

Riesgo de mortalidad en infecciones invasoras por *Fusarium* spp en niños con enfermedades hemato-oncológicas: una revisión sistemática de la literatura

Risk of mortality in invasive infections by *Fusarium* spp in children with hemato-oncological diseases: a literature systematic review

María Teresa Rosanova¹, Leticia Rodríguez-Rodríguez² y Roberto Lede³

¹Servicio de Epidemiología e Infectología, Hospital de Pediatría Juan P Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

²Servicio Canario de Salud, Tenerife, España.

³Universidad Abierta Interamericana (UAI), Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses: Ninguno a declarar.

No hubo financiación externa para el desarrollo del trabajo.

Recibido: 24 de abril de 2023 / Aceptado: 26 de julio de 2023

Resumen

Introducción: Los estudios sobre la infección fúngica invasora (IFI) por *Fusarium* spp en pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica, son escasos, correspondiendo en general a series clínicas descriptas en forma retrospectiva, lo que dificulta conocer en profundidad sus características y evolución. **Objetivo:** Analizar la evolución fatal de la IFI causada por *Fusarium* spp en pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica, llevándose a cabo una revisión sistemática. **Material y Métodos:** La búsqueda bibliográfica se realizó con fecha 23 de marzo de 2023, en las principales bases de datos (Medline (a través de PubMed), Embase (a través de Embase-Elsevier), The Cochrane Library (a través de Wiley), Cinahl (a través de EbscoHOST), SCI-EXPANDED y Scielo (a través de la WOS) y Scopus (a través de Scopus-Elsevier) y libre (mediante el motor Google) y revisando las citas de los artículos incluidos. **Resultados:** Se rescataron 1.341 artículos, de los cuales se descartaron 931 por diversas razones. Mediante el análisis de los textos completos, finalmente se incluyeron 11 estudios. Todos los estudios eran de nivel 4 (serie de casos). Se detectó una notoria heterogeneidad ($p < 0,008$) entre los mismos. La mediana de la frecuencia de muerte observada implicó a un tercio de los afectados (Md 33%; Q₁:22,7-Q₄:75). **Conclusiones:** La mortalidad por IFI por *Fusarium* spp fue alta en niños con patología hemato-oncológica, en especial en aquellos con neutropenia profunda y mala respuesta al tratamiento de su enfermedad de base

Palabras clave: *Fusarium* spp; fusariosis; fusariosis diseminada; enfermedad hemato-oncológica; niños.

Abstract

Background: Studies on invasive fungal infection (IFI) by *Fusarium* spp in pediatric patients with hemato-oncological pathology are scarce and limited and a few series of cases described retrospectively, which makes it difficult to fully understand their characteristics and outcome. With the aim of analyzing the fatal evolution of these patients, this systematic review was carried out. **Methods:** The literature search was performed up to March 23, 2023, in the main databases, as Medline (through PubMed), Embase (through Embase-Elsevier), The Cochrane Library (through Wiley), Cinahl (through EbscoHOST), SCI-EXPANDED and Scielo (through WOS) and Scopus (through Scopus-Elsevier) and free (through the Google engine) and reviewing the citations of the included articles. **Results:** 1341 articles were retrieved, of which 931 were discarded for various reasons. By analyzing its full texts, 11 studies were finally included. It was observed that heterogeneity among them was relevant ($p < 0.008$). Median frequency of death involved one third of those affected (Md 33%; Q₁:22,7-Q₄:75). **Conclusions:** Mortality due to IFI due to *Fusarium* spp was high in children with hemato-oncological pathology, especially in those with severe neutropenia and poor response to treatment of their underlying disease.

Keywords: *Fusarium* spp; fusarioses; disseminated fusarioses; hemato-oncological diseases; children.

Correspondencia a:

María Teresa Rosanova
margris2@yahoo.com.ar

Introducción

Fusarium spp es un conjunto (Género) de hongos filamentosos, ubicuos que se distribuyen en el medio ambiente. Su hábitat natural son el suelo, el agua y la materia orgánica en descomposición^{1,2}. Principalmente producen infecciones en individuos con alteraciones inmunológicas como neoplasias, uso de citostáticos, corticosteroides, con diabetes mellitus o infección por virus de la inmunodeficiencia humana, entre otros^{3,4}.

Las especies más frecuentemente aisladas son *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium verticillioides* y *Fusarium proliferatum*³. La puerta de entrada habitual es la vía inhalatoria, pero las infecciones sistémicas debidas a la ingestión, traumatismos o contaminación de heridas no son infrecuentes. En los adultos, se observa que ciertas ocupaciones o estilos de vida pueden exponer a los pacientes a un riesgo potencial de adquisición de estos patógenos ambientales y las heridas también pueden ser la puerta de entrada¹⁻³.

Son considerados hongos emergentes, dado que la fusariosis diseminada han ido en aumento y, en especial, son particularmente frecuentes en pacientes con profunda inmunosupresión o neutropenia prolongada³⁻⁶.

Los fármacos antifúngicos de elección para el tratamiento no tienen una eficacia asegurada, y si el tratamiento debería ser con monoterapia o con la combinación de anti-fúngicos es un tema controvertido y con un bajo nivel de evidencia⁶. En algunos estudios, la tasa de mortalidad a las seis semanas fue similar entre los tratados con voriconazol o anfotericina B como monoterapia e incluso, con la terapia combinada de voriconazol más anfotericina B³⁻⁶.

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) por *Fusarium* spp, tienen una alta morbi-mortalidad, reportándose cifras de entre 70 y 90%, dependiendo del grado de inmunocompromiso⁵⁻⁶. Los únicos factores asociados con mejores resultados fueron la recuperación de la neutropenia y la ausencia de tratamiento con corticosteroides e inmunosupresores concomitantes. La efectividad del tratamiento está muy ligada al grado de inmunosupresión y de la realización del debido desbridamiento quirúrgico en el caso que se requiera^{5,6}.

En pediatría, los estudios sobre IFI por *Fusarium* en pacientes con patología hemato-oncológica, son series de pocos casos, lo que dificulta conocer en profundidad las características de esta infección y su evolución en esa población. De allí, que la pregunta que promueve esta revisión sistemática es conocer cuáles son las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes pediátricos con IFI causada por *Fusarium* spp.

Objetivo

Describir las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes pediátricos con IFI causada por *Fusarium* spp.

Material y Métodos

Para llevar a cabo este estudio se lanzaron diferentes búsquedas en la base de datos internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO desarrollada por el Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York. También se efectuó una búsqueda manual en el metabuscador TripDatabase, con el objetivo de localizar algún informe de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollado por alguna agencia de regulación sanitaria, institución gubernamental o centro de investigación nacional o internacional. Igualmente, se hicieron consultas en internet mediante el motor Google. Una vez finalizada esta comprobación inicial, se diseñaron diferentes estrategias de búsqueda para cada una de las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline (a través de PubMed), Embase (a través de Embase-Elsevier), The Cochrane Library (a través de Wiley), Cinahl (a través de EbscoHOST), SCI-EXPANDED y Scielo (a través de la WOS) y Scopus (a través de Scopus-Elsevier). La estrategia de búsqueda se probó de manera preliminar por una documentalista (LRR), en la base de datos Embase. Estas primeras pruebas fueron revisadas de manera independiente por uno de los autores participantes (MTR). Una vez definida la estrategia definitiva, esta se tradujo a la sintaxis de las otras bases de datos seleccionadas. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: infecciones por *Fusarium* spp con los siguientes filtros: humanos, niños y adolescentes. Se revisaron los artículos publicados en inglés, español o francés publicados hasta el 23 de marzo 2023. Las referencias bibliográficas de los artículos incluidos se revisaron manualmente para identificar estudios relevantes adicionales.

Criterios de elegibilidad de los estudios

Se incluyeron aquellos estudios, que centrados en el paciente, informaran sobre IFI por *Fusarium* spp e incluyeran ≥ 3 individuos y que, además, presentaran como punto final, la evolución clínica de los pacientes en el episodio de IFI. Se excluyeron aquellos estudios que eran revisiones sistemáticas, informes microbiológicos, presentaciones de < 3 casos, si no discernían la evolución entre niños y adultos o no se trataban de IFI.

Dos revisores (MTR y RL) realizaron la extracción de datos y la evaluación cualitativa de los estudios, en forma independiente. En caso de desacuerdo, se discutieron los datos hasta alcanzar consenso.

Se registraron las siguientes variables: edad, género,

comorbilidad, tipo de patología de base, lugar de aislamiento del hongo, tratamiento y evolución (punto final: muerte).

Para definir la IFI por *Fusarium* spp., se aplicó el criterio propuesto por la European Organization for Research and Treatment of Cancer/MycosesStudyGroup (EORTC).⁷ El punto final “muerte”, se definió como la cantidad de muertes causada por haber contraído la IFI ocurrida dentro de los 90 días posteriores al último aislamiento de *Fusarium* sp.

Si bien las revisiones sistemáticas son utilizadas para responder a diferentes preguntas, lo son, preferentemente para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención con respecto a un comparador o un placebo, o son aplicadas para evaluar las consecuencias de la exposición a un factor de riesgo. En este caso, hemos utilizado la técnica de la búsqueda sistemática de la bibliografía para investigar sobre un dato descriptivo (incidencia de muerte). Para ello, se tuvieron presentes las sugerencias metodológicas que plantea el Acuerdo PRISMA. El nivel de confiabilidad de la evidencia se analizó acorde a la escala informada por el CBEM, Oxford, UK^{8,9}.

Análisis estadístico

Se adoptaron medidas descriptivas de posición y dispersión para datos no paramétricos por lo que se informan la mediana (Q_2) y sus valores intercuartílicos (Q_1 y Q_3) de la frecuencia de la muerte reportada por los estudios incluidos. Se agregan los límites del intervalo de confianza de 95% (IC95%) de la frecuencia de muerte. La homogeneidad de la frecuencia informada por los estudios se evaluó mediante la prueba de χ^2 . Se rechazó la hipótesis de nulidad si $p < 0,05$.

Resultados

La búsqueda obtuvo 971 artículos de los que, mediante la lectura del resumen, se descartaron 931: 648 por abordar infecciones por otros hongos o tópicos como tratamiento, profilaxis o diagnóstico microbiológico, no relacionados con el objetivo del estudio; 116 artículos por incluir menos de 3 casos, 148 por evaluar infecciones superficiales de piel o cornea, 16 por tratarse de artículos que incluían niños y adultos y 3 por ser duplicados

Quedaron 40 artículos para reevaluar y mediante la lectura del texto completo, se descartaron otros 32 (eran revisiones o no informaban el punto final de mortalidad). Finalmente, quedaron 11 artículos (ocho más tres que fueron localizados mediante búsqueda manual de la bibliografía de los artículos previamente incluidos).¹⁰⁻²⁰ (Figura 1 flujograma).

La Tabla 1 presenta los detalles destacados de cada estudio incluido. Se observó que existe heterogeneidad

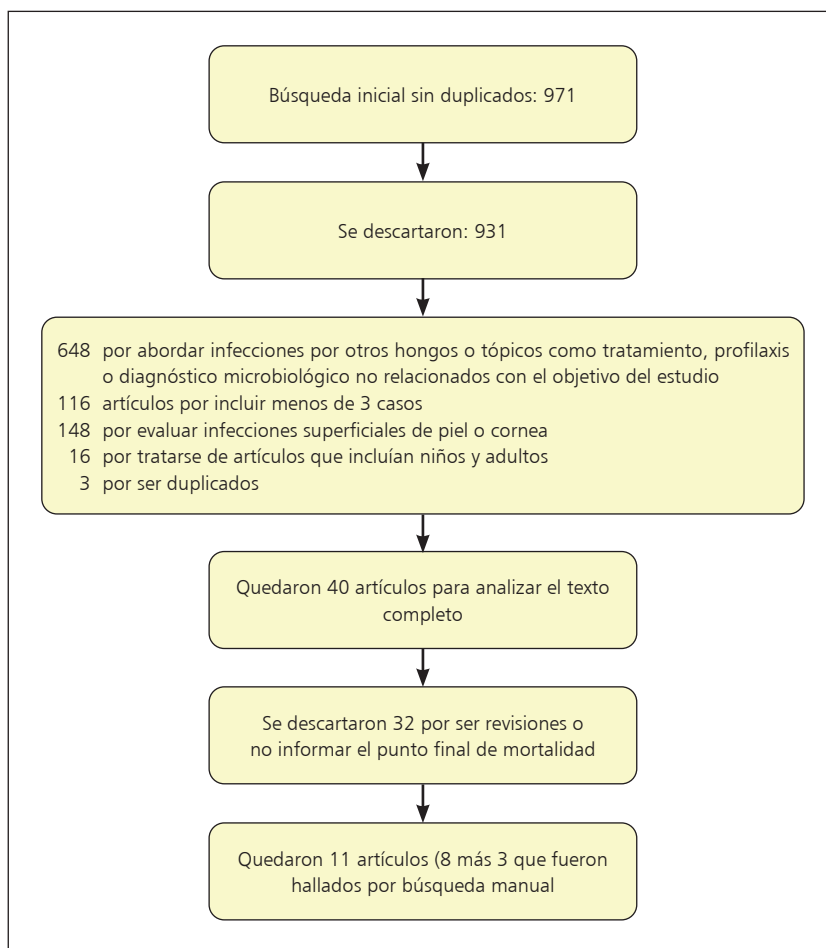


Figura 1. Flujograma de la selección de artículos.

en la evolución de los pacientes (patologías hemato-oncológicas de base diversas) y en los tratamientos aplicados. Destacamos que los estudios que reportan casos de muerte tienen en común que sus pacientes presentaban intenso inmuno-compromiso y mala respuesta a la quimioterapia instaurada.

La Tabla 2, muestra el resultado del análisis estadístico que permite observar que la mediana de la frecuencia de muerte implica a un tercio de los afectados (Md 33%; Q_1 :22,7- Q_4 :75). Los IC95% presentan posiciones que en todos los casos se superponen parcialmente. La existencia de heterogeneidad en la frecuencia de muertos entre los estudios está fuertemente sugerida ($p < 0,008$).

Hay estudios anteriores al advenimiento de los tratamientos hoy recomendados (ej, voriconazol), tales como los de Gamis y cols.¹⁰, que reportan seis pacientes fallecidos sobre ocho y Nucci y cols.¹¹, que comunican el fallecimiento de los tres pacientes presentados. Todos tenían neutropenia profunda. Por su parte, Velasco¹² y

Tabla 1. Publicaciones sobre características clínicas y el pronóstico de la fusariosis diseminada en pacientes pediátricos. (n estudios: 11)

Autor y año (Ref.)	N de episodios	Tipo de enfermedad de base	Localización y/o sitio de aislamiento	Factor de riesgo	Mortalidad
Gamis, 1991 (Ref. 10)	10 en 8 pacientes	7 /10 trasplante alogénico de médula ósea y uno autólogo	Compromiso de piel en 9/10; Hemocultivos positivos en 4/10.	Neutropenia profunda	Seis pacientes (75%)
Nucci, 1992 (Ref. 11)	3 casos (11, 14 y 15 años de edad).	Un niño reinducción de quimioterapia por recaída de LLA, otro con anemia aplásica y otro LMA	Todos con nódulos en la piel y hemocultivos positivos	Neutropenia profunda	3/3 (100%)
Velasco, 1995 (Ref. 12)	4 casos (4, 12, 3 y 4 años de edad)	1 LMA en remisión; en otro neuroblastoma; otro, leucemia linfocítica aguda (LLA) y otra, linfoma no Hodgkin. No neutropénicos	Infección asociada a catéter	Presencia de catéter	Ninguno
Schwartz, 2013 (Ref. 13)	5 casos (3, 9, 8, 1, 15 años)	1 LLA, 4 trasplante de médula ósea	Los 5 casos presentaban compromiso pulmonar y 2/5 cutáneo, cerebral 2/5 y 1/5 hemocultivos positivos	Todos con neutropenia profunda y prolongada	4/5 (75%)
Litvinov, 2015 (Ref. 14)	10 casos (2 de 6 años; 2 de 8 años; 2 de 9 años, 2 de 16 años; uno de 17 y uno de 10 meses)	Todos con LLA o LMA recaída	En todos había compromiso de piel. 9 de los 10 pacientes presentaban compromiso abdominal y un paciente tuvo cultivo positivo en orina.	Todos con neutropenia profunda y prolongada	5/10, (50%)
Hassler, 2017 (Ref. 15)	10 niños con mediana de edad 8,5 años (r: 0-13 años)	Nueve de 10 pacientes presentaban una recaída o leucemia de novo que requirió quimioterapia. En 3, se documentó trasplante alogénico de médula	En 9/10 se observó fiebre y lesiones cutáneas y subcutáneas; en 2 compromiso pulmonar y destrucción del paladar. En 7, los hemocultivos fueron positivos	Todos con neutropenia profunda y prolongada	5/10 (50%)
Carlesse, 2017 (Ref. 16)	7 niños. Edad: 0 a 8 años (2 pacientes de 3 años, 2 pacientes de 2 años, 2 pacientes de 1 año, otro de 8 años y uno de 9 meses)	2 pacientes con trasplantes autólogos de médula; 4 con tumores sólidos y 1 con LLA en remisión. No neutropénicos	Todos con hemocultivos positivos asociado a catéter	Catéter	1/4 (25%)
Volpe Arnoni, 2018 (Ref. 17)	4 niños. Edades: 5, 6, 7 y 11 años	3 LLA y 1 tumor de Wilms	En dos hemocultivos positivos y en otros 2, se aisló en piel	Neutropenia profunda	1/4 (25%)
Bidecci, 2020 (Ref. 18)	7 niños. Edad: desde 2 a 17 años (Mediana 9 años)	Seis de 7 con LMA y uno con LLA	Presentaban compromiso pulmonar 5/7; así como lesiones en piel 5/7 y hemocultivos positivos 4/7	En 5, la enfermedad no estaba controlada o se trataba de una recaída	2/7 (28,5%)
Riojas Hernández, 2021 (Ref. 19)	3 niños (9, 11, 7 años)		En 1, el aislamiento fue en piel; otro presentó aislamiento en piel y hemocultivos positivos y en el tercero se documentó compromiso de piel y bazo	Neutropenia profunda	1/3 (33%)
Benich, 2022 (Ref. 20)	22 niños. Edades: 0-18 años (Media 10,8 años; rango: 0,4-18)	16 pacientes presentaban enfermedad hematológica (8 LLA y 8 LMA), tumores sólidos 2 y 4 enfermedades hematológicas	En 15 pacientes hubo compromiso de piel y 8 tuvieron hemocultivos positivos. En 4, hubo compromiso pulmonar y en 4, compromiso óseo	19 pacientes estaban neutropénicos y 6 en fase refractaria de enfermedad	4/22, (18,18%)

Carlesse¹⁶ reportan pacientes con IFI por *Fusarium* spp asociada a catéter, sin otro foco aparente; ninguno de sus pacientes presentaba neutropenia. En esos estudios no se registraron fallecidos; ambos informan que se procedió a la inmediata extracción de los catéteres e iniciación de tratamiento con anfotericina B y/o voriconazol.

Acorde a lo observado puede decirse que la presentación clínica más frecuente de la IFI ocurrió en el contexto de pacientes con neutropenia profunda en fase de inducción o recaída de la enfermedad de base. Predominó una combinación de lesiones cutáneas dolorosas y fungemia con cultivos positivos, con o sin afectación pulmonar, sinusal ni hepato-esplénica.

Discusión

Las IFI por *Fusarium* spp en pacientes inmunocomprometidos ocurren predominantemente en aquellos con neoplasias hematológicas¹. La IFI por *Fusarium*, es una infección fúngica de difícil tratamiento con una mortalidad global que oscila entre 50 y 80% principalmente debido a malignidad hematológica no controlada y la neutropenia prolongada, entre otros¹⁻³. Se informaron tasas de mortalidad de 60-80% en adultos, pero los datos en los niños son limitados¹⁰⁻²⁰.

Estos conceptos son coincidentes con lo observado en esta revisión ya que en los estudios que reportan mayor mortalidad, se trató de pacientes con mala respuesta al tratamiento de la enfermedad de base y/o con la presencia de neutropenia profunda y prolongada. Los dos estudios¹²⁻¹⁶ en los que la infección solo estuvo asociada a la presencia de catéter, no informan fallecidos. Esta recuperación clínica completa después de retirar el catéter intravascular e iniciar la terapia antifúngica, podría deberse a que no tenían neutropenia en el momento en que desarrollaron IFI por *Fusarium* y a que la enfermedad de base no era de alto riesgo o estaba controlada. La mayoría de los pacientes incluidos en esta revisión padecían neoplasias hematológicas. Además, las referencias halladas inducen a pensar que la presencia de lesiones de piel debe suscitar la sospecha de la presencia de IFI diseminada en el hospedero inmunocomprometido y la toma de cultivos y el tratamiento deberían ser inmediatos. El tipo de diseño de los estudios no permite concluir sobre aspectos referidos a la causalidad.

Fusarium spp es altamente resistente a los fármacos antifúngicos convencionales *in vitro*. Sin embargo, la correlación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) a los antifúngicos con la respuesta clínica no está claramente asociada y su curación parecería relacionarse más con la recuperación inmunológica del paciente^{3,21}.

La progresión de la enfermedad puede ser retardada por la terapia antifúngica intensiva hasta la recuperación

Tabla 2. Mortalidad observada en pacientes pediátricos con fusariosis diseminada (en orden decreciente)

Autor, año (Ref.)	n pacientes	n fallecidos	Frecuencia de muertes % (IC95%)
Nucci, 1992 (Ref. 11)	3	3	100 (29,2 a 100)
Schwartz, 2013 (Ref. 13)	5	4	80 (28,3 a 99,5)
Gamis, 1991 (Ref. 10)	8	6	75 (34,9 a 96,8)
Litvinov 2015 (Ref. 14)	10	5	50 (18,7 a 81,3)
Hassler, 2017 (Ref 15)	10	5	50 (18,7 a 81,3)
Riojas Hernández, 2021 (Ref. 19)	3	1	33(0,8 a 90,5)
Bidecci 2020 (Ref. 18)	7	2	28 (3,7 a 71,0)
Volpe Arnoni, 2018 (Ref. 17)	4	1	25 (0,6 a 80,6)
Benich, 2022 (Ref. 20)	22	4	18,2 (0,02 a 0,34)
Velasco, 1995 (Ref. 12)	4	0	0 (0 a 60,2)
Carlesse, 2017 (Ref. 16)	7	0	0 (0 a 40,9)
Mediana: 33 %; Q ₁ : 18,2 - Q ₄ : 75			
Prueba de homogeneidad: X ² 23,57; gdl 10; p < 0,008.			

adecuada de la inmunidad y del conteo de neutrófilos³⁻¹². Dos de los estudios incluidos¹⁰⁻¹¹ fueron previos a la comercialización de voriconazol que hoy es considerada la terapia de elección. Si es mejor la monoterapia o la combinación del tratamiento antifúngico es aún motivo de controversia y en esta serie fue diversa la indicación de monoterapia o combinación con resultados adversos independientes de la misma. Según los informes, la mayor frecuencia de muerte se evidenció en pacientes con leucemias en recaída y/o con neutropenia prolongada con mala respuesta a la quimioterapia instaurada o con altas dosis de corticoesteroides. Considerar la profilaxis antifúngica en pacientes de riesgo es un pilar a considerar dada la alta mortalidad asociada^{22,23}.

La principal debilidad de esta revisión está dada por el bajo nivel de confiabilidad de la evidencia hallada, ya que todos los estudios son calificables como nivel 4 (son cortas series retrospectivas de casos). Es probable que la rareza de la condición dificulte la realización de otro tipo de estudios, siendo así casi inevitable la heterogeneidad de los pacientes y de los tratamientos aplicados. Esto podría explicar la variabilidad en la cantidad de muertes, aunque destacamos que la mediana de esa variable, es elevada.

Como fortaleza señalamos que se trata de una síntesis sistemática de la evidencia publicada, lo que permite obtener una visión más apropiada de la magnitud del riesgo de muerte que impone esta infección.

Este no es un tema cerrado, sino que se pretende que esta publicación sirva de estímulo para mantener

actualizada la información sobre el curso y tratamiento de esta infección, ayudando de esta manera a que el médico asistencial cuente cada vez con mejor información para apoyar su toma de decisiones, en beneficio de esos pacientes y que redunda en una menor morbilidad.

Referencias bibliográficas

- 1.- Guarro J. Fusariosis. A complex infection caused by a high diversity of fungal species refractory to treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 1491-500. doi: 10.1007/s10096-013-1924-7.
- 2.- Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 (4): 695-704. doi: 10.1128/CMR.00014-07.
- 3.- Pemán J, Salavert M. Enfermedad fúngica invasora por *Scedosporium*, *Fusarium* y *Mucor*/ Invasive fungal disease due to *Scedosporium*, *Fusarium* and mucorales. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31(2): 242-8. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-enfermedad-fungica-invasora-por-scedosporium-S113014061400045X>.
- 4.- Rossato L, Carlesse F, Nobrega de Almeida J Jr, Kontoyiannis D P, Colombo A L. How different is invasive fusariosis in pediatric patients than in adults? A systematic review. *Curr Opin Infect Dis* 2021; 34: 619-26. doi: 10.1097/QCO.0000000000000776.
- 5.- Nucci M, Anaissie E J, Queiroz-Telles F, Martins C A. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003; 98: 315-9. doi: 10.1002/encr.11510.
- 6.- Nucci M, Marr K A, Vehreschild M J, de Souza C A. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 580-5. doi: 10.1111/1469-0691.12409.
- 7.- Hoenigl M, Strenger V, Buzina W, Valentini T, European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG). Host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 2029-33. doi: 10.1093/jac/dks155.
- 8.- Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2010; 135: 507-11. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
- 9.- Phillips B, Ball Chris, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Level of evidence. Disponible en www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009.
- 10.- Gamis A S, Gudnason T, Giebink G S, Ramsay N K. Disseminated infection with *Fusarium* in recipients of bone marrow transplants. *Rev Infect Dis*. 1991;13: 1077-88. doi: 10.1093/clinids/13.6.1077.
- 11.- Nucci M, Spector N, Lucena S, Bacha P C. Three cases of infection with *Fusarium* species in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11: 1160-2. doi: 10.1007/BF01961136.
- 12.- Velasco E, Martins C A, Nucci M. Successful treatment of catheter-related fusarial infection in immunocompromised children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14: 697-9. doi: 10.1007/BF01690877.
- 13.- Schwartz K L, Sheffield H, Richardson S E, Sung L, Morris S K. Invasive fusariosis: a single pediatric center 15-year experience. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013; 4: 163-70. doi: 10.1093/jpids/pit080.
- 14.- Litvinov N, Silva M T N, Van der Heijden I M, Graça M G, Oliveira L M, Fu L, et al. An outbreak of invasive fusariosis in a children's cancer hospital. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 268. e1-268.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2014.09.004.
- 15.- Hassler A, Lieb A, Seidel D, Cesaro S, Greil J, Klimko N, et al. Disseminated fusariosis in immunocompromised children- analysis of recent cases identified in the global fungiscope registry. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 230-1. doi: 10.1097/INF.0000000000001396.
- 16.- Carlesse F, Amaral A C, Gonçalves S S, Xafranski H, Lee M L M, Zecchin V, et al. Outbreak of *Fusarium oxysporum* infections in children with cancer: an experience with 7 episodes of catheter-related fungemia. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017; 6: 93. doi: 10.1186/s13756-017-0247-3.
- 17.- Volpe Armoni M, Paula C R, Auler M E, Simões C C N, Nakano S, Walderez Szeszs M, et al. Infections caused by *Fusarium* species in pediatric cancer patients and review of published literature. *Mycopathologia* 2018; 83: 941-9. doi: 10.1007/s11046-018-0257-6.
- 18.- Biddeci G, Donà D, Geranio G, Spadini S, Petris M G, Pillon M, et al. Systemic fusariosis: a rare complication in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6: 212. doi: 10.3390/jof6040212.
- 19.- Riojas-Hernández M P, Cisneros Saldaña D, Vaquera Aparicio D N, Castillo Bejarano J I, Mascareñas de Los Santos A H, Villanueva-Lozano H, et al. Disseminated fusariosis in immunocompromised children: a case series and review of literature. *J Chemother* 2021; 10: 1-9. doi: 10.1080/1120009X.2020.1867946.
- 20.- Benish M, Elitzur S, Arad-Cohen N, Barg A A. Invasive fusariosis in pediatric hematology/oncology and stem cell transplant patients: a report from the Israeli Society of Pediatric Hematology-Oncology. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8: 387. doi: 10.3390/jof8040387.
- 21.- Dallé da Rosa P, Ramirez-Castrillón M, Borges R, Aquino V, Meneghelo Fuentesria A, Zubaran Goldani L. Epidemiological aspects and characterization of the resistance profile of *Fusarium* spp. in patients with invasive fusariosis. *J Med Microbiol*. 2019; 68: 1489-96. doi: 10.1099/jmm.0.001059.
- 22.- Varon A G, Nouer S A, Barreiros G, Trope B M, Akiti T, Nucci M. Antimold prophylaxis may reduce the risk of invasive fusariosis in hematologic patients with superficial skin lesions with positive culture for *Fusarium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 7290-4. doi: 10.1128/AAC.00636-16.
- 23.- Lehrnbecher T, Fisher B T, Phillips B, Beauchemin M. Clinical practice guideline for systemic antifungal prophylaxis in pediatric patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 3205-16. doi: 10.1200/JCO.20.00158.