngicas mantiene una variación importante entre regiones geográficas. A pesar de esto, *Fusarium spp* es la segunda infección por hongos filamentosos más frecuente en la mayor parte de los estudios, especialmente en poblaciones inmunocomprometidas. En otros estudios su incidencia es superada por hongos como los Zigomicetos o el género *Scedosporium*, quedando *Fusarium spp* en tercer lugar.<sup>9,16,18,19,32,39</sup>

Actualmente se conocen más de 200 especies de *Fusarium spp*, clasificadas por medio de secuenciación molecular. Estas se clasifican en 22 complejos de especie. La mayor parte de estudios realizados sobre el género, en temas de epidemiología y susceptibilidad antibiótica, se desarrollan utilizando dichos complejos, debido a que no todos los centros hospitalarios cuentan con la capacidad de realizar la secuenciación molecular. Dentro de estas especies, 65 son reconocidas como patógenos en seres humanos. Existen algunas especies con capacidad de infectar a especies específicas, mientras que otras tienen un potencial más diverso, infectando tanto animales como seres vegetales.<sup>16,18,19,39,40</sup>

Un ejemplo de esto son las especies del complejo *oxysporum*. Los estudios reportan en forma constante que el complejo *Fusarium spp solani* (FSSC; *Fusarium spp species solani* complex) es el más frecuente en infecciones en seres humanos en todas las presentaciones clínicas. Como segundo lugar se menciona principalmente los complejos *Fusarium spp oxysporum* y *Fusarium spp verticilloides*. Es importante mencionar que el FSSC es el complejo que reporta las más elevadas concentraciones

mínimas inhibitorias (MIC) dentro de todo el género, tanto para azoles como para Anfotericina B deoxicolato.<sup>18,19,31</sup>

La principal vía de transmisión de *Fusarium spp* es la vía respiratoria, a través de sus conidios que adquieren capacidad de propagación aérea al secarse. La segunda vía de transmisión más frecuente es la piel, al ser un microorganismo que puede colonizarla en forma habitual, adquiere capacidad patogénica al encontrarse con situaciones de pérdida de la continuidad (heridas quirúrgicas, trauma, quemaduras) como en el caso de la transmisión por el trauma con elementos vegetales (espinas, troncos astillas) o de inmunosupresión. Esto nos indica que esta infección podría ser más frecuente en pacientes que viven en regiones rurales agrícolas, al estar más expuestos a plantaciones colonizadas por este patógeno, con riesgo de propagación cutánea o respiratoria. Otro factor importante a considerar en los pacientes en los países de ingresos medios y bajos es la propagación intraabdominal en pacientes con diálisis peritoneal, quienes desarrollan peritonitis fúngica, esto es importante en países como el nuestro, en el cual el acceso a hemodiálisis es escaso y el uso de diálisis peritoneal es amplio.<sup>9,16,39</sup>

Además de la transmisión por vía respiratoria y cutánea, ya mencionadas, otros mecanismos de transmisión mencionados son la vía hematógena, la cual adquiere importancia en los cuadros diseminados e invasivos o el uso de lentes de contacto contaminados con *Fusarium spp*.<sup>9,16,39</sup>

En cuanto a la mortalidad se encuentra variación importante dependiendo de la presentación clínica. La que se reporta con mejor pronóstico es la infección en pacientes quemados, con una mortalidad del 7% en un estudio realizado en una Unidad de Quemaduras de un hospital en Brasil. Para los cuadros localizados, como queratitis y dermatitis, la mortalidad varía entre un 30% y 40%. La mortalidad para los cuadros invasivos y diseminados es persistentemente alta, especialmente en pacientes con neutropenia profunda o prolongada y pacientes con tratamiento prolongado con esteroides, variando entre el 50 y 70% en la mayoría de los estudios, alcanzando hasta un 94% en algunos de ellos. La mortalidad más elevada se reporta para los cuadros de absceso cerebral, reportada en el 100% de mortalidad en algunos estudios.<sup>18,28,33,41</sup>

#### **2.1.4 Factores de riesgo**

Los principales factores de riesgo reportados en la literatura para el desarrollo de fusariosis varían entre las diversas presentaciones clínicas de la enfermedad. Para infecciones de la piel y tejidos blandos, los cuales suelen ser los cuadros clínicos iniciales

presentados tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, los principales factores de riesgo son pérdida de continuidad de la piel, quemaduras y traumatismos producidos por materia de origen vegetal.<sup>9,16,38</sup>

También se han reportado casos de peritonitis secundaria a *Fusarium spp*, para la cual se han asociado como factores predisponentes el uso previo de terapia antibiótica para peritonitis bacteriana, inmunosupresión farmacológica y perforación intestinal.<sup>35</sup>

Para los cuadros invasivos y diseminados de *Fusarium spp* el principal factor predisponente son las enfermedades malignas hematológicas, especialmente la leucemia linfoblástica aguda. Otro factor fuertemente asociado, que además resulta determinante en la mortalidad, es la neutropenia. Además, se ha mencionado asociación con linfopenia, uso de corticoesteroides en forma prolongada, deficiencia de células T, trasplante de medula ósea, trasplante de órgano sólido y procedimientos quirúrgicos invasivos.<sup>9,16,18,32,42</sup>

Muhammed M et al.,<sup>29</sup> en un estudio conformado por una serie de casos y una revisión de bibliografía, concluyen que de los 26 casos incluidos las morbilidades subyacentes más frecuentes eran quemaduras (7 casos), trasplante pulmonar (6 casos) y malignidades hematológicas (5 casos). De estos 26 casos 12 estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor, de los cuales 9 recibían quimioterapia para alguna patología oncológica y 5 reciben inhibidores de la calcineurina. Además, dentro de su revisión de la bibliografía identificaron 97 casos, dentro de los cuales las comorbilidades más frecuentes eran malignidades hematológicas con 60 casos, neutropenia con 33 casos, trasplantes con 29 casos, de los cuales el más común era el trasplante de medula ósea, diabetes mellitus con 10 casos y por último quemaduras con 2 casos. También indican que, de estos 97 pacientes, 33 estaban recibiendo quimioterapia, 14 estaban bajo tratamiento con esteroides y 12 estaban recibiendo una combinación de quimioterapia y esteroides.

Ramos R, Min Z, Narasimhan S, Bhanot N,<sup>33</sup> en un reporte de caso de Fusariosis en SNC con revisión de bibliografía indican que se reconoce a la neutropenia profunda y prolongada como el principal factor de riesgo para padecer fusariosis diseminada.

Schwartz K, Sheffield H, Richardson S, Sung L, Morris S,<sup>29</sup> en una revisión de casos de 15 años en un centro de atención pediátrica, concluyeron que un sistema inmune funcional es el único factor predictor de supervivencia para fusariosis invasiva. Esto se debe a que el sistema inmune, a través de sus granulocitos y macrófagos inhibe el crecimiento de las hifas y la germinación de la conidia. Estos autores reconocen a la

neutropenia prolongada y la carga fúngica como los dos principales factores de riesgo para la mortalidad en casos de fusariosis.

### 2.1.5 Cuadros clínicos

Los pacientes oncológicos pediátricos pueden desarrollar diversos cuadros clínicos asociados a la infección por *Fusarium spp* dependiendo de factores del hospedero y de la especie etiológica implicada, la mayoría de estos cuadros son diseminados e invasivos, compuestos por la presencia de más de un cuadro clínico localizado en el mismo paciente. Las principales entidades clínicas reconocidas son:

- Infecciones de piel y tejidos blandos: esta variante de presentación clínica puede aparecer tanto en pacientes inmunosupresos como inmunocompetentes. Se presenta en forma de tinea pedis interdigital, paroniquia y celulitis. Se asocia principalmente a lesiones traumáticas con material vegetal o a onicomicosis. También se asocia a quemaduras y diabetes mellitus. Algunos pacientes desarrollan presentaciones más graves, como lesiones ulcerativas y micetomas. También puede desencadenar rechazo de catéter de hemodiálisis. En otros casos, las lesiones dérmicas son el principal signo de infección diseminada o invasiva. Su tratamiento debe ser agresivo debido a la capacidad angioinvasiva del microorganismo.<sup>9,32</sup>
- Peritonitis secundaria a *Fusarium spp*: *Fusarium spp* es el principal causante de peritonitis fúngica por mohos en pacientes renales en etapa terminal que reciben diálisis peritoneal.<sup>9,32</sup>
- Sinusitis: la gravedad del cuadro depende del estado inmunitario del paciente. En pacientes inmunocompetentes se presenta principalmente en forma de cuadros alérgicos y crónicos. En pacientes inmunocomprometidos siempre se presenta en forma invasiva, produciendo necrosis de la mucosa por medio de angioinvasión, y celulitis periorbital o paranasal. La sinusitis invasiva es uno de los principales sitios de entrada para el desarrollo de enfermedad en SNC.<sup>9,32</sup>
- Neumonía: los cuadros se presentan con síntomas inespecíficos entre los que se incluye fiebre, tos no productiva, y dolor pleurítico. Resultan más característicos los hallazgos en estudios de imagen. En radiografías se observan infiltrados pulmonares, nodulares e intersticiales con cavitaciones y signo del halo positivo. En 50% de las ocasiones se encuentra también afección de la piel.<sup>9,32</sup>

- Fusariosis diseminada: Se define como la presencia de infección por *Fusarium spp* en dos o más órganos. Es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos. Con mayor frecuencia se ve involucramiento de pulmones en primer lugar, seguido por piel y senos paranasales, en algunas ocasiones también incluye al SNC.<sup>9,32</sup>
- Fusariosis invasiva: se define como la presencia de fungemia por *Fusarium spp* definida como un hemocultivo positivo. *Fusarium spp* es el hongo filamentosos con el porcentaje más alto de hemocultivos positivos (60%), además se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas, nodulares, con centro necrótico e indoloras.<sup>9,32</sup>

Muhammed M et al.,<sup>28</sup> reportan que de sus 26 casos reportados en el centro hospitalario 11 presentaron *Fusarium spp* en piel, 8 en pulmón y 4 presentaron fusariosis diseminada. Mientras que, en su revisión de bibliografía, de los 97 casos reportados 56 presentaron fusariosis en piel, 27 diseminada, 3 en pulmón, 2 en cavidad nasal, 2 en tracto respiratorio, 1 presento sinusitis y 1 presento infección hepática.

Schwartz K, Sheffield H, Richardson S, Sung L, Morris S,<sup>29</sup> en su revisión de 15 años de casos en un centro pediátrico, concluyen que 8 de los casos fueron fusariosis no invasiva, dentro de los cuales 1 fue onicomycosis, 1 queratitis, 1 tinea pedis y los otros 5 fueron infección de herida operatoria o asociada a quemaduras. Los otros 5 casos identificados fueron cuadros invasivos de los cuales los 5 tenían afección pulmonar, 2 incluían piel, 2 cerebro y 1 sangre. De estos cuadros invasivos 4 fueron letales, los cuales todos habían sido sometidos a trasplante de médula ósea y presentaban neutropenia profunda.

## **2.7 Tratamiento en el paciente oncológico con infección por *Fusarium***

### **2.1.7 Antifúngicos disponibles en América**

#### **2.1.7.1 Azoles**

Los azoles son una familia de compuestos fungicidas conformados por 5 anillos unidos a átomos de nitrógeno. Se dividen en imidazoles y triazoles dependiendo del número de átomos de nitrógenos, 2 y 3 respectivamente. Su actividad antifúngica se produce a través de la inhibición de la enzima 14- $\alpha$ -dimetilasa, enzima asociada con el citocromo P450 que forma parte del proceso de biosíntesis de ergosterol, componente fundamental de la membrana celular de las células fúngicas. Son inhibidores del sistema del citocromo P450, por lo cual tienen interacciones importantes con diversas drogas, muchas utilizadas en pacientes hematológicos. Entre estas se mencionan algunos inmunosupresores, fentanil, midazolam, ondansetron y alprazolam. Poseen un amplio

espectro de actividad, actuando sobre candidiasis, criptocosis, coccidioidomicosis, blastomicosis e histoplasmosis. Sus principales efectos secundarios son cefalea, prurito, tromboflebitis, hepatotoxicidad, irritación gastrointestinal y en raras ocasiones, síndrome de Steven Johnsons. El principal mecanismo de resistencia conocido frente a los azoles es por medio de cambios en la permeabilidad de la membrana al medicamento.<sup>43,44</sup>

#### 2.1.7.2 Equinocandinas

Son una serie de compuestos semisintéticos con un núcleo hexapeptido cíclico con una cadena lateral de ácidos grasos. Ejercen su mecanismo antifúngico por medio de la inhibición específica no competitiva de  $\beta$ -(1,3)-glucano sintetasa, proteína integral de la membrana de organismos fúngicos. Todos los componentes de esta familia son de administración intravenosa por su baja biodisponibilidad oral. A pesar de esto, tienen escasa toxicidad, un amplio espectro y escasa resistencia. Los tres miembros disponibles son: caspofungina, micafungina y anidulafungina. Se utilizan principalmente en candidiasis y aspergilosis pulmonar. Como efectos secundarios se menciona leve irritación gastrointestinal y cefalea. Además, se reportan reacciones de hipersensibilidad con micafungina.<sup>43,44</sup>

#### 2.1.7.3 Polienos

Los polienos son un grupo de compuestos macrólidos de 12 a 37 carbonos con un anillo interno de lactona y grupos alternados hidroxilo. Nistatina y Anfotericina B son los compuestos más comercializados del grupo. Se unen al ergosterol de la membrana celular fúngica y forman poros que permiten la fuga del citoplasma celular, inhibe la respiración aeróbica y anaeróbica y desencadena lisis celular. Anfotericina posee actividad frente a *Cándida*, *Criptococo*, hongos dimórficos y algunos dermatofitos. La Nistatina se encuentra en formulaciones tópicas y orales, usándose en candidiasis tópica, vaginal y esofágica. También posee actividad frente a *Criptococo* y se utiliza como agente profiláctico en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana. La Anfotericina B se utiliza en presentación intravenosa y debido a su elevada solubilidad en agua se han formulado presentaciones lipídicas que mejoran su distribución y disminuyen su toxicidad. La anfotericina es nefrotóxica, produciendo disminución del filtrado glomerular, el flujo renal, hipokalemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal y nefrocalcinosis. También producen azoemia, náusea, vómitos, anorexia, cefalea, mialgia y artralgia. Los efectos más agudos se relacionan principalmente con la velocidad de infusión. Sus efectos secundarios se pueden disminuir con el uso de corticoesteroides, acetaminofén, aspirina y

meperidina. La resistencia a los polienos es aun escasa, presente en algunas especies mutantes de *Candida* y *Aspergillus* por medio de la disminución de la concentración de ergosterol en sus membranas.<sup>43,44</sup>

#### 2.1.7.4 5-Fluorocitosina

Derivado pirimídico que fue diseñado en un inicio como un medicamento para el tratamiento del cáncer. Ingresa a la célula por acción de la citosina permeasa. Al ingresar a la célula se convierte en 5-fluoruracilo por acción de la citosina desaminasa, que se incorpora al ARN inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Tiene actividad significativa frente a *Cándida*, *Torulopsis*, *Criptococo* y *Geotrichum*. Otros hongos de importancia medica presentan importante resistencia a la 5-Fluorocitosina, incluyendo a los dermatofitos, *Coccidioides* e *Histoplasma*. Entre sus efectos secundarios se menciona irritación gastrointestinal, hepatitis, supresión de la medula ósea con neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. Estos efectos pueden desencadenar la muerte al predisponer sepsis y hemorragias intracraneales. La resistencia a este medicamento se desarrolla por medio de la perdida de la citosina permeasa o citosina desaminasa.<sup>43,44</sup>

#### **2.7.2. Esquemas de tratamiento aplicados al paciente oncológico con infección por *Fusarium*.**

No existe consenso respecto al mejor tratamiento para *Fusarium spp*, con datos que varían en respuesta entre especies, regiones geográficas y centros hospitalarios. Algunos estudios indican mejor respuesta con la monoterapia con ciertos medicamentos, mientras que otros indican que los tratamientos combinados resultan más efectivos, incluso sinérgicos. La respuesta a los antibióticos individuales también resulta variada, con diferencias observadas entre estudios y entre las respuestas in vitro y las respuestas clínicas.<sup>28,45</sup>

La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID; European Society of Clinic Microbiology and Infectious Disease) en colaboración con la Confederación Europea de Microbiología Medica (ECMM),<sup>42</sup> diseñaron guías terapéuticas para el manejo de los hialohifomicetos. Realizando una revisión de la literatura disponible describieron una serie de recomendaciones para el tratamiento de los hongos filamentosos. A pesar de que aclaran que no existen ensayos clínicos que proporcionen evidencia sobre la respuesta a los diferentes tratamientos aplicados en *Fusarium spp*, proporcionan recomendaciones basándose en los estudios observacionales encontrados. Recomiendan voriconazol y anfotericina B lipídica como

tratamientos de primera línea, reservando al posaconazol como tratamiento de rescate. Además, se menciona la mejor respuesta al tratamiento cuando se combina con desbridamiento quirúrgico de tejidos infectados, remoción de catéteres intravasculares y manejo del estado inmunosupreso. No existe evidencia suficiente que indique mejores resultados al utilizar estimulantes sintéticos de las colonias de granulocitos.

Taj-Aldeen,<sup>46</sup> en una revisión bibliográfica de casos multidrogoresistente de *Fusarium spp* concluye respecto al tratamiento de *Fusarium spp* que encontrar el tratamiento optimo es un reto debido a la reducida susceptibilidad de *Fusarium spp* a la mayoría de agentes antifúngicos. Menciona que la reversión de la inmunosupresión por medio de estimuladores de las colonias de granulocitos ha mostrado beneficios. Indica que la anfotericina B ha mostrado ser el agente más activo frente a las cepas clínicas y referidas in vitro. Además, menciona que se ha mostrado un pronóstico desfavorable con el uso de monoterapia, por lo cual recomienda el uso de terapia combinada, dentro de las cuales menciona el régimen de anfotericina B con voriconazol como el más efectivo, añadiendo que en queratitis se encontró una sinergia del 70% para la combinación de voriconazol y natamicina.

También se encontró que la eficacia de los regímenes combinados era en orden de éxito Anfotericina B liposomal con voriconazol en un 36%, anfotericina deoxicólica con voriconazol en un 15% y anfotericina liposomal con terbinafina en un 15%. Finalmente concluye que el uso de los regímenes de terapia combinados ha mostrado un incremento en la supervivencia frente a fusariosis en un 21%.<sup>46</sup>

La Sociedad Argentina de Infectología,<sup>47</sup> redacto una guía para el diagnóstico, manejo y tratamiento de las infecciones en pacientes con cáncer en 2013, en la cual abordan el tema de la fusariosis donde concuerdan en que el patrón de sensibilidad de *Fusarium spp*. muestra una resistencia relativa a gran parte de los antifúngicos. Mencionan que las especies de *Fusarium spp solani* y *verticilliodes* son particularmente resistentes a la anfotericina B y los azoles. Reportan un estudio retrospectivo que evidencia una respuesta parcial o completa del 41% con doce semanas de tratamiento, en el cual la mayor parte de los pacientes recibieron terapia combinada.

Indican que las tres drogas más efectivas son voriconazol, posaconazol y anfotericina B. indican que la sobrevida es del 21% para los pacientes oncohematológicos y que en la mayor parte de estudios no se ha encontrado beneficios en el uso de terapia combinada. Ellos recomiendan como tratamiento de primera línea el voriconazol, con el

posaconazol y la terbinafina como tratamientos de rescate. No incentivan el uso de anfotericina B por sus efectos de toxicidad renal, más frecuentes a dosis más altas, las cuales suelen ser requeridas para el tratamiento de *Fusarium spp.* Finalmente indican que no hay consenso respecto al tiempo de tratamiento y la suspensión del mismo debe decidirse en base a resolución de signos clínicos y radiológicos y de la fungemia.<sup>47</sup>

## **2.2 Características clínicas de los pacientes oncológicos con infección por *Fusarium*.**

Steliarova E et al.,<sup>2</sup> en su estudio comparativo de registros poblacionales realizado en 2010, dentro de los casos reportados en Centroamérica y el Caribe estiman que el 0 al 9% son no malignos. El estudio también revela que la patología oncológica más frecuente en esta población son las leucemias, con 2 145 casos, seguida por tumores del sistema nervioso central (SNC) con 1 023 casos y linfomas con 920 casos.

En el reporte del PNECNT,<sup>20</sup> se indica que hay 291 nuevos casos de cáncer pediátrico al año, de los cuales 48.15% son leucemias, 15% linfomas y 9.3% retinoblastomas. La mortalidad reportada alcanza el 33%.

Antillon et al.,<sup>22</sup> llevaron a cabo un estudio donde determinar las características de los pacientes pediátricos tratados por LLA en 2016 en la UNOP, dicho cáncer es el más frecuente en la población pediátrica como ya mencionamos. En este estudio que incluyó a 109 pacientes determino que el 92% de los pacientes alcanzaron remisión completa, únicamente 23 (2.9%) de los pacientes no alcanzaron la remisión completa después de una fase de inducción A, de los cuales 14 alcanzaron la remisión completa tras una fase de inducción B, 6 murieron y 3 tenían leucemia resistente a tratamiento. La mortalidad total fue de 6.6%, un 61.5% de esta se adjudica a causas infecciosas, 19.2% a hemorragia y 19.2% a otras causas; hiperleucocitosis. Durante la fase de remisión continua murieron 4.8% de los pacientes, de los cuales el 81.6% murió debido a causas infecciosas.

En el estudio retrospectivo de 15 años realizado por Ali A, Sayed H, Elzembely M,<sup>48</sup> en una unidad de cuidados intensivos de un centro de tercer nivel sobre factores influyentes en el ingreso y pronóstico de los pacientes oncológicos pediátricos que fueron tratados en dicha unidad de cuidados intensivos. Concluyeron que 1 de cada 3 o 4 pacientes serán ingresados en algún momento de su tratamiento a una unidad de cuidados intensivos (UCI). La mediana de edad fue de 6 años, con una relación de

hombres a mujeres de 3:2 y oncologías hematológicas como morbilidad de base más frecuente. La mayor parte de los pacientes ingresados estaban recibiendo quimioterapia al momento del ingreso. Las principales causas de ingreso a la UCI fueron infección sistémica y falla respiratoria. 86% de los pacientes ingresados presentaban neutropenia febril, en quienes el 65% fueron diagnosticados con una infección por un gram negativo, mientras que el 25.4% presentó infecciones de origen fúngico y de todos estos pacientes el 86% padecieron de shock séptico. En el estudio la supervivencia total fue del 60%, con una mortalidad constituida principalmente por sepsis asociada a falla multiorgánica. Factores que se identificaron como predictores del pronóstico fueron patología de base, etapa de la enfermedad, motivo de ingreso, presencia de falla multiorgánica e intervenciones. La supervivencia de las oncologías hematológicas fue de 54%, frente a un 78% en tumores sólidos. En cuanto al origen de los pacientes la supervivencia de aquellos referidos de un servicio de encamamiento fue de 89%, mientras que la de los pacientes referidos de consulta externa fue del 58%.

Martínez K et al.,<sup>25</sup> realizaron una caracterización de los pacientes hematooncológicos atendidos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica en Cartagena encontraron dentro de sus conclusiones sobre características clínicas que las patologías que más requirieron atención fueron en orden de frecuencia la leucemia LLA, tumores de sistema nervioso central (SNC), leucemia mieloide aguda (LMA) y por último linfoma de Hodgkin. En cuanto a las causas de ingreso en la UCI, la más frecuente fue neutropenia febril (33.1%) lisis tumoral o riesgo de lisis tumoral (24.7%) y un postoperatorio programado (17.5%) en último lugar. De los pacientes ingresados los tratamientos de soporte más requeridos fueron ventilación mecánica invasiva en el 34.2%, soporte vasopresor en el 17.1%, soporte inotrópico en el 26.5%, hemodiálisis en el 7.7%, nutrición enteral en el 36.8% y finalmente transfusiones en el 62.4%. La terapia antibiótica duró 9 días como mediana. En el 62.2% se aisló gram negativos. La mortalidad alcanzó un total de 14.5% con síndrome de disfunción multiorgánica secundaria a sepsis como la causa más frecuente.

Saeed A, Usman S, Fadoo Z, Abbas Q,<sup>26</sup> en su estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes ingresados en la UCI de un centro hospitalario, donde llegaron a las conclusiones de que la mayor parte de los pacientes fueron de sexo masculino, con una mediana de edad de 93 meses, con patologías de base más frecuentes en orden de frecuencia: leucemia, linfoma, tumores sólidos y tumores de SNC. Del total de pacientes ingresados el 66.7% estaba en fase de inducción, 16% en fase de

consolidación/intensificación y solo el 11.1% en fase de mantenimiento. La mayor parte de los pacientes fueron admitidos referidos de un encamamiento (61.9%), con las admisiones desde la emergencia en segundo lugar. El shock séptico se presentó en el 35% de los pacientes. El 82% de los pacientes requirieron ventilación mecánica y 40% requirieron uso de inotrópicos. En cuanto al conteo de neutrófilos el 50.8% presento  $<500/\text{mm}^3$ , 4.8% de 500 a  $1000/\text{mm}^3$  y 39% presentaron  $>1000/\text{mm}^3$ .

Khan G, Khan S,<sup>27</sup> en su estudio retrospectivo evidenciaron una mediana de estadía en la UCI de 3 días. En cuanto a las patologías oncológicas de base de los pacientes las más frecuentes fueron las oncologías hematológicas, seguidas por tumores sólidos fuera del SNC. En cuanto a las causas de ingreso a la UCI lo más frecuente fue distress respiratorio, seguido por sepsis y por ultimo colapso circulatorio. La mortalidad se vio relacionada a la causa de ingreso a la UCI, con la mortalidad más elevada asociada a sepsis y colapso circulatorio, ambas con una mortalidad del 50%. Dentro de los pacientes con distress respiratorio se evidencio que 11.4% presentaban infecciones de origen fúngico.

Pravin R et al.,<sup>49</sup> describen en un estudio retrospectivo de pacientes ingresados a una UCI pediátrica que la indicación más frecuente para admisión de los pacientes fue shock séptico y esta a su vez estuvo asociada con una mortalidad a los 60 días de 31.8%, las causas neurológicas ocupaban el segundo lugar y las causas respiratorias el tercero. Dentro de las causas respiratorias el 86.4% de los pacientes presentaron distress respiratorio, con causa predominante de este siendo pneumonia o pneumonitis. En cuanto a desenlace la mortalidad fue del 9%, pero se hace la aclaración de que el 42.9% de los pacientes egresados fueron egresados con algún diagnostico terminal.

Conforme aumenta la detección de los casos de cáncer pediátrico y mejora la calidad de los tratamientos, aumenta la supervivencia de estos pacientes. Estos tratamientos para las neoplasias no diferencian entre células tumorales y células normales, por lo cual tienen efectos tóxicos en el organismo que pueden variar de leves a severos y afectan a todos los sistemas del cuerpo. El aumento de la supervivencia de los pacientes oncológicos pediátricos aumenta la importancia en la detección y tratamiento de estas complicaciones.<sup>4,5</sup>

Las neoplasias alteran la homeostasis normal del cuerpo humano, desencadenando complicaciones en los pacientes que pueden presentarse como manifestaciones iniciales de la enfermedad en un paciente sin diagnóstico previo, durante el inicio del cuadro clínico o en el transcurso del tratamiento. Mientras que algunas

complicaciones de los pacientes oncológicos pediátricos son comunes para el resto de la población pediátrica y únicamente aumentan su incidencia en este grupo poblacional, otras son inherentes a estos pacientes. Dichas complicaciones pueden clasificarse en cinco grandes grupos: metabólicas, por compresión tumoral, por la inmunosupresión, hematológicas y por otros efectos del tratamiento. Estas se detallan en la tabla 3 en anexos. Se reconoce que aquellas complicaciones derivadas de procesos infecciosos son las principales causas de mortalidad de los pacientes pediátricos con procesos neoplásicos.<sup>5</sup>

Otra clasificación aceptada para las complicaciones de las neoplasias en niños es según el sistema orgánico que afectan, quedando como clasificación general la expuesta en la tabla 4 en anexos.<sup>4</sup>

Dentro de las neurológicas es importante mencionar que la compresión de la medula espinal se puede producir por diferentes mecanismos como crecimiento tumoral extradural, edema peritumoral y compresión tecal, fractura patológica con angulación de la medula y oclusión vascular inducida por tumor, mientras que el aumento de la presión intracraneal se presenta en pacientes con metástasis a SNC principalmente y las convulsiones: se produce en 15 a 30% de los pacientes con metástasis cerebrales. En las metabólicas la más frecuente es el síndrome de lisis tumoral caracterizado por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipercalcemia. En las cardiovasculares la principal es el síndrome de obstrucción de la vena cava superior. Dentro de las trombóticas se sabe con certeza que hasta el 15% de los pacientes oncológicos va a padecer de trombosis venosa durante el padecimiento de sus malignidades. El padecer uno de estos episodios está asociado con peor pronóstico y aumento de la mortalidad.<sup>4,5</sup>

Lipay N, Dmitriev V, Borisenok M,<sup>50</sup> demostraron en un estudio retrospectivo llevado a cabo en el centro de oncología pediátrica de Bielorrusia que los factores adquiridos por la malignidad y el tratamiento antineoplásico son más relevantes en el riesgo de complicaciones trombóticas que aquellos factores de riesgo congénitos.

En cuanto a las complicaciones infecciosas, se les reconoce como la principal causa de morbi-mortalidad del paciente pediátrico con cáncer. Esta mayor susceptibilidad a las infecciones está producida por varios elementos, entre los cuales se reconoce ruptura de las barreras mecánicas, disfunción neutrofílica, alteración de la inmunidad humoral y mediada por células y disfunción esplénica. El más importante determinante de la susceptibilidad de los pacientes para padecer de infecciones, tanto bacterianas como fúngicas, es el conteo de granulocitos. Este riesgo de padecer infecciones aumenta no

solo con la severidad de la neutropenia, sino también con su duración, incluso se reconoce que las infecciones fúngicas en estos pacientes son más frecuentes en aquellos que tienen neutropenia prolongada, es decir por más de 2 semanas de duración.<sup>4,5</sup>

Alklady W, Ebeid E, El-Mahalawy H, Saeed Y,<sup>7</sup> demostraron en un estudio retrospectivo llevado a cabo en un centro especializado en neoplasias infantiles en la ciudad de El Cairo con pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), que la fiebre de origen desconocido era la modalidad infecciosa más frecuente en estos pacientes, seguida por viral, bacteriana y fúngica, en ese orden.

Jiménez A et al.,<sup>13</sup> determinaron en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia que, para los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos por sepsis, el 56.9% presentaba infección por bacterias gram positivas, en el 31% gram negativos y en el 12.8% se aisló microorganismos fúngicos. Aguilar M et al.,<sup>15</sup> Evidencio que los principales patógenos aislados en una unidad de cuidados intensivos Pediátricos del Instituto Mexicano de Seguridad Social fueron microorganismos bacterianos, seguido por organismos fúngicos, estos datos concuerdan con los recopilados por un estudio realizado por Hernández M et al.,<sup>12</sup> en pacientes oncológicos pediátricos en fase de inducción de su tratamiento antineoplásico.

### **2.2.1 Neutropenia febril**

En un consenso publicado por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica se define la neutropenia febril como la presencia de un registro único de temperatura  $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  o dos registros de al menos  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  con una hora de duración cada uno, estos registros deben ser tomados en forma axilar; asociado debe existir la presencia de un recuento de neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$  o  $<1000/\text{mm}^3$ , además indican que se denomina como neutropenia profunda cualquier conteo  $<100$  neutrófilos por  $\text{mm}^3$ .<sup>51</sup>

La sociedad indica que los pacientes con neutropenia febril suelen presentar infecciones bacterianas, virales o fúngicas. La infección más frecuentemente es secundaria a patógenos bacterianos y se da en estadios más tempranos, mientras que las infecciones fúngicas tienden a presentarse en estadios más tardíos de la neutropenia y se menciona que deben considerarse como patógenos probables en pacientes con al menos 72 horas de neutropenia febril con cobertura antibiótica de amplio espectro apropiada.<sup>51</sup>

Para finalizar el capítulo, se sabe que existen diversas características clínicas que se asocian con la presencia de fusariosis en el paciente oncológico pediátrico. Los que más frecuentemente se reconocen son padecer de LLA o LMA, la neutropenia prolongada, el uso de corticoesteroides, la presencia de dispositivos invasivos y el trasplante alogénico de medula ósea. Estas, asociadas a las características sociodemográficas tratadas en el capítulo uno, nos dan un panorama general de que pacientes oncológicos pediátricos tienden a desarrollar la infección por *Fusarium spp.* Ahora es necesario discutir las complicaciones derivadas de estas infecciones y el pronóstico de estos pacientes, lo cual se trata en el tercer capítulo.



## CAPÍTULO 3. COMPLICACIONES CLÍNICAS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO

### SUMARIO

- Definición de infección fúngica invasiva
- Complicaciones específicas
- Factores predictores del pronóstico en pacientes con *Fusarium*

El presente capítulo expondrá las complicaciones clínicas del paciente oncológico pediátrico con infección por *Fusarium spp*, debatiendo la definición de infección fúngica invasiva, las complicaciones específicas de la fusariosis y los factores predictores del pronóstico de los pacientes oncológicos pediátricos con esta infección.

### 3.1 Definición de Infección fúngica Invasiva

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer/Infecciones Fúngicas Invasivas y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Micóticas Infecciosas (EORTC/MSGERC; The European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium),<sup>52,53</sup> formaron un comité para la desarrollar un consenso en cuanto a la definición de infección fúngica diseminada (IFI), publicando la primer definición en 2002, con la última actualización publicada en 2019.

La definición de infección fúngica invasiva se divide en 3 categorías distintas: probada, probable y posible. Para las clasificaciones de infección fúngica probable y posible se utilizan criterios categorizados en: Factores del Hospedero, Manifestaciones clínicas y evidencia micológica. Se requiere de la presencia de un criterio de cada una de las categorías para el diagnóstico de una infección fúngica invasiva probable. Para el diagnóstico de una infección fúngica posible se necesita de la presencia de 1 criterio de factores del hospedero y 1 criterio de manifestaciones clínicas o 1 criterio de evidencia micológica. Dentro de los factores del hospedero considerados para una infección probable o posible se toman en cuenta una historia reciente de neutropenia relacionada temporalmente a una infección fúngica invasiva, malignidad hematológica, que el paciente sea receptor de un trasplante de medula ósea o de órgano sólido, el uso prolongado de corticoesteroides, el tratamiento con otros inmunosupresores, una inmunodeficiencia hereditaria o una enfermedad de injerto contra hospedero. Los factores considerados en manifestaciones clínicas varían según el cuadro clínico presentado. En cuanto a los

factores de la categoría evidencia microbiológica se considera cualquier moho aislado en un cultivo o la detección microscópica de elementos fúngicos.<sup>52,53</sup>

Para las infecciones probadas se requiere el cumplimiento de criterios diagnósticos de imagen, microbiológicos, serológicos, identificación de ácido nucleico y sanguíneo. Estos criterios varían dependiendo del patógeno y se consideran diagnósticos en el contexto de pacientes inmunocomprometidos o inmunosupresos. Para el diagnóstico de infecciones probadas en hongos filamentosos se considera la observación histopatológica, criptopatológica o microscópica directa de un espécimen obtenido por biopsia en el cual se visualicen hifas o levaduras que se acompañen de destrucción tisular, la obtención de un moho hialino o pigmentado en un cultivo que se obtenga por un método estéril y que sea clínica o radiológicamente anormal, concordando con un proceso infeccioso. En cuanto a hemocultivo se considera positivo cualquier hemocultivo en el cual se observe crecimiento de un hongo filamentosos. La serología no aplica para estos pacientes y en cuanto al diagnóstico de ácido nucleico tisular se considera positivo un PCR combinado con secuenciación de ADN acompañados de la observación de mohos en tejido fijado en parafina o formaldehído.<sup>52,53</sup>

### **3.2 Complicaciones específicas en el paciente oncológico con *Fusarium*.**

#### **3.2.1 Fusariosis diseminada e invasiva**

La fusariosis diseminada se define como la presencia de *Fusarium spp* en dos sitios anatómicos distintos sin evidencia de diseminación hematogena, mientras que la fusariosis invasiva cumple con los criterios establecidos por la EORTC/MSGERC, que incluyen la presencia del hongo en un hemocultivo estéril. Las infecciones fúngicas invasivas en los pacientes hematológicos, a pesar de ser menos frecuentes que las bacterianas, cobran importancia debido a su difícil diagnóstico, su presentación más tardía y los retos en cuanto al tratamiento de las mismas. Son del 2 al 10% de las infecciones que se confirman por métodos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. Esta incidencia aumenta al 30% cuando se toma en cuenta únicamente a los pacientes con neutropenia prolongada, aun así, se asume que esta incidencia está subestimada por el difícil diagnóstico de las infecciones invasivas por hongos. La incidencia de estas infecciones va en aumento en los pacientes hematológicos asociado a la mejoría en medidas de soporte, quimioprofilaxis y nuevos regímenes de quimioterapia, medidas que han aumentado la supervivencia de los pacientes y por lo

tanto neutropenia más prolongada. En cuanto a los agentes patógenos *Fusarium spp* es uno de los nuevos microorganismos que ha cobrado importancia en años recientes.<sup>54-56</sup>

Georgiadou S et al.,<sup>55</sup> realizaron un estudio retrospectivo unicéntrico en donde se identificó a 48 pacientes con infección invasiva por mohos, dentro de los cuales se concluyó una relación hombre: mujer de 1.6:1, con una mediana de edad de 12 años, más de la mitad de pacientes eran de origen caucásico y hasta el 46% de los pacientes presentaban alguna patología hematológica, siendo la más frecuente la LLA, seguida por la LMA. Se presentó neutropenia en el 67% de los pacientes estudiados y esta tenía una duración promedio de 29 días al momento del diagnóstico. 63% de los pacientes presentaban una infección probada y 37% una probable. De los pacientes con patógeno fúngico identificado, se encontró a *Fusarium spp* en el 11%. Respecto a la presentación clínica de todos los pacientes se encontró neumonía en 24 pacientes, infección de piel y tejidos blandos en 4 pacientes, sinusitis sin neumonía en 3 pacientes, fungemia en 2 pacientes y enfermedad diseminada en 15 pacientes.

El principal sitio para toma de muestras positivas en cultivo fue piel, seguida por cultivos de sangre. Del total de pacientes 40% requirieron tratamiento en la UCI y el 31% del total de pacientes murieron a las 12 semanas del diagnóstico. Los factores predictores de mortalidad fueron malnutrición, neutropenia, linfocitopenia y monocitopenia.<sup>55</sup>

Es importante mencionar que la infección por *Fusarium spp* se torna invasiva con mucha frecuencia y su comportamiento suele ser letal., El uso de antimicóticos no siempre resulta efectivo para su tratamiento debido a su alto índice de resistencia, además de que el diagnóstico suele ser tardío.<sup>55</sup>

### **3.2.2 Rinosinusitis invasiva**

Se menciona a la Rinosinusitis fúngica invasiva como una infección potencialmente letal., la cual suele presentarse en pacientes pediátricos inmunocomprometidos, más frecuentemente por cáncer. Este tipo de infecciones está caracterizado por una infiltración submucosa de organismos fúngicos en la cavidad nasal. Esta infección puede conducir a angioinvasión y necrosis. La mortalidad se calcula entre un 50 y 90%. El Gold estándar para el diagnóstico de esta infección es la biopsia nasal e histopatología.<sup>57</sup>

Park A et al.,<sup>58</sup> en un estudio retrospectivo donde compararon 9 casos de rinosinusitis fúngica invasiva frente a 8 casos control, en el cual concluyeron que las comorbilidades asociadas a rinosinusitis invasiva fueron LLA, LMA y otras leucemias, en orden de incidencia. El síntoma más frecuente fue dolor facial. La fiebre no se presentó en todos los pacientes. Los pacientes que presentaron rinosinusitis fúngica eran mayores en edad frente al grupo control y habían tenido neutropenia más prolongada. No se encontró beneficio en el uso de la tomografía como método diagnóstico y los estudios endoscópicos encontraron una úlcera en un paciente y grados variables de necrosis en otros nueve. Dos de los pacientes murieron debido a la rinosinusitis durante el estudio.<sup>57</sup>

### **3.2.3 Infección cutánea diseminada**

Los cuadros de fusariosis tienden a presentarse inicialmente en forma de infecciones de piel, estas ocurren con mayor frecuencia en los pacientes inmunocomprometidos y pueden presentarse en forma local o diseminada. La presencia de maculas rizas o grises, con ulceración central y escara negra suele ser la presentación clínica de una infección de piel por *Fusarium spp* y el sitio más frecuente de diseminación es pulmón.<sup>58</sup>

### **3.2.4 Infección en receptores de medula ósea**

La infección por patógenos oportunistas es una complicación conocida e importante en los pacientes con trasplante de medula ósea. En estos pacientes las infecciones fúngicas cobran importancia debido a el inmunocompromiso que presentan. La epidemiología de estas infecciones ha ido cambiando en los últimos años debido a la disminución de las infecciones por *Cándida* con la implementación de la profilaxis con triazoles. Esto ha desencadenado un aumento en la incidencia de infecciones por hongos filamentosos, dentro de estos *Fusarium spp* tiene una importancia creciente en incidencia y con muy mal pronóstico.<sup>59-61</sup>

Nucci M et al.,<sup>61</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo que involucro a 2 centros especializados de Estados Unidos y 7 centros de Brasil, recopilando información sobre 61 pacientes receptores de trasplante de medula ósea. Dentro de sus hallazgos se menciona que el diagnóstico de fusariosis se hizo por medio del análisis de muestras de sangre en un 28%, sangre y piel en un 16%, pulmones y senos en un 11 % y otros tejidos en un 14%. 92% de los pacientes tenían fusariosis probada y 8% probable. La presentación clínica más frecuente fue la diseminada con lesiones metastásicas de piel, encontrándose en un 75%, el resto fueron fungemia sola (11%) y sinusitis y neumonía en 4 pacientes

cada una. La incidencia global de fusariosis fue de 5.97 casos por 1000 receptores de medula ósea.

De estos pacientes la mayoría tenían leucemia y no tenían remisión completa, además, 46% presentaban neutropenia. Mencionan también que la infección diseminada se presentó a los 100 días tras el trasplante más frecuentemente y se asoció con neutropenia en un 95%. La mediana de tiempo entre el trasplante y el diagnóstico tenía una distribución trimodal, de tal forma que había un primer pico denominado fusariosis temprana a los 16 días, otro de fusariosis tardía a los 61 a 80 días y un tercer pico llamado fusariosis muy tardía que se presentó a los 360 días. Se resalta que todos los pacientes del grupo de fusariosis muy tardía tenían recuento normal de neutrófilos.<sup>61</sup>

A 26 pacientes se les hizo el diagnóstico postmortem y 45 pacientes recibieron tratamiento que consistía de anfotericina B, anfotericina lipídica y capsosungina. Además, se utilizó factor estimulante de las colonias de granulocitos en 26 de los pacientes. En 13 pacientes se realizaron transfusiones de granulocitos. La mediana de supervivencia en tiempo fue de 13 días. Únicamente el 13% de los pacientes sobrevivió al día 90. Si se relaciona la mortalidad con la etapa de diagnóstico de fusariosis, los pacientes con fusariosis temprana presentaban una mortalidad del 92%, los pacientes con tardía del 72% y los pacientes con muy tardía del 74%. La neutropenia y la enfermedad de injerto contra hospedero fueron los factores predictores de muerte univariados más importantes. En un modelo multivariado únicamente la neutropenia prolongada fue relevante.<sup>61</sup>

### **3.3 Características que determinar el pronóstico en el paciente oncológico con infección por *Fusarium*.**

Las infecciones fúngicas son una importante causa de mortalidad en los pacientes con enfermedades hematológicas. Al disminuir las infecciones por *Cándida* con el uso de profilaxis antifúngica con triazoles aumenta la relevancia de infecciones fúngicas por mohos. La segunda causa en frecuencia en infecciones por mohos en pacientes inmunocomprometidos es *Fusarium spp*, superado únicamente por *Aspergillus*. La fusariosis presenta una elevada mortalidad y poco se sabe respecto a los predictores de mal pronóstico de esta infección.<sup>62</sup>

Nucci M et al.,<sup>62</sup> llevaron a cabo una revisión de 2 bases de datos de reportes de caso de infecciones por *Fusarium spp* en pacientes hematológicos. Identificaron 91 pacientes y después de aplicar sus criterios de inclusión y exclusión utilizaron 79 de estos

pacientes para llevar a cabo análisis estadístico de los factores predictores de mal pronóstico. De sus 79 pacientes, 67 tenían cáncer activo al momento del diagnóstico, 15 estaban en fase de inducción de remisión, 12 únicamente tenían remisión parcial y la mayoría padecían de LMA o LLA (29 y 18 pacientes respectivamente). 40% de los pacientes habían recibido trasplante de medula ósea o de células madre. La neutropenia estaba presente en 83% de los pacientes diagnosticados y tenían una mediana de duración de 16 días al momento en que se hizo el diagnóstico de fusariosis. De los 14 pacientes que no padecían de neutropenia al momento del diagnóstico, 9 habían recibido trasplante de medula ósea y desarrollaron la infección a los 77 días del trasplante en promedio. De estos 9 pacientes 8 padecían de enfermedad de injerto contra hospedero y por lo mismo estaban recibiendo terapia con corticoesteroides. Únicamente 2 pacientes presentaron fungemia aislada, con el resto padeciendo de alguna forma de fusariosis invasiva.

De todos los pacientes 67% estaban recibiendo algún tipo de tratamiento antifúngico al momento del diagnóstico, ya sea por terapia empírica (33 pacientes), profilaxis (24 pacientes) o tratamiento de alguna otra infección fúngica (1 paciente). Existía una infección concomitante en 52% de los pacientes. En cuanto a las manifestaciones clínicas 92% de los pacientes presentaron fiebre, seguido en frecuencia por lesiones de piel en el 77%, de las cuales 66% eran diseminadas. Dichas lesiones consistían en pápulas o nódulos eritematosos, algunos con necrosis central. Se presentaron infiltrados nodulares pulmonares en 54% de los pacientes. La sinusitis se presentó en 36% de los pacientes. Siete pacientes presentaron ceguera y 5 afectación del SNC.<sup>63</sup>

El diagnóstico de fusariosis se hizo por medio de cultivo de diferentes tejidos en 65 pacientes, de estos en 26 pacientes fue por medio de hemocultivo, por biopsia de piel en 18 pacientes, por ambos métodos mencionados anteriormente en 12 pacientes, por cultivo de senos paranasales en 8 pacientes y por lavado bronquioalveolar en 1 paciente. Se hizo tanto cultivo como histopatología en 19 pacientes. En cuanto a la clasificación de la infección, en 71 pacientes se clasificó como probada y en 13 como probable. De los 13 pacientes probables, 5 tenían bacteriemia. Las especies más frecuentes fueron en orden: *montiliforme*, *oxysporum*, *solani*, *verticillioides*, *proliferatum*, *dimerum semitectum* y *equisett*.<sup>63</sup>

Todos los pacientes recibieron terapia antifúngica, excepto 2 que padecieron antes del diagnóstico. La anfotericina deoxicólica fue el medicamento más utilizado, seguido por otras formulaciones de anfotericina liposomal. Se usó el factor estimulante de las colonias de granulocitos en 39 pacientes. De los pacientes con neutropenia 19 recibieron transfusión de granulocitos posterior a su diagnóstico. El 32% de los pacientes respondieron al tratamiento. La mortalidad para el día 30 después del diagnóstico fue de 50% (42 pacientes) y únicamente 18 pacientes sobrevivieron para el día 90. Los pacientes presentaron una mediana de supervivencia de 32 días.<sup>62</sup>

Los factores pronósticos que se identificaron fueron neutropenia, terapia con corticoesteroides, infección diseminada, y trasplante alogénico de células madre, de los cuales al realizar análisis multivariado únicamente la neutropenia y el uso de corticoesteroides fue estadísticamente importante. Estos factores tienen una fuerte relevancia en la supervivencia, con un 0% de supervivencia para los que poseen ambos factores, mientras que los que no tienen ninguno de los dos presentan una supervivencia del 67%. La supervivencia en los pacientes que únicamente tienen uso de corticoesteroides es del 30% frente a un 4% en los pacientes que únicamente tienen neutropenia.<sup>62</sup>

Al realizar el mismo procedimiento únicamente con los pacientes que no presentaban neutropenia se determinó que los dos factores relevantes para el mal pronóstico eran el diagnóstico de LMA y el uso de corticoesteroides, de los cuales únicamente el segundo tenía relevancia estadística en un análisis multivariado.<sup>62</sup>

Como conclusión podemos decir que las complicaciones por fusariosis presentadas en los pacientes oncológicos pediátricos son diversas y con mortalidad importante, alcanzando el 100% para la infección en SNC, esto derivado a la capacidad angioinvasiva, asociado a la capacidad de perpetuar la inmunosupresión y la resistencia a antifúngicos presentada por este patógeno. Las complicaciones más frecuentes son la fusariosis invasiva y la fusariosis diseminada, las cuales pueden asociarse a una infección en SNC y alcanzan como promedio una mortalidad del 92%.



## CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

En los capítulos anteriores del presente trabajo se desarrollaron las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes oncológicos pediátricos con infección por *Fusarium spp*, así como las complicaciones derivadas de dicha infección. En este capítulo se debatirán las características más llamativas y se relacionarán con la realidad de los países americanos, con su amplia variabilidad en cuanto a su economía y características sociales.

Para comenzar a comprender la relevancia y las interacciones entre las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes oncológicos pediátricos y la infección por *Fusarium spp*, primero es necesario comprender el contexto social en que se desarrollan los pacientes oncológicos pediátricos en nuestra región. Como se menciona al inicio del primer capítulo existe una importante diferencia en la incidencia del cáncer pediátrico entre los países según su nivel de ingreso, aunque se reconoce que esta diferencia puede tener orígenes biológicos y debido a la mayor esperanza de vida infantil, se puede inferir que el subregistro y el subdiagnóstico, secundarios a la menor disponibilidad de recursos en los países de medianos y bajos ingresos puede tener una importante influencia en esta incidencia.<sup>1</sup>

Es importante comprender que el cáncer pediátrico tiene una relevancia que puede considerarse mayor en el continente americano, esto derivado de su mayor carga de gente joven, ubicándose el 65% de la población menor de 14 años con cáncer en las regiones de Latinoamérica y el Caribe, regiones constituidas en su mayoría por países de bajos y medianos ingresos. Steliarova E,<sup>2</sup> menciona que la cobertura del cáncer para la región de Centroamérica y El Caribe es de 1 al 8%, la relevancia de esta baja cobertura y del subregistro y subdiagnóstico de los casos de cáncer pediátrico para nuestra investigación es que si consideramos que la infección oportunista por *Fusarium spp* encuentra su incidencia proporcionalmente incrementada con la incidencia y supervivencia del cáncer pediátrico, el hecho de que exista un su registro de casos de cáncer implica un posible su registro de estas enfermedades que son complicaciones del antes mencionado.

El PNECNT,<sup>20</sup> menciona que en Guatemala el 48.15% de las oncologías pediátricas son LLA, seguidas por linfomas y retinoblastomas. Esto es importante al considerar que los pacientes oncológicos pediátricos que se ven afectados por *Fusarium*, presentan frecuentemente estas enfermedades de base.

Como se describe con anterioridad, la mayor detección de los casos de cáncer pediátrico, asociado a una mejor calidad de tratamiento aumenta la supervivencia de los pacientes, esto los expone en forma más prolongada a las posibles complicaciones derivadas no solo de la enfermedad de base, sino también de la quimioterapia, de las cuales la inmunosupresión es de las más importantes, pues predispone a los pacientes a el padecimiento de infecciones oportunistas, que son la principal causa de muerte de los pacientes oncológicos pediátricos. Es importante mencionar aquí que las alteraciones de los granulocitos, afección presentada frecuentemente por los pacientes bajo quimioterapia, es un factor importante para el desarrollo de infecciones bacterianas y fúngicas y el principal predictor de mortalidad en el caso de la infección por *Fusarium*.<sup>2</sup>

En cuanto a la edad de los pacientes afectados por *Fusarium* los estudios han aportado datos variados. Muhammed et al.,<sup>28</sup> menciona que la mayor parte de los pacientes eran mayores de 14 años, mientras que Schwartz K, Sheffield H, Richardson S, Sung L, Morris S,<sup>29</sup> mencionan que en su mayoría eran mayores de 5 años. Peman J,<sup>30</sup> en su estudio reporta que sus pacientes tenían en un 42% entre 1 a 15 años, siendo este el mayor grupo. De esto se puede determinar que los pacientes oncológicos pediátricos tienen mayor probabilidad de adquirir la infección por *Fusarium* a mayor edad y que el cuadro rara vez se presenta por debajo del año de edad. Aun así, ninguno de estos estudios menciona significancia estadística en cuanto a la edad, por lo cual es necesario realizar estudios al respecto.

En cuanto al género, los estudios mencionados arriba concuerdan con que la incidencia es relativamente mayor en los pacientes femeninos, con relaciones hombre mujer que van del 1:1.3 al 1:4 en los estudios. Al igual que con la edad, estos datos no tienen significancia estadística. A pesar de esto, se sabe que, como regla general, los pacientes oncológicos pediátricos presentan mayor mortalidad en el sexo masculino, aun no hay estudios que indiquen si esta norma se sigue cumpliendo en los pacientes con infección por *Fusarium*.<sup>28-30</sup>

Respecto al lugar de residencia de los pacientes, no se sabe específicamente que regiones son más afectadas, pero se puede asumir que las regiones rurales poseen mayor presencia de este patógeno, al considerar que tiene la capacidad de infectar cultivos y que el trauma penetrante es uno de los métodos de transmisión para los cuadros clínicos cutáneos, los cuales suelen ser la presentación inicial de una fusariosis invasiva o diseminada.<sup>9</sup>

Alkady W,<sup>7</sup> menciona en su estudio retrospectivo basado en pacientes con LLA que la frecuencia de causas infecciosas para la morbilidad de estos pacientes fue en orden fiebre de origen desconocido, infecciones virales, infecciones bacterianas y por ultimo fúngicas. A pesar de esto, Jiménez A et al.,<sup>13</sup> menciona en un estudio llevado a cabo con pacientes oncológicos pediátricos ingresados en intensivo que las principales causas infecciosas para la morbi-mortalidad de los pacientes fue Gram negativos y luego infecciones fúngicas, datos que se corroboran por Aguilar M et al.,<sup>15</sup> así como por Hernández M et al.,<sup>14</sup> Esto señala la importancia de las infecciones fúngicas como infecciones más potencialmente graves en estos pacientes. Así mismo es importante mencionar que sí bien es cierto que la principal causa de infección es por bacterias gram negativas, estas pueden coexistir y complicarse con la presencia de patógenos fúngicos, lo cual agrava la condición del paciente aumentando la mortalidad, principalmente si se trata de *Fusarium spp*.

De acuerdo a la sociedad latinoamericana de Infectología,<sup>51</sup> la neutropenia febril es un factor importante que aumenta la mortalidad por infecciones fúngicas. Como podemos observar en los capítulos 2 y 3 la neutropenia febril se menciona continuamente como una de las principales condiciones asociadas a una mayor incidencia y mortalidad por *Fusarium spp* en el paciente oncológico pediátrico. Como menciona Antillon F et al.,<sup>22</sup> el 81.6% de las muertes presentadas en UNOP en Guatemala son debido a causas infecciosas.

En estudio Ali A, Sayed H, Elzembaly M,<sup>48</sup> mencionan que dentro de las causas infecciosas para ingreso de estos pacientes en la UCI las fúngicas representaban el 25.4% de los casos, lo cual representa un cuarto de los pacientes. Además, mencionan que el 60% de las muertes fueron producidas por sepsis asociado a falla multiorgánica. La asociación de estos datos y la consideración de que en algunos estudios *Fusarium spp* es el segundo moho más frecuente en las infecciones fúngicas de estos pacientes, se resalta el impacto de este hongo en la población infantil.

Martinez K et al.,<sup>25</sup> mencionan que la LLA fue la principal patología oncológica de base de los pacientes ingresados a UCI, con neutropenia febril como el principal motivo para la admisión de los mismos y la principal mortalidad la sepsis. Como hemos mencionado se reconoce a la neutropenia febril como un factor relevante para la morbi-mortalidad por *Fusarium spp* en estos pacientes. Saeed A, Usman S, Fadoo Z, Abbas Q,<sup>26</sup>

mencionan que dentro de sus pacientes el 50% presentaban una neutropenia profunda, la cual está más relacionada con infecciones fúngicas, en especial cuando es prolongada.

Khan G, Khan S,<sup>27</sup> mencionan que otro factor relevante para la mortalidad de los pacientes oncológicos pediátricos es el bajo peso para la edad, encontrando que en los pacientes con bajo peso para la edad fue de 47%, frente a una mortalidad del 38.9% en los pacientes con peso adecuado para la edad. Este dato es relevante cuando se considera que gran parte de los países latinoamericanos son países de ingresos bajos a medios, con un porcentaje importante de pobreza, la cual está fuertemente asociada con desnutrición infantil.

Al infectar a pacientes susceptibles, como lo son los pacientes inmunocomprometidos, *Fusarium spp* presenta una capacidad angioinvasiva, para la cual el principal medio de defensa del cuerpo son los neutrófilos, esto explica el motivo por el cual la neutropenia constituye el principal factor de riesgo para la incidencia y la mortalidad de las infecciones por *Fusarium spp*.<sup>9,32</sup>

Dentro de las especies que afectan al paciente oncológico pediátrico, el FSSC posee la capacidad de adherencia a *fibronectina*, lo cual aumenta su virulencia, explicando porque es el género más frecuentemente encontrado en infecciones en humanos. Además, *Fusarium spp* posee la capacidad de producir biofilm, lo cual le da la capacidad de adherirse a dispositivos. No se ha considerado en ningún estudio como variable la presencia de catéteres u otros dispositivos invasivos como factor de riesgo para la Fusariosis, por lo cual sería un importante factor a considerar en futuras investigaciones.<sup>9,39</sup>

En los pacientes ya inmunosupresor, *Fusarium spp* tiene la capacidad de producir micotoxinas, dentro de estas los tricotecenos tienen la capacidad de inhibir la mitogenia, lo que interfiere con la función de ciertas líneas de células blancas, lo que aumenta la inmunosupresión en los pacientes, lo que podría explicar la importancia que tiene el estado inmunitario de base para la supervivencia frente a este patógeno.<sup>9</sup>

AL hablar del tratamiento de los pacientes oncológicos pediátricos con esta infección es importante mencionar que la susceptibilidad de las especies de *Fusarium spp* para su tratamiento en los pacientes suele investigarse por complejos, debido a la dificultad de realizar la especiación específica de los organismos. Dentro de estos complejos se ha identificado al complejo *solani* como uno de los más resistentes, con

elevadas MIC para azoles y anfotericina. Este dato asociado a que el FSSC es el complejo las frecuentemente asociado a infecciones en humanos tiene impacto al considerar lo difícil de conseguir resultados efectivos en el tratamiento de este patógeno.<sup>39,46,63</sup>

Los tres principales medios de transmisión para *Fusarium* son la vía respiratoria, la piel y la vía hematógena. La transmisión por la piel se produce por medio de pérdidas de su función de barrera e inmunosupresión, lo cual se presenta en pacientes oncológicos cuando se realizan procedimientos invasivos, como colocación de catéteres venosos para la administración de medicamentos de quimioterapia. La vía hematógena es de importancia para el desarrollo de enfermedad diseminada e invasiva, por medio de los mecanismos patogénicos previamente mencionados. Esto habla de la posibilidad de brotes infecciosos en ambientes hospitalarios, más aún al considerar que se ha demostrado que *Fusarium* tiene la capacidad de colonizar depósitos de agua.<sup>9</sup>

La transmisión por la vía respiratoria es importante en el ámbito de los países latinoamericanos de bajos y medianos ingresos, donde la pobreza es proporcionalmente importante y muchas familias tienden a vivir en hacinamiento.

En cuanto al pronóstico, los cuadros invasivos y diseminados, que son los más frecuentemente desarrollados por los pacientes oncológicos pediátricos, suelen presentar en forma persistente mortalidades elevadas, alcanzando el 92% en algunos estudios. La peor mortalidad reportada se encuentra en las infecciones a SNC, complicación que se presenta en pacientes inmunocomprometidos con rinosinusitis invasiva, donde se reporta que alcanza el 100% de mortalidad.<sup>31,33</sup>

También es importante resaltar que el principal factor de riesgo para el desarrollo de peritonitis en pacientes inmunocomprometidos es la diálisis peritoneal y haber padecido previamente de una peritonitis bacteriana. La falla renal es una complicación frecuente para los pacientes con cáncer. Resulta paradójico que la anfotericina B, la cual se considera uno de los medicamentos de primera línea para la fusariosis, produce como principal efecto secundario la toxicidad renal.<sup>9</sup>

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad invasiva y diseminada en diversos estudios son la neutropenia, linfopenia, uso de corticoesteroides, deficiencia de células T, trasplante de medula ósea, trasplante de órganos sólidos y

procedimientos quirúrgicos. En todos los estudios hallados se menciona como el factor de riesgo más importante la neutropenia, en especial cuando es profunda y prolongada.<sup>28,31</sup>

La neutropenia esta también el principal factor de riesgo para la mortalidad por *Fusarium spp*, asociado en un estudio con la carga fúngica y en otro con el uso de corticoesteroides. En contraste, se menciona como único factor relevante para la supervivencia un estado inmunitario funcional.<sup>28,31</sup>

Se debe mencionar que 50% de los pacientes con afectación pulmonar presentan también lesiones en piel, esto por la capacidad angioinvasiva que tiene este patógeno, por lo cual se debe considerar que cualquier lesión cutánea infectada en pacientes inmunocomprometidos debe ser estudiada.<sup>58</sup>

En cuanto al tratamiento no existe un consenso establecido respecto a las mejores pautas. Algunos estudios favorecen al uso de monoterapia sobre terapia combinada y viceversa. Esto dificulta aún más el tratamiento del hongo al no tener un estándar de tratamiento establecido para todos los centros. ESCMID,<sup>43</sup> en sus guías recomienda como primera línea el uso de anfotericina B y voriconazol y deja al posaconazol como tratamiento de rescate. De igual forma indican que el desbridamiento quirúrgico de tejidos infectados mejora la respuesta terapéutica y así mismo, mejorar el estado inmunitario del paciente también tiene un efecto beneficioso.

Taj-Aldeen A,<sup>46</sup> menciona que el uso de estimuladores de colonias de granulocitos resulta beneficioso, por lo cual se recomienda su uso en forma general en estos pacientes, concordando con las recomendaciones dadas por la ESCMID.

La Sociedad Argentina de Infectología,<sup>47</sup> al igual que la ESCMID, recomienda en sus guías como primera línea el uso de Voriconazol y como rescate al posaconazol, pero a diferencia de la sociedad europea recomienda también el uso de terbinafina como tratamiento de rescate y no recomienda el uso de Anfotericina B debido a sus efectos tóxicos y las elevadas dosis requeridas para alcanzar MIC en algunas especies de *Fusarium spp*.

En los receptores de trasplante de medula ósea, procedimiento indicado en algunos tipos de cuadros oncohematológicos pediátricos, se identifica como forma clínica

más frecuente la infección de piel, seguida por sinusitis y neumonía. La incidencia en estos pacientes es de 5.97 por cada 1000 pacientes trasplantados, siendo una incidencia importante. Nucci M et al.,<sup>61</sup> identifican a la LLA como un motivo importante para el trasplante que se ha asociado a infección por *Fusarium spp*. La neutropenia se presentó en 46% de los pacientes, pero de estos el 95% presentó una infección diseminada. En estos pacientes se presenta una trimodalidad de incidencia en la que se puede observar la interacción entre el nivel de neutrófilos y la presentación clínica, con los casos más tempranos presentándose en los pacientes con menor conteo de neutrófilos. Esto mismo se correlaciona también con la mortalidad, siendo significativamente más alta en los pacientes que presentaron más tempranamente la infección (92% frente a un 72% y 74%). En estos pacientes se identifica como predictores de mortalidad la neutropenia febril y la enfermedad de injerto contra huésped.

En cuanto a los casos diseminados e invasivos, forma clínica más frecuente del paciente oncológico pediátrico, su incidencia aumenta con la duración de la neutropenia, siendo del 10% con neutropenia en general, pero llegando al 30% en los pacientes con neutropenia prolongada. Georgiadou S et al.,<sup>55</sup> identificaron que en estos casos factores relevantes eran el sexo masculino, la mediana de edad de 12 años, las patologías oncológicas de base más frecuentes fueron LLA y LMA concordante con datos de otros cuadros clínicos y la neutropenia se presentó en el 67% de los pacientes y tenía una duración promedio de 29 días. *Fusarium spp* se presentó en el 11% de los cuadros de infecciones invasivas. Los factores de riesgo identificados en este estudio fueron la linfopenia, la neutropenia, la monocitopenia y la malnutrición. Este último factor cobra importancia en la realidad nacional de nuestro país. Es importante mencionar que el uso de profilaxis para *Cándida* aumenta la incidencia de infecciones por Mohos.

Nucci M et al.,<sup>62</sup> llevo a cabo un estudio respecto a factores pronósticos de mortalidad en fusariosis, obteniendo como datos de relevancia: las patologías subyacentes más frecuentes persisten siendo LLA y LMA, otras entidades clínicas eran el trasplante de medula ósea de células madre. La neutropenia se presentó en el 83% de los pacientes estudiados y tenía una media de 16 días, lo cual nos habla de cuadros prolongados. Había 14 pacientes sin inmunosupresión, de los cuales 8 estaban recibiendo corticoesteroides debido a enfermedad de injerto contra huésped, lo que constituye otro importante factor predictor de mortalidad.

El 71% de los pacientes presentaron como cuadro clínico inicial lesiones en piel, de los cuales 66% eran cuadros diseminados, lo que nos habla de la importancia de estas lesiones. Los complejos más frecuentes fueron *morbiliforme*, *oxysporum* y *solani* en tercer lugar. Los últimos dos son los que presentan la mayor resistencia frente antifúngicos. El diagnóstico en todos los estudios hasta el momento se hace en forma más efectiva por medio del cultivo de tejidos infectados e incluso se menciona que en hemocultivo se obtiene resultado positivo hasta en el 60%.<sup>62</sup>

El tratamiento más utilizado fue diferentes formulaciones de Anfotericina, además se asoció el uso de estimuladores de las colonias de granulocitos. Es importante recalcar que el 67% de los pacientes estaban recibiendo algún tipo de tratamiento antifúngico previo a presentar el cuadro de Fusariosis, esto nos habla de cómo la resistencia antibiótica de este patógeno hace que su incidencia aumente frente al uso de antifúngicos en forma empírica o para otras patologías y como no resulta susceptible a la profilaxis hasta el momento.<sup>62</sup>

La mortalidad para los 30 días alcanzo el 50% y para el día 90 solamente 18 pacientes sobrevivieron, recalcando la elevada mortalidad de este patógeno. Los factores pronósticos de mortalidad reconocidos fueron neutropenia, tratamiento con corticoesteroides, infección diseminada y el trasplante de células madre, pero los únicos significativos en modelos multivariados fueron neutropenia y el uso de corticoesteroides. La supervivencia para los pacientes que tenían ambos factores fue del 0%. Entre los pacientes que no padecían de neutropenia los factores predictores de relevancia fueron el uso de corticoesteroides y presentar LMA.<sup>62</sup>

Para terminar, podemos observar que las características epidemiológicas de los pacientes oncológicos pediátricos con infección por *Fusarium spp* son diversas y aún no han sido estudiadas a profundidad, en especial las de índole sociodemográfica. En cambio, al hablar de las clínicas se ha encontrado una fuerte asociación, tanto en incidencia como en mortalidad, con la neutropenia profunda y prolongada. Las complicaciones por esta infección suelen ser letales en los pacientes inmunocomprometidos, esto resalta la importancia de realizar estudios epidemiológicos respecto a este patógeno.

## CONCLUSIONES

La infección de *Fusarium spp* se comporta de forma distinta en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, presentando una incidencia y letalidad muy aumentada en los segundos, además, su incidencia va en aumento al aumentar la supervivencia de los pacientes oncológicos y disminuir las infecciones oportunistas por levaduras secundario a la implementación de profilaxis para estas.

Dentro de las características sociodemográficas de los pacientes oncológicos pediátricos asociados a la infección por *Fusarium spp* se sabe poco aún. Algunos que se han podido inferir con las investigaciones actuales son el género femenino, edades mayores a los 10 años, el habitar en regiones rurales con actividad agrícola, pobreza asociada a desnutrición y el vivir en países con ingresos bajos a medios. Es importante mencionar que los estudios no han demostrado aun una predisposición de género con significancia estadística, pero se sabe que, como regla general, la mortalidad en los pacientes oncológicos es mayor para el sexo masculino.

Las enfermedades oncológicas de base que con mayor relevancia son LLA y LMA, la desnutrición, el tratamiento con corticoesteroides, la enfermedad de injerto contra hospedero, el antecedente de trasplante de médula ósea, células madre u órganos sólidos, comorbilidad son también características presentes en estos pacientes. Además, suelen presentar linfocitopenia, monocitopenia o neutropenia, en especial si es profunda o prolongada; este último es el principal predictor, tanto de incidencia como de mortalidad en los pacientes oncológicos pediátricos frente a la infección por *Fusarium*.

Las complicaciones por fusariosis son diversas para los pacientes oncológicos pediátricos, debido a la gran capacidad invasiva de este hongo. Dicha capacidad le permite producir infecciones invasivas y diseminadas a partir de sus principales sitios de entrada, constituidos por los senos paranasales con un cuadro inicial de rinosinusitis y de la piel a través de sus diversas modalidades de infecciones cutáneas.

Dichas complicaciones tienen mortalidad elevada en su mayoría, de estas, la fusariosis invasiva y diseminada son las más frecuentes para la población pediátrica. Dichas presentaciones clínicas se diferencian en que la fusariosis invasiva está determinada por la presencia dentro del torrente sanguíneo del paciente, diagnosticado por el cumplimiento de los criterios presentados por la EORTC/MSGERC que incluyen hemocultivos positivos para este patógeno, mientras que la fusariosis diseminada se define únicamente por la presencia del hongo en dos sitios anatómicos distintos, usualmente con cuadros clínicos diferenciados. Dentro de las complicaciones en sitios específicos, la infección a SNC es la que presenta la mortalidad más elevada, alcanzando el 100%:

## RECOMENDACIONES

Es importante la realización de una caracterización epidemiológica de este patógeno en el contexto nacional, debido a la evidenciada amplia variabilidad de los patógenos fúngicos en su comportamiento, incidencia y respuesta a tratamiento entre diferentes regiones geográficas, lo cual puede estar determinado por las diferencias socioeconómicas de los países.

Durante la realización de esta investigación bibliográfica se pudo determinar la escasez de información respecto a factores sociodemográficos de pacientes oncológicos pediátricos asociados a la infección por *Fusarium spp*, tanto para incidencia como para mortalidad, por lo que se recomienda que se realicen caracterizaciones epidemiológicas con énfasis en estas variables.

Sería relevante realizar estudios respecto al sitio de residencia de los pacientes infectados por *Fusarium spp*, Para poder determinar en qué áreas los pacientes son más afectados por este patógeno y poder dirigir más investigaciones al respecto que revelen más características que lleven al desarrollo de esta infección.

Como se pudo evidenciar, la incidencia de *Fusarium spp* ha aumentado con el uso de profilaxis antifúngica para levaduras oportunistas, sería importante realizar estudios de casos y controles que permitieran estudiar la relación entre estos y establecer la relevancia estadística de este fenómeno.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prieto C, Gonzalez I. Cáncer infantil en Latinoamérica : un análisis comparativo de la respuesta de los sistemas de salud country profiles [en línea]. 2017 [citado 12 Sept 2020]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/335207717\\_Cancer\\_infantil\\_en\\_Latinoamerica\\_un\\_analisis\\_comparativo\\_de\\_la\\_respuesta\\_de\\_los\\_sistemas\\_de\\_salud\\_Perfiles\\_de\\_paises](https://www.researchgate.net/publication/335207717_Cancer_infantil_en_Latinoamerica_un_analisis_comparativo_de_la_respuesta_de_los_sistemas_de_salud_Perfiles_de_paises)
2. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study [en línea]. *Lancet Oncol*. 2017 [citado 12 Sept 2020];18(6):719–31. Disponible en: <http://iicc.iarc.fr/results/>
3. Ovalle L, Echeverria G, Palma S, Rosales P, Lopez S, Haeussler R, et al. Política nacional contra el cancer: Plan nacional 2010-2015. Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social. Guatemala: 2010.
4. Evangelista MS, Molina A, Della Corte M, Fraquelli L, Bonifacio P. Urgencias en pacientes oncológicos pediátricos TT - Emergency in pediatric cancer patients [en línea]. *Arch Pediatr Urug*. 2016 [citado 15 Sept 2020];87(4):359–73. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492016000400009&lang=en%0Ahttp://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v87n4/v87n4a09.pdf](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492016000400009&lang=en%0Ahttp://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v87n4/v87n4a09.pdf)
5. Banerjee A, Oliver C. Haematology and oncological emergencies. En: Revision notes for the FRCEM intermediate SAQ paper. [en línea]. London: Oxford University Press; 2017 [citado 15 Sept 2020];1–16. Disponible en: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198786870.001.0001/med-9780198786870-chapter-20>
6. Novak M, Pleško S. Epidemiology and fungal infection risk factors in patients hospitalized in neonatal and paediatric intensive care units – a multicentre pilot study [en línea]. *Signa Vitae*. 2016 [citado 15 Sept 2020];11(Suppl 2):51–6. Disponible en: <https://signavitae.com/articles/10.22514/SV112.062016.11>
7. AlKady W. Retrospective Study of infectious complications of paediatric patients with acute Lymphoblastic leukaemia during maintenance therapy [en línea]. Cairo: 2018 [citado 15 Sept 2020]. Disponible en: <http://erepository.cu.edu.eg/index.php/cutheses/article/view/8014/0>
8. Mor M, Gilad G, Korneich L, Fisher S, Yaniv I IL. Invasive fungal infections in pediatric oncology [en línea]. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jul [citado 15 Sept 2020];56(7): 1092-7 doi:10.1002/pbc.23005
9. Tupaki-sreepurna A, Kindo AJ, M. Fusarium: The versatile pathogen [en línea]. *Indian J Med Microbiol*. 2018 Jan-Mar [citado 15 Sept 2020];36(1):8-17. doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_16\_24.;(1):8–17. doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_16\_24.
10. Agulnik A, Mora Robles LN, Forbes PW, Soberanis Vasquez DJ, Mack R, Antillon-Klussmann F, et al. Improved outcomes after successful implementation of a pediatric early warning system (PEWS) in a resource-limited pediatric oncology hospital. *Cancer* [en línea]. 2017 [citado 15 Sept 2020];123(15):2965–74. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28440868>

11. Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries [en línea]. *PLoS Med.* 2014 [citado 16 Sept 2020];11(6):1–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4061014/>
12. Pinar P, María B, Roque E, Mercedes A, Cánovas G, Reinoso SÁ, et al. Enfermedades hematológicas graves en la unidad de cuidados intensivos pediátricos pinareña [en línea]. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río.* 2017 [citado 16 Sept 2020];21(4):48–55. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3149>
13. Jiménez Chaves A, Godoy J, Vásquez Hoyos P, Maya LC, Suárez A. Pacientes pediátricos con choque séptico que ingresan a la unidad de cuidado intensivo pediátrico del Instituto Nacional de Cancerología [en línea]. *Rev Colomb Cancerol.* 2018 [citado 16 sept 2020];22(2):64–8. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/159>
14. Hernández-Estrada MM, Haro-Acosta ME, Hurtado-Llamas RM, Ortega-Vélez G, Barreras-Serrano A. Causas de mortalidad por leucemia linfoblástica en niños del Instituto Mexicano del Seguro Social [en línea]. *El Resid.* 2017 [citado 16 sept 2020];12(2):44–7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=81713>
15. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Pérez-Casillas RX, Núñez-Enríquez JC. Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia [en línea]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017 [citado 16 Sept 2020];55(3):286–91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28440981>
16. Douglas AP, Chen SCA, Slavin MA. Emerging infections caused by non-Aspergillus filamentous fungi [en línea]. *Clin Microbiol Infect.* 2016 [citado 16 Sept 2020];22(8):670–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.011>
17. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children [en línea]. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017 [citado 16 Sept 2020];6(1):S3–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907880/>
18. Al-Hatmi AM, Hagen F, Menken SB, Meis JF, De Hoog GS. Global molecular epidemiology and genetic diversity of *Fusarium*, a significant emerging group of human opportunists from 1958 to 2015 [en línea]. *Emerg Microbes Infect.* 2016 [citado 16 Sept 2020];5(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/emi.2016.126>
19. Herkert PF, Al-Hatmi AMS, De Oliveira Salvador GL, Muro MD, Pinheiro RL, Nucci M, et al. Molecular characterization and antifungal susceptibility of clinical *Fusarium* species from Brazil [en línea]. *Front Microbiol.* 2019 [citado 16 Sept 2020];10(APR):1–11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.00737/full>
20. Sam Colop B. Análisis de situación: enfermedades no transmisibles 2018 [en línea]. Guatemala: MSPAS, Dep Epidemiol; 2018 [citado 16 Sept 2020];8. Disponible en: [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones\\_2018/Enfermedades\\_No\\_Transmisibles/Analisis\\_anual\\_ENT\\_2017.pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones_2018/Enfermedades_No_Transmisibles/Analisis_anual_ENT_2017.pdf)

21. Rodríguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, Antillon F, Banavali S, Castillo L, et al. Toward the cure of all children with cancer through collaborative efforts: pediatric oncology as a global challenge [en línea]. *J Clin Oncol*. 2015 [citado 16 Sept 2020];33(27):3065–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304881/>
22. Antillón FG, Blanco JG, Valverde PD, Castellanos M, Garrido CP, Girón V, et al. The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Guatemala: biologic features, treatment hurdles, and results [en línea]. *Cancer* 2017 [citado 16 Sept 2020];123(3):436–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27683100/>
23. Berrones Moreno LE. Mortalidad del paciente oncológico pediátrico, experiencia de 6 años en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo [en línea]. 2016 [citado 16 Sept 2020];22–5. Disponible en: <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/469/408369.pdf?sequence=1>
24. Ali AM, Sayed HA, Elzembely MM. The outcome of critically ill pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit in a tertiary university oncology center in a developing country: a 5-year experience [en línea]. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 [citado 16 Sept 2020];38(5):355–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907641/>
25. Martínez Pérez K, Marsiglia Armelia H, Ramos Clason E, Tirado Pérez IS. Caracterización de los pacientes hematooncológicos atendidos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. Cartagena, Colombia 2014-2016 [en línea]. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2018 [citado 16 Sept 2020];18(4):212–8. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/326754096\\_Caracterizacion\\_de\\_los\\_pacientes\\_hematooncologicos\\_atendidos\\_en\\_una\\_unidad\\_de\\_cuidados\\_intensivos\\_pediatria\\_Cartagena\\_Colombia\\_2014-2016](https://www.researchgate.net/publication/326754096_Caracterizacion_de_los_pacientes_hematooncologicos_atendidos_en_una_unidad_de_cuidados_intensivos_pediatria_Cartagena_Colombia_2014-2016)
26. Saeed AA, Usman S, Fadoo Z, Abbas Q. Outcome of Sepsis in pediatric oncology patients admitted in pediatric intensive care unit: a developing country perspective [en línea]. *Pediatr Hematol Oncol J*. 2019 [citado 16 Sept 2020];4(2):35–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2019.08.176>
27. Sial GZK, Khan SJ. Pediatric cancer outcomes in an intensive care unit in Pakistan [en línea]. *J Glob Oncol*. 2019 [citado 16 Sept 2020];9(5):1–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6449076/>
28. Muhammed M, Anagnostou T, Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Carneiro HA, Glavis-Bloom J, et al. Fusarium infection: report of 26 cases and review of 97 cases from the literature [en línea]. *Med (Baltimore)*. 2013 [citado 16 Sept 2020];92(6):305–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145697/>
29. Schwartz KL, Sheffield H, Richardson SE, Sung L, Morris SK. Invasive fusariosis: A single pediatric center 15-Year experience [en línea]. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015 [citado 16 Sept 2020];4(2):163–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407418/>
30. Pemán J, Cantón E, Linares-Sicilia MJ, Roselló EM, Borrell N, Ruiz-Pérez-de-Pipaon MT, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: a Spanish multicenter prospective survey [en línea]. *J Clin Microbiol* 2011 [citado 16 Sept 2020];49(12):4158–63. Disponible en:

<https://europepmc.org/article/med/22012014>

31. Carlesse F, Amaral APC, Gonçalves SS, Xafranski H, Lee MLM, Zecchin V, et al. Outbreak of *Fusarium oxysporum* infections in children with cancer: an experience with 7 episodes of catheter-related fungemia [en línea]. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 [citado 16 Sept 2020];6(1):1–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912948/>
32. Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. *Fusarium* mycosis. En: *Fundamental medical mycology* [en línea]. 3rd ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2011 [citado 17 Sept 2020]. p. 397–412. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118101773.ch15>
33. Garcia RR, Min Z, Narasimhan S, Bhanot N. *Fusarium* brain abscess: case report and literature review. *Mycoses* [en línea]. 2015 [citado 16 Sept 2020];58(1):22–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476184/>
34. Chi CC, Wang SH. Disseminated cutaneous *Fusarium moniliforme* infections in a leukemic child [en línea]. *Int J Dermatol*. 2007 [citado 17 Sept 2020];46(5):487–9. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/17472677>
35. Maquera-Afaray J, Pérez-Lazo G, Rodríguez R, Illescas R, Rodríguez L, Hidalgo J, Bustamante B, Herrera C DA. Fusariosis invasiva: reporte de 3 casos en Perú [en línea]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018 [citado 17 Sept 2020];3(35):523–36. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342018000300021](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000300021)
36. Morel LN, Cid PM, De Celada RMA, Rodríguez MF, Merino MJB, Arias ÁG, et al. Disseminated fusariosis in a pediatric population [en línea]. *Pediatr Dermatol*. 2013 [citado 17 Sept 2020];30(6):2012–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017155/>
37. Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R, Graybill JR, Patterson TF. Efficacy of posaconazole as treatment and prophylaxis against *Fusarium solani* [en línea]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 [citado 17 Sept 2020];54(3):1055–9. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/20065054>
38. Carrillo-Esper R, Porrás-Mendez CMV, Taméz-Coyotzin EA, Garnica-Escamilla MA. Fusariosis en el paciente quemado: una infección emergente [en línea]. *Med Interna Mex*. 2017 [citado 17 Sept 2020];33(1):84–90. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662017000100084](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000100084)
39. Rosa PD da, Ramirez-Castrillon M, Borges R, Aquino V, Meneghello Fuentefria A, Zubaran Goldani L. Epidemiological aspects and characterization of the resistance profile of *Fusarium* spp. in patients with invasive fusariosis [en línea]. *J Med Microbiol*. 2019 [citado 17 Sept 2020];68(10):1489–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31419209/>
40. Muraosa Y, Oguch M, Yahsro M, Watanabe A, Yaguch T, Kames K. Epidemiological study of *Fusarium* species causing invasive and superficial fusariosis in Japan [en línea]. *Med Mycol J*. 2017 [citado 18 Sept 2020];58(1):E5–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28250364/>

41. Rosanova MT, Brizuela M, Villasboas M, Guarracino F, Alvarez V, Santos P, et al. *Fusarium* spp infections in a pediatric burn unit: nine years of experience [en línea]. *Brazilian J Infect Dis*. 2016 [citado 18 Sept 2020];20(4):389–92. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-86702016000400389&lng=es&nrm=iso](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702016000400389&lng=es&nrm=iso)
42. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, Diepeningen A Van, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp ., *Scedosporium* spp . and others [en línea]. 2014 [citado 18 Sept 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548001/>
43. Abu-Elteen KH, Hamad M. Antifungal Agents for Use in Human Therapy [en línea]. *Fungi Biol Appl*. 2005 [citado 18 Sept 2020];191–217. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/227714172\\_Antifungal\\_Agents\\_for\\_Use\\_in\\_Human\\_Therapy](https://www.researchgate.net/publication/227714172_Antifungal_Agents_for_Use_in_Human_Therapy)
44. Kibbler CC, Barton R, Neil A, Gow R, Howell S, Maccallum DM, et al. Antifungal agents. En: *Oxford Textbook of Medical Mycology*. London: Oxford University Press; 2018; 1–19.
45. Al-Hatmi AMS, Meis JF, de Hoog GS. *Fusarium*: Molecular diversity and intrinsic drug resistance [en línea]. *PLoS Pathog*. 2016 [citado 18 Sept 2020];12(4):1–8. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005464>
46. Taj-Aldeen SJ. *Fusarium* multi-drug resistant pattern [en línea]. *J Fungi*. 2017 [citado 18 Sept 2020];3(2):1–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715927/>
47. Afeltra J, Calmaggi A, Costantini P, Cozzi J, Alessandro D, Dignani M. Microbiologia SA de. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer [en línea]. *Rev Argent Microbiol*. 2014 [citado 18 Sept 2020];46(January):7–144. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/280363703\\_Guias\\_de\\_recomendaciones\\_sobre\\_diagnostico\\_tratamiento\\_y\\_prevenscion\\_de\\_infecciones\\_en\\_pacientes\\_con\\_cancer\\_2013](https://www.researchgate.net/publication/280363703_Guias_de_recomendaciones_sobre_diagnostico_tratamiento_y_prevenscion_de_infecciones_en_pacientes_con_cancer_2013)
48. Sayed HA, Ali AM, Elzembely MM. Can pediatric risk of mortality score (PRISM III) be used effectively in initial evaluation and follow-up of critically ill cancer patients admitted to pediatric oncology intensive care unit (POICU) A prospective study in a tertiary cancer center in Egypt [en línea]. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018 [citado 19 Sept 2020];40(5):382–6. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/29176465>
49. Pravin RR, Tan EEK, Sultana R, Thoon KC, Chan MY, Lee JH, et al. Critical illness epidemiology and mortality risk in pediatric oncology [en línea]. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 [citado 19 Sept 2020];67(6):1–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.28242>
50. Lipay N V., Dmitriev V V., Borisenok MB. Thrombotic complications during cancer

treatment in children [en línea]. *Exp Oncol*. 2007 [citado 19 Sept 2020];29(3):231–5. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/5843259\\_Thrombotic\\_complications\\_during\\_cancer\\_treatment\\_in\\_children](https://www.researchgate.net/publication/5843259_Thrombotic_complications_during_cancer_treatment_in_children)

51. Paganini H, Santolaya P, Alvarez M, Arana M, Arteaga R, Bonilla A. Comunicación especial: diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril [en línea]. *Infectología Pediátrica*. 2011 [citado 19 Sept 2020];28(supl 9):79–111. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182011000400003](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000400003)
52. 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*. [en línea]. 2019 [citado 20 Sept 2020];71(6):1–10. doi: 10.1093/cid/ciz1008
53. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus [en línea]. *Clin Infect Dis*. 2002 [citado 20 Sept 2020];34(1):7–14. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/34/1/7/311753>
54. Vagace JM, Sanz-Rodriguez C, Casado MS, Alonso N, Garcia-Dominguez M, Garcia de la Llana F, et al. Resolution of disseminated fusariosis in a child with acute leukemia treated with combined antifungal therapy: a case report [en línea]. *BMC Infect Dis*. 2007 [citado 20 Sept 2020];7:1–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1878481/>
55. Georgiadou SP, Pongas G, Fitzgerald NE, Lewis RE, Rytting M, Marom EM, et al. Invasive mold infections in pediatric cancer patients reflect heterogeneity in etiology, presentation, and outcome: a 10-year, single-institution, retrospective study [en línea]. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012 [citado 20 Sept 2020];1(2):125–35. Disponible en: <https://experts.umn.edu/en/publications/invasive-mold-infections-in-pediatric-cancer-patients-reflect-het>
56. Bushelman SJ, Callen JP, Roth DN, Cohen LM. Disseminated *Fusarium solani* infection [en línea]. *J Am Acad Dermatol*. 1995 [citado 19 Sept 2020];32(2 PART 2):346–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7829738/>
57. Park AH, Muntz HR, Smith ME, Afify Z, Pysher T, Pavia A. Pediatric invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised children with cancer [en línea]. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2005 [citado 20 Sept 2020];133(3):411–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16143192/>
58. Cooke NS, Feighery C, Armstrong DKB, Walsh M, Dempsey S. Cutaneous *Fusarium solani* infection in childhood acute lymphoblastic leukaemia [en línea]. *Clin Exp Dermatol*. 2009 [citado 20 Sept 2020];34(5):2008–10. Disponible en: <https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20093182524>
59. Hale KA, Shaw PJ, Dalla-Pozza L, MacIntyre CR, Isaacs D, Sorrell TC. Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant: research paper [en línea]. *Br J Haematol*. 2010 [citado 20 Sept 2020];149(2):263–72. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2009.08072.x>

60. Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, Chambers ST, Cheong EY, Gottlieb T, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation [en linea]. *Intern Med J*. 2014 [citado 20 Sept 2020];44(12):1333–49. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imj.12598>
61. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients [en linea]. *Clin Infect Dis*. 2004 [citado 20 Sept 2020];38(9):1237–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15127334/>
62. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and Fusarium infection [en linea]. *Cancer*. 2003 [citado 20 Sept 2020] ;98(2):315–9. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.11510>
63. Al-Hatmi AMS, Curfs-Breuker I, de Hoog GS, Meis JF, Verweij PE. Antifungal susceptibility testing of fusarium: a practical approach [en linea]. *J Fungi*. 2017 [20 Sept 2020];3(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715922/>



## ANEXOS

### Anexo 1. Matriz de literatura utilizados según tipo de artículo y nivel de evidencia.

Tabla 1. Matriz de literatura utilizados según tipo de artículo y nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipos de estudios	Término utilizado	Número de artículos utilizados
----	Todos los artículos	No filtros	590
1 <sup>a</sup>	Revisión sistemática ensayos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (“Children” [DeCS Terms] AND “Cancer” [DeCS Terms] AND “Fusarium spp” [DeCS Terms])</li> </ul>	0
1b	Ensayos clínicos aleatorizados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (“Children” [DeCS Terms] AND “Cancer” [DeCS Terms] AND “Fusarium spp” [DeCS Terms])</li> </ul>	0
2 <sup>a</sup>	Revisión de literatura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (“Children” [DeCS Terms] AND “Cancer” [DeCS Terms] AND “Fusarium spp” [DeCS Terms])</li> </ul>	6
2b	Retrospectivo descriptivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (“Children” [DeCS Terms] AND “Cancer” [DeCS Terms] AND “Fusarium spp” [DeCS Terms])</li> </ul>	6
3	Estudios de cohorte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (“Children” [DeCS Terms] AND “Cancer” [DeCS Terms] AND “Fusarium spp” [DeCS Terms])</li> </ul>	0
4	Serie de casos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (“Children” [DeCS Terms] AND “Cancer” [DeCS Terms] AND “Fusarium spp” [DeCS Terms])</li> </ul>	11
Otro	Revisión bibliográfica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (“Children” [DeCS Terms] AND “Cancer” [DeCS Terms] AND “Fusarium spp” [DeCS Terms])</li> </ul>	11

Fuente: elaboración propia. 2020.

## Anexo 2. Matriz de literatura gris

Tabla 2. Matriz de literatura gris

Tipo de fuente	Tipo de bibliografía	Término utilizado	Localización	Numero de referencias utilizadas
Literatura gris	Revisión bibliográfica	Full text article <ul style="list-style-type: none"> <li>• (“Fungal infection” AND “cáncer” AND “Children”)</li> <li>• (“cáncer” AND “Children” AND “latinamerican countries”)</li> </ul>	Google Scholar, SciElo, BVS, BIREME, Medilne, Pubmed, Hinari	27
Literatura gris	Libro	Capítulo de libro	Biblioteca	3
Literatura gris	Informes	-----	Google Scholar, sciElo, informes de IGSS, MSPAS, OMS	3
Literatura gris	Tesis	-----	Tesme Usac, Tesarios Universitarios	0
Literatura gris	Página de internet	-----	-----	0

Fuente: elaboración propia. 2020.

### Anexo 3. Complicaciones en el paciente oncológico pediátrico según la causa.

Tabla 3. Complicaciones en el paciente oncológico pediátrico según la causa.

CAUSA	COMPLICACIONES
Compresión tumoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compresión de la medula espinal.</li> <li>• Síndrome de vena cava superior</li> <li>• Taponamiento cardiaco / derrame pleural</li> <li>• Síndrome de Hipertensión endocraneana</li> </ul>
Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de lisis tumoral</li> <li>• Hipercalcemia</li> <li>• Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética</li> <li>• Diabetes insípida</li> <li>• Hiperglicemia</li> </ul>
Hematológicas y trombóticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolismo venoso</li> <li>• Hemorragia</li> <li>• Coagulación intravascular diseminada</li> <li>• Hiperleucocitosis</li> </ul>
Por inmunosupresión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febril</li> <li>• Shock séptico</li> <li>• Fiebre sin neutropenia</li> </ul>
Por efectos del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos</li> <li>• Anafilaxia</li> </ul>

Elaboración propia con datos de Banerjee A, Oliver C, Edition P. Haematology and oncological emergencies Revision Notes for the FRCM Intermediate SAQ Paper ( 2 ed .) Haematology and oncological emergencies. 2017;1–16.

**Anexo 4. Clasificación de las complicaciones en el paciente oncológico pediátrico según el sistema afectado.**

**Tabla 4: Clasificación de las complicaciones en el paciente oncológico pediátrico según sistema afectado.**

Sistema	Complicación
NEUROLÓGICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compresión de la medula espinal.</li> <li>• Aumento de la presión intracraneal.</li> <li>• Convulsiones</li> </ul>
METABÓLICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de lisis tumoral</li> <li>• Hipercalcemia</li> <li>• Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética</li> </ul>
CARDIOVASCULARES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de compresión de la vena cava</li> </ul>
HEMATOLÓGICAS Y TROMBÓTICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolismo venoso</li> <li>• Síndrome de hiperviscosidad sanguínea</li> <li>• Coagulación intravascular diseminada</li> <li>• Hiperleucocitosis</li> </ul>
INFECCIOSAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febril</li> <li>• Shock séptico</li> </ul>

Elaboración propia con datos de: Evangelista M, Molina A, Della Corte M, Fraquelli L, Bonifacio P. Urgencias en pacientes oncológicos pediátricos tt - emergency in pediatric cancer patients. arch pediatr urug [internet]. 2016;87(4):359–73.

## Anexo 5. Estudios sobre el pronóstico del paciente oncológico pediátrico.

Tabla 5: estudios sobre el pronóstico del paciente oncológico pediátrico

ESTUDIO	MORTALIDAD	PRINCIPALES CAUSAS	OBSERVACIONES
Antillon et al	20%	Infecciosas en el 81.6%	
Ali A, Sayed H Y Elzembely M	60%	Shock séptico en el 86%	54% hematológicas 78% tumores solidos
Martinez K et al	14%	Neutropenia febril 33%	
Saeed A, Usman S, Fadoo Z, Abbas Q	35%		
Khan, Khan	47.8% bajo peso para la edad 38.9% en peso adecuado para la edad	50% de la mortalidad asociada a sepsis	De las causas infecciosas de mortalidad el 11.4% se asocia a patógenos fúngicos.
Pravin R et al	9%	Sepsis con mortalidad del 31.8%	



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Matriz de literatura utilizada según tipo de artículo y nivel de evidencia-----	46
Tabla 2: Matriz de literatura gris -----	47
Tabla 3: Complicaciones en el paciente oncológico pediátrico-----	48
Tabla 4: Clasificación de las complicaciones según el sistema afectado-----	49
Tabla 5: Estudios sobre pronóstico del paciente oncológico pediátrico-----	50