

ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Cuervo-Maldonado SI, Álvarez-Rodríguez JC, Cubides CL, Barrera JC, Montañez-Abril JD, Vergara-Vela EP, et al. Fusariosis en pacientes con cáncer— Informe de casos y revisión de la literatura. *Biomédica*. 2023;43 (Supl.).

Recibido: 17-03-23

Aceptado: 07-06-23

Publicación en línea: 07-06-23

Fusariosis en pacientes con cáncer– Informe de casos y revisión de la literatura

Fusariosis y cáncer

Fusariosis in cancer patients - Case report and literature review

Sonia Isabel Cuervo-Maldonado ^{1,2,3}, José Camilo Álvarez-Rodríguez ^{2,3}, Cristian Leonardo Cubides ^{2,3}, Juan Camilo Barrera ^{2,3}, Juan Diego Montañez-Abril ^{1,3}, Erika Paola Vergara-Vela ¹, Carlos Humberto Saavedra-Trujillo ^{1,4}, María José López Mora ^{3,5}, Gloria Elena Mora-Figueroa ⁵, Adriana Celis-Ramírez ⁶, Rose Mary Jaramillo-Calle ², Rafael Parra-Medina ⁷

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

³ GREICAH Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Grupo de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

⁵ Grupo de Infectología, Clínica de Marly, Bogotá, D.C., Colombia

⁶ Grupo de Investigación Celular y Molecular de Microorganismos Patógenos (CeMoP), Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

⁷ Grupo de Investigación Patología Oncológica INC, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Correspondencia.

Sonia Isabel Cuervo-Maldonado, Cra. 30 No. 45-03, edificio 471, oficina 510,
Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: 057-1-3165000 ext 15012

sicuevom@unal.edu.co; scuervo@cancer.gov.co

Contribución de los autores:

Sonia Isabel Cuervo-Maldonado: concepción del trabajo de investigación y del informe de casos, diseño, redacción, revisión crítica y aprobación final de la versión para publicar.

José Camilo Álvarez-Rodríguez: revisión crítica y redacción.

Cristian Leonardo Cubides: búsqueda de la información, elaboración de las figuras y redacción.

Juan Camilo Barrera: revisión de la información clínica de las lesiones en piel y redacción.

Juan Diego Montañez-Abril: búsqueda de las referencias bibliográficas y redacción.

Erika Paola Vergara-Vela, Carlos Humberto Saavedra-Trujillo, María José López Mora y Gloria Elena Mora-Figueroa: búsqueda de casos y redacción.

Adriana Celis-Ramírez y Rose Mary Jaramillo-Calle: estudio en el laboratorio de muestras de pacientes, recolección de datos y redacción.

Rafael Parra-Medina: estudio histopatológico de lesiones de piel y redacción.

Todos los autores declaramos que hemos participado en la concepción, diseño y redacción del manuscrito.

La fusariosis es una micosis oportunista producida por *Fusarium* spp, su presentación clínica depende del estado inmunológico del hospedero, especialmente, en aquellos con enfermedades hematooncológicas, cuyas manifestaciones varían desde localizadas hasta infección fúngica invasora (IFI). El cultivo de piel o sangre, permite orientar el tratamiento antifúngico combinado con anfotericina B y voriconazol. Se presentan 13 casos de pacientes con cáncer que desarrollaron fusariosis diseminada y su desenlace, en un periodo de once años, y la revisión de la literatura. En esta serie de casos la mortalidad fue 61,5 % (8/13), pese al uso del antifúngico; 11 (84,6%) tenían malignidad hematológica y 2 (15,4%) neoplasia sólida, el factor de riesgo más importante fue la neutropenia profunda; el compromiso de piel y los hemocultivos positivos permitieron guiar el tratamiento combinado, en la mayoría de los casos. La neutropenia febril persistente asociada a lesiones cutáneas, onicomicosis, nódulos o masas pulmonares permiten sospechar IFI por *Fusarium*. El objetivo de la presentación de esta serie de casos es recordar a los médicos que atienden pacientes oncológicos con neutropenia febril profunda y persistente, el diagnóstico de fusariosis.

Palabras clave: *Fusarium*; fungemia; anfotericina B; voriconazol; espectrometría de masa por láser de matriz asistida de ionización desorción.

The *Fusariosis* is an opportunistic mycosis produced by *Fusarium* spp. Its clinical presentation depends on the immunological status of the host, especially in those with hemato-oncological diseases, whose manifestations vary from localized to invasive fungal infection (IFI). The skin or blood culture, allows to guide combined antifungal treatment with amphotericin B and voriconazole. Thirteen cases of patients with cancer who developed disseminated fusariosis and their outcomes, in a period of eleven years, and a review of the literature are presented.

In this series of cases, mortality was 61,5% (8/13), despite the use of the antifungal; 11 (84,6%) had hematological malignancy (HM) and 2 (15,4%) solid neoplasia, the most important risk factor was profound neutropenia, skin involvement and positive blood cultures allowed to guide the combined treatment, in most cases.

Persistent febrile neutropenia associated with skin lesions, onychomycosis, nodules, or lung masses lead to suspicion of *Fusarium* IFI. The objective of the presentation of this series of cases is to remind doctors who care of oncological patients with deep and persistent febrile neutropenia, the diagnosis of fusariosis.

Key words: *Fusarium*; fungemia; amphotericin B; voriconazole; spectrometry, mass, matrix-assisted laser desorption-ionization.

Fusarium es un hongo ubicuo en la naturaleza, filamentoso, hialino y septado que hace parte de las hialohifomicosis y produce enfermedad en plantas, animales y en el hombre. La infección puede ser localizada o diseminada (infección fúngica invasora -IFI-), forma predominante en pacientes con compromiso de la inmunidad natural, como es el caso de las malignidades hematológicas (MH), leucemias agudas (LA), trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y trasplante de órgano sólido (TOS), en quienes la mortalidad alcanza el 45%. En este grupo de pacientes la neutropenia grave menor de 100 células / μ L, con duración mayor a siete días, altas dosis de corticoides y la linfopenia se han identificado como factores de riesgo para su presentación. La IFI se ha informado en Colombia esporádicamente como reporte de caso, sin que a la fecha y en conocimiento de los autores se disponga de una revisión sistemática o del informe de serie de casos que permita identificar sus particularidades. Esta serie de casos presenta las características epidemiológicas, clínicas, diagnóstico y tratamiento en pacientes con cáncer en nuestro medio para orientar, en los médicos que tratan este grupo de pacientes, sobre la búsqueda activa de la IFI por *Fusarium*.

Descripción de los casos clínicos

De la base de datos recolectados de un estudio de investigación, fungemia en pacientes con neoplasias hematológicas entre 2012-2019, en instituciones de Bogotá, código C19010300-473 y con la información del sistema de vigilancia activa institucional desde 2020 en adelante y en un periodo de tiempo que abarca desde 2012 hasta 2022, once años, se identificaron 13 pacientes con cáncer y diagnóstico de fusariosis. El estudio de investigación fue aprobado por los comités

de ética de las instituciones participantes y debido a las características del estudio retrospectivo no se necesitó de consentimiento informado.

Las características demográficas, clínicas, micológicas, tratamiento y desenlace se presentan en el cuadro 1; 6(46,2%) eran mujeres, la mediana de edad fue 41 años; 11(84,6%) tenían diagnóstico de MH, entre las cuales 8(61,5%) con leucemia aguda y 3(23,1%) con linfoma; sólo 2(15,4%) tenían cáncer sólido, 1(7,7%) con tumor germinal no seminomatoso con antecedente de TPH autólogo y 1(7,7%) con sarcoma fusocelular retroperitoneal de alto grado; 12(92,3%) estaban en tratamiento activo del cáncer con quimioterapia previo al diagnóstico de fusariosis y cuatro (30,8%) estaban en diferentes tiempos posterior al TPH; la mediana del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) fue de 20 cel/ μ L al momento del diagnóstico de la fusariosis, a excepción del paciente con sarcoma fusocelular retroperitoneal en quien el RAN fue de 15.322 cel/ μ L. Dentro de las características clínicas para realizar el diagnóstico de fusariosis 7(53,8%) presentan compromiso en piel, con lesiones tipo mácula, pápula o nódulos eritematosos de distribución aleatoria, uno de los pacientes presentó compromiso oftálmico (endoftalmitis) (figura 1A-1F). La prueba de galactomanano sérico se realizó en 5/13(38,5%) y sólo en uno (7,7%) el valor del galactomanano fue de 1,3 ng/mL al momento del diagnóstico de fusariosis.

En 12(92,3%) la identificación de *Fusarium* se hizo en hemocultivos (figura 2A) y en 6 (46,1%) de hemocultivos y piel; en 6(46,1%) se documentó coinfección bacteriana, dos con *Corynebacterium*, uno con *Actinomyces*, otro con *Enterococcus faecium* y 2(15,4%) con *Enterobacterales*. En 3(23%) se realizó biopsia de piel (figura 3A y 3B), los hallazgos de la biopsia muestran piel revestida

por epidermis de espesor usual, dermis con mínimo infiltrado inflamatorio mononuclear sin atipia, sin otros hallazgos relevantes con la tinción de rutina de hematoxilina eosina. Las coloraciones de PAS y GOMORI resaltaron escasas estructuras micóticas en forma de hifas ramificadas en luces vasculares. Los hallazgos histopatológicos favorecen la infección por *Fusarium* como primera posibilidad. En cuatro aislamientos (30,8%), mediante la Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción (MALDI-TOF) (Figuras 4), se identificó la especie; 3(23,1%) corresponden a *Fusarium solani* y 1(7,7 %) a *F. oxysporum*, y, los nueve restantes (69,2%) se clasificaron como *Fusarium* spp. En 9(69,2%) el tratamiento antifúngico fue combinado, predominante con anfotericina B + voriconazol; 3(23%) recibió monoterapia con voriconazol y 1 (7,7%) no alcanzó a recibir tratamiento porque el diagnóstico fue post mortem. Finalmente, sólo en 5(38,5%) pacientes la sobrevida superó los 28 días.

Epidemiología

La fusariosis invasiva es una enfermedad infrecuente (1) que afecta niños y adultos (2). Está asociada a MH en 87% de los casos (1), aunque es un hongo ubicuo en la naturaleza, la prevalencia de la infección invasiva es bastante baja estimada entre 0,06 – 0,13% de los pacientes con MH (3); y, también se ha asociado a trasplante de órgano sólido con incidencia de 5.97 casos/1.000 trasplantes de órgano sólido.(2) En el MD Anderson Cancer Center, entre 1.998 y 2.009, se encontraron 44 casos de fusariosis invasiva de los cuales el 84% se presentaron en leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos, y el 16% en leucemias crónicas y linfomas (4); 48% de los pacientes recibieron TPH y 52%

dosis altas de esteroides en los 30 días anteriores al diagnóstico (4), datos similares a los encontrados en esta serie de casos.

La prevalencia de Fusariosis en pacientes con TPH y LMA en Estado Unidos y Europa es menor del 1%, mientras que en Sudamérica es de 5% en TPH (5); la especie varía por región, por ejemplo *Fusarium fujikuroi* SC es predominante en Europa (6), mientras que *Fusarium solani* SC es común en Brasil (7), en Colombia a la fecha no se dispone de información al respecto, los casos clínicos descritos se informan como *Fusarium* spp (8) y solo en un caso se identificó la especie *F. verticilloides* (9).

Etiología y factores de riesgo

Las especies de *Fusarium* son mohos ubicuos (4), filamentosos, septados, que se bifurcan en ángulo agudo, comunes en el suelo (10) y el agua (2). El género *Fusarium*, está comprendido por un total de 78 especies y 10 complejos de especies. Los complejos más frecuentes que causan infección en humanos, son *F. solani* CS, *F. oxysporum* CS, *F. incarnatum-equiseti* CS, *F. chlamydosporum* CS, *F. tricinctum* CS, *F. dimerum* CS y *Fusarium fujikuroi* CS (6,11).

Las especies de *Fusarium* spp causantes de infecciones invasivas y diseminadas en humanos son especies del complejo *Fusarium solani* (50% de casos notificados)(3,8), complejo *Fusarium oxysporum* (20%) y *Fusarium verticillioides* que forma parte del complejo FFSC (responsable del 20% de las infecciones).

Para la serie de casos que se presenta en un periodo de once años, tiempo durante el cual las instituciones participantes dispusieron de MALDI-TOF, en los últimos cuatro años de la observación, sólo se pudo identificar la especie en cuatro

casos, siendo las especies *F. solani* y *F. oxysporum* (figura 4) las más frecuentes causantes de IFI, hallazgo semejante a lo descrito en la literatura.

Las especies de *Fusarium* poseen varios factores de virulencia, como la producción de micotoxinas capaces de suprimir la inmunidad humoral y celular, para causar descomposición de los tejidos y también para producir proteasas y colagenasas (12).

Otros factores de riesgo reportados en la literatura evidencian la presencia de neutropenia profunda y prolongada, mucho más frecuente en pacientes con MH o en quienes se encuentran recibiendo esquemas de quimioterapia altamente aplasante. En pacientes con LMA, el consumo de cigarrillo 4/7 (57,1%); en pacientes receptores de trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos el uso de globulina antitimocítica en esquema de acondicionamiento se asoció con una p clínicamente significativa (<0.001) y la hiperglucemia que requiere el inicio de terapia con insulina también tuvo una fuerte asociación con el desarrollo de Fusariosis invasiva. La presencia de enfermedad injerto contra hospedero grado III o IV, también se asoció con mayor riesgo de IFI por *Fusarium* en el periodo postrasplante temprano (13).

Patogénesis

El hongo ingresa principalmente a través de las vías respiratorias, pero también puede hacerlo a través del tracto gastrointestinal, de la piel o mediante dispositivos como catéteres venosos centrales (10). Cuando la vía de ingreso es pulmonar, los conidios se transforman en hifas, dando origen a la infección invasiva (10).

Cuando la puerta de entrada es cutánea, suele iniciar como paroniquia, onicomicosis o celulitis, desde donde se extiende por vía hematógena a sitios

distantes de la piel y a las vísceras, ocasionado infección invasiva (10), que se caracteriza por tropismo del hongo a los vasos sanguíneos, lo que lleva a isquemia e infarto de los tejidos afectados (10). El defecto de la inmunidad innata es un requisito importante para que se desarrolle la enfermedad invasora, ya que las hifas son destruidas en condiciones normales por los macrófagos y los neutrófilos (14), mediante mecanismos citotóxicos oxidativos (10), es así como el 82% de los pacientes presenta neutropenia (neutrófilos absolutos <1.000 células/mm³), de los cuales 61% tienen menos de 100 células/mm³ (4). La mediana de duración de la neutropenia antes del diagnóstico de fusariosis es de 15 días, sin embargo, el rango va desde 0 hasta 71 días (4). Otro fenómeno que resalta la importancia de la neutropenia en la patogénesis de la enfermedad, es la relación entre la respuesta al tratamiento y la función de los granulocitos (10). Los linfocitos T también cumplen un papel en la infección por *Fusarium*, como queda evidenciado en los casos de fusariosis de inmunosuprimidos no neutropénicos (14), de hecho, Campo y cols. encontraron linfopenia en el 93% de sus pacientes, siendo más prevalente que la neutropenia(4). Aun así, la incidencia de fusariosis en pacientes con VIH es baja, excepto cuando hay enfermedad neoplásica asociada (10). El factor de riesgo más frecuente identificado en esta serie de casos fue el tener MH y neutropenia profunda, con RAN menor de 100/μL; la puerta de entrada del hongo se pudo inferir en los pacientes que presentaron onicomycosis y en aquel en el que se identificó del dispositivo vascular; en ninguno de los pacientes se confirmó compromiso pulmonar o de otros órganos diferentes a la piel y el torrente sanguíneo.

Fusarium también puede causar infecciones en inmunocompetentes, pero en esos casos se presentan cuadros clínicos limitados a un órgano o sistema, como onicomycosis, queratitis o artritis (10). En pacientes inmunosuprimidos, las infecciones localizadas progresan rápidamente a infección invasiva diseminada (10).

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por *Fusarium* tienen un espectro amplio de presentación (2) con manifestaciones que dependen del estado inmune del hospedero y de las distintas vías de entrada: respiratoria, gastrointestinal, traumatismos en la piel (dispositivos vasculares) (15). Puede producir infecciones localizadas y diseminadas (2). Las infecciones localizadas pueden corresponder a queratitis micóticas, otomicosis, onicomycosis y celulitis, aunque se han reportado incluso eumicetomas (2,15,16). Las lesiones cutáneas, en la enfermedad diseminada, se presentan en 73% de los pacientes (17); y se caracterizan porque son pápulas o nódulos eritematosos, dolorosos, que evolucionan rápidamente a lesiones con necrosis central que asemeja lesiones en diana debido a la angioinvasión y se pueden localizar en cara, tronco o extremidades (2,4,18), lesiones que tienen como diagnóstico diferencial otras infecciones micóticas como *Candida*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*. Otras manifestaciones cutáneas de la enfermedad diseminadas son las vesículas, presentes en 3% de los casos, o ampollas hemorrágicas (19) y los abscesos, presentes en 7% de los casos (4). Las lesiones como el ectima se debe a trombosis e infarto causada por la angioinvasión de hifas de *Fusarium*, las lesiones aparecen rápidamente dentro de uno a 5 días, en varias etapas de evolución. En la figura 1 se muestran las diferentes manifestaciones clínicas en

piel, que algunos de los pacientes de esta serie presentaron, y que por sus características semiológicas, nódulos subcutáneos, pápulas con centro necrótico, la distribución generalizada, sin compromiso de mucosas y el hallazgo de onicomycosis en uno de los pacientes (figura 1C) fueron la clave para considerar la sospecha de IFI por *Fusarium*.

El compromiso pulmonar puede corresponder a casos limitados o fungomas, o puede manifestarse con consolidaciones, infiltrados intersticiales, nódulos, cavitaciones y de manera infrecuente, hemorragia alveolar difusa (2,8). Otra forma de compromiso respiratorio es la sinusitis crónica (2,8). En ninguno de los pacientes de la serie se confirmó compromiso pulmonar.

La infección diseminada es la forma clínica más frecuente y se define como la afección de diversos órganos o sistemas, dentro de los que se destacan el sistema respiratorio y la piel, que se ve afectada en 68% de los casos (4), sin embargo, también puede afectar las articulaciones, huesos, peritoneo, globos oculares y el sistema nervioso central (1). La fiebre es un rasgo típico de esta forma de la enfermedad (15). La fungemia es un rasgo distintivo (más frecuente que en la candidiasis) y refleja una forma crítica de la enfermedad (1,2), y en la gran mayoría de los casos se presenta cinco días después de la aparición de las lesiones en piel (20); en los casos aquí presentados los hemocultivos fueron positivos en más del 90%. La infección diseminada por *Fusarium* spp. es extremadamente rara en pacientes con trasplante de órgano sólido y con VIH, lo que sugiere que en este grupo de pacientes los neutrófilos y los linfocitos T son claves para delimitar la infección y explica porque la infección es localizada.

Fusarium spp, también produce infección pulmonar en receptores de TPH y trasplante hepático (21,22). Esta infección ocasionalmente se describe en inmunocompetentes, como es el caso de siete inmunocompetentes que presentan fungemia por *F. verticilloides* debido a la exposición a esporas durante las actividades de construcción en un hospital (23). El compromiso pulmonar por *Fusarium* spp, también se presenta en pacientes trasplantados, especialmente en quienes la principal entrada del moho es por vía aérea (12).

Las infecciones oculares como queratitis, endoftalmitis tanto en inmunocompetentes como en inmunodeprimidos, se han reportado en usuarios de lentes de contacto por el uso de una solución específica tópica contaminada con *Fusarium* (24). Uno de los pacientes de la serie presentó compromiso ocular por endoftalmitis aguda unilateral no asociada al uso de lentes de contacto (Fig 1D).

Las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) en la infección diseminada por *Fusarium* incluyen meningoencefalitis y abscesos cerebrales, pero estos son relativamente raros en comparación con los otros síntomas clínicos (11). La fusariosis del SNC es relativamente rara, en comparación con la afectación de otros órganos como la piel, la rinosinusal y pulmonar, y cuando se presenta se atribuye a diseminación hematológica (11). En esta serie no se documentó compromiso de SNC.

Diagnóstico diferencial

Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes de la fusariosis es la infección invasora por otros hongos filamentosos, especialmente *Aspergillus*. Para diferenciarla de la fusariosis hay varias herramientas clínicas; como mostró Nucci y cols(17) la fiebre es más frecuente en la fusariosis (96,2% vs. 63,9%, $p = 0,003$),

al igual que las lesiones cutáneas y la fungemia, siendo ésta un rasgo exclusivo de la fusariosis (17); hallazgos semejantes se demuestran en esta serie. Por otro lado, la neumonía (88,9% vs. 50%, $p = 0,001$) y la sinusitis (63,9% vs. 38,5%, $p = 0,048$) son más comunes en la aspergilosis(17). Cuando hay compromiso pulmonar, es más común ver el signo de halo en la aspergilosis (62,5% vs. 23,1%, $p = 0,02$)(17).

Cuando hay afectación cutánea el principal diagnóstico diferencial es el ectima (8,10). Incluso, algunos autores han propuesto al *Fusarium* como parte de una lista de patógenos, que han sido implicados como agentes etiológicos de algunos casos de ectima (25).

Diagnóstico

El diagnóstico de Fusariosis requiere correlacionar elementos de la clínica, la histología, la microbiología, e incluso la epidemiología de la institución. Aunque el diagnóstico definitivo es la identificación del hongo(8), esto no siempre se consigue. En estos casos, los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas pueden orientar el diagnóstico. Las guías de la sociedad europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas (ESCMID) y la confederación europea de micología médica (ECMM), recomiendan fuertemente que dentro de los estudios para fusariosis se realice: microscopía directa, cultivos, estudio de patología y tomografía computarizada de tórax (26).

El diagnóstico de infección por *Fusarium* requiere el cultivo de tejido para una identificación precisa, como se ejemplifica en esta serie, en la que el aislamiento se hizo con mayor frecuencia en hemocultivos (12/13) y en piel (6/13). Las especies de *Fusarium* aparecen como hifas hialinas septadas con ramificación en

ángulo agudo en tinción de plata metenammina. La apariencia de los macroconidios en forma de canoa o de plátano en la tinción de azul lactofenol (figura 2B) es una característica patognomónica de *Fusarium* spp.

Cultivo

Una característica de la fusariosis, que la diferencia de las aspergilosis, son los hemocultivos (14). Los hemocultivos son positivos en hasta el 60% (Fig 2A) de los pacientes con fusariosis diseminada, en contraste con aspergilosis y la mayoría de las otras infecciones invasivas por mohos en las cuales rara vez son positivos (2,8). Los cultivos de piel también son útiles y pueden llevar a un diagnóstico temprano, debido a que las lesiones cutáneas suelen preceder a los hemocultivos positivos en cinco días (8). *Fusarium* tiene un crecimiento rápido, de 3 a 7 días (2,15), en medios como agar papa o Sabouraud dextrosa o sacarosa, entre otros. La temperatura ideal de incubación es de 25 a 28 °C y no debe utilizarse cicloheximida (15), las colonias son blanco-vellosas (figura 2C), con pigmentos que varían según la especie y en la microscopía se observan hifas delgadas y septadas con microconidios y macroconidios fusiformes, cuyas características cambian dependiendo de la especie (2).

Histología

El estudio de patología muestra hifas hialinas, septadas, que son indistinguibles de *Aspergillus* u otros agentes patológicos de hialohifomicosis (2). También se observa invasión vascular y trombosis (15). En la histología la presencia de angioinvasión por *Fusarium* proporciona evidencia definitiva de enfermedad invasiva (11), hallazgos que se muestran en el caso dos (Fig 3B), y aunque la descripción histológica y las coloraciones de PAS y GOMORI muestran el

compromiso angioinvasivo y las estructuras micóticas; es necesario correlacionar con hallazgos clínicos y paraclínicos incluyendo estudios microbiológicos para una clasificación definitiva.

Otros estudios

Dentro de las herramientas diagnósticas que permiten configurar el diagnóstico de Infección fúngica invasora se cuenta con las pruebas de reacción antígeno-anticuerpo en suero como el galactomanano y el 1,3 β D-glucano. En la literatura usualmente se describe que las infecciones por *Fusarium*, son positivas para 1,3 β D-glucano (aunque con la dificultad de no ser específica y presentar prueba positiva en infecciones por otros hongos como *Candida*, *Aspergillus*, *Trichosporon*). En revisiones recientes sobre la positividad de estas pruebas en infecciones por *Fusarium*, la positividad del 1,3 β D-glucano y del galactomano fue de 36% y 9%, respectivamente (1). El galactomanano hace parte de la pared de muchas especies de hongos que pueden causar enfermedad en el ser humano, es más frecuente encontrarlo en infecciones invasivas por *Aspergillus*, sin embargo, hay evidencia que puede también encontrarse en patologías causadas por hongos como *Penicillium*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Histoplasma capsulatum* (8); por lo que, algunos autores han encontrado que no hay diferencias estadísticamente significativas en la prueba de galactomanano entre fusariosis y aspergilosis (positividad de 73,3% vs. 88,6%, $p = 0,18$)(14). Otras pruebas que han sido reportadas son la PCR y la hibridación in situ, esta última con valor predictivo positivo del 100%(15). En esta serie, en el paciente 13 el valor del galactomanano sérico al momento del diagnóstico de la fusariosis fue de 1,3 ng/mL.

Imágenes diagnósticas

Como el compromiso primario por *Fusarium* se presenta usualmente por vía inhalada o por pérdida de la barrera cutánea, es usual su presentación como cuadros de neumonía, sinusitis, catéteres endovenosos y traumas abiertos. De la misma manera, su presentación más común es como nódulos o masas (únicas o múltiples), con compromiso aleatorio en tomografía de tórax. Los hallazgos en la tomografía pueden ser, 29% enfermedad de espacio aéreo único y unilateral, mientras en 24% enfermedad de espacio aéreo múltiple y bilateral, 15% lesiones nodulares y 9% lesiones cavitarias (4), mientras que la presencia de nódulos con “signo del halo” solo se reporta en 20% de los casos (27).

Tratamiento

El tratamiento agresivo temprano es crítico, dada la rápida progresión de la infección y las altas tasas de mortalidad, hasta 50-80% en caso de fungemia (3).

El tratamiento de la fusariosis implica una combinación de estrategias, la terapia antifúngica, el desbridamiento quirúrgico y el retiro de dispositivos vasculares cuando es necesario y la recuperación de la neutropenia (3).

La susceptibilidad *in vitro* de *Fusarium* spp a las equinocandinas varía entre especies (28-30). Varios estudios (31-33) encontraron que tres equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) fueron inactivas en 10 cepas de *Fusarium* spp con CIM 8 mg/L (31). *F. solani*, en particular, es intrínsecamente resistente a las equinocandinas, por lo que su uso no está recomendado en IFI por *Fusarium*.

La anfotericina B se considera el tratamiento de primera opción para la fusariosis invasiva, aunque las CIM entre 1 y 4 mg/L son generalmente sugestivas de resistencia.

Una encuesta epidemiológica reciente sobre infecciones invasivas por *Fusarium* spp en Europa, demuestra que los azoles (posaconazol, voriconazol e itraconazol) presentan CIM más bajas contra cepas de *Fusarium verticillioides*, mientras que 14 aislamientos de *F. solani* fueron resistentes a los tres azoles probados (26).

El CLSI propone valores de corte epidemiológicos (VCE) de los antifúngicos disponibles para el tratamiento de los complejos de *Fusarium* spp más frecuentemente aislados, pero no para todas las especies (3), y no pueden predecir la respuesta clínica al tratamiento.

El tratamiento de la fusariosis invasiva es un reto por algunas razones. *Fusarium* spp es uno de los hongos más resistentes a los medicamentos. Además, la susceptibilidad antifúngica tiende a variar entre las diferentes especies de *Fusarium*; *F. solani* suele ser más resistente a agentes antifúngicos en comparación con las otras especies. De otra parte, dado que no hay estudios controlados, el tratamiento no está bien establecido. La recomendación, para esta IFI, es la combinación de anfotericina B lipídica y voriconazol, sin embargo, la efectividad de esta combinación se desconoce porque la información sobre este aspecto de la enfermedad es limitada. Hay algunos informes de casos aislados sobre el resultado exitoso con la combinación de anfotericina B y voriconazol por al menos 12 semanas y hasta la recuperación inmunológica (34). La terapia antifúngica combinada es bien tolerada con toxicidad menor y teóricamente puede tener beneficios estabilizando la infección y previniendo la progresión fatal (35). En

una serie de casos de 26 pacientes y en la revisión simultánea de 97 casos reportados en la literatura desde el año 2000 (23). Se encuentra que algunos recibieron monoterapia con anfotericina o voriconazol y en otros se utilizaron terapias combinadas; al comparar las frecuencias de mortalidad en los pacientes incluidos en la serie con monoterapia (66%) versus terapias combinadas (0%) y en los casos registrados de la revisión de la literatura (31% en terapia combinada versus 10% en monoterapia) se puede inferir no inferioridad de la monoterapia al compararse con la combinación de antifúngicos; no obstante, los pacientes en los que se utilizó más de un fármaco se encontraban más críticamente enfermos, a la fecha no se dispone de estudios clínicos que apoyen esta observación. La dosis recomendada de voriconazol en adultos, es de 6 mg/kg endovenoso cada 12 horas como dosis de carga y después una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas (26). La dosis recomendada de anfotericina B liposomal es 5-10 mg/kg/día (15). Algunos autores recomiendan adicionar factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos, a dosis de 5 µg/kg/día, como adyuvante en pacientes neutropénicos (15,26).

La sinergia entre Terbinafina y antifúngicos azoles ha sido demostrada en estudios in vitro, sin embargo, se requieren más datos al respecto(1). El posaconazol ha sido propuesto como terapia de rescate para quienes no respondan al tratamiento convencional o presentan intolerancia a la anfotericina B (36).

El tratamiento quirúrgico asociado al uso de antifúngicos puede ser necesario y se ha descrito en informes de caso, como tratamiento agresivo, exitoso y como la mejor oportunidad de sobrevivir, cuando la fusariosis involucra órganos como el pulmón, el hueso y en el caso del compromiso neurológico hay riesgo de

herniación (37-39). En todo caso, en las MH, la recuperación de la neutropenia es fundamental para el control de la IFI, debido a que disminuye la mortalidad.

En pacientes no neutropénicos, cuya única manifestación sea la fungemia asociada al catéter venoso, suele ser suficiente con retirar el dispositivo (14). En esta serie, en un paciente se retiró el dispositivo vascular central por ser el foco de la IFI y se acompañó con tratamiento antifúngico combinado. Por las dificultades en la identificación de la especie de *Fusarium*, por la necesidad de un inicio precoz de terapia antifúngica en el contexto de pacientes con neoplasias hematológicas y la presencia de neutropenia profunda y prolongada, consideramos que el inicio de terapia combinada con Voriconazol + Anfotericina B, es una opción razonable mientras se documenta la especie de *Fusarium* (40-42).

Prevención

La prevención de la enfermedad diseminada es un aspecto importante del tratamiento, por el hecho de que el tracto sinopulmonar es la puerta de entrada más frecuente, aunque puede ser a través de la infección periungueal y de los tejidos blandos, se deben implementar procedimientos de limpieza ambiental para reducir la posibilidad de infección por moho en pacientes inmunocomprometidos y en particular en aquellos con una neutropenia profunda (12).

Como la piel y las uñas son fuentes de la infección diseminada, es conveniente hacer un adecuado examen dermatológico antes de someter un paciente a inmunosupresión, e instruir para que evite la manipulación inapropiada de las uñas (8).

Pronóstico

Stempel y cols. encontraron que la probabilidad de supervivencia a seis semanas es del 66,7% y a 12 semanas es de 53,3% (1). El pronóstico depende del estado inmune del hospedero (4,33). Los pacientes neutropénicos suelen tener un curso rápido y letal (4); la sobrevivencia de los pacientes con neutropenia persistente es de alrededor del 4% a pesar de un tratamiento agresivo (43); de ahí que la recuperación de la neutropenia es un factor protector para sobrevivencia, OR de 0.12 (p 0.006) (4,7). Otro factor protector es el compromiso exclusivo de la piel y los tejidos blandos (4). Por otro lado, son variables relacionadas con mortalidad la hipoalbuminemia, la presencia de fungemia, el desarrollo de la IFI en la UCI ó requerir tratamiento en UCI después del diagnóstico de la IFI (4). La mortalidad en esta serie fue mayor de 60% a pesar de recibir tratamiento antifúngico combinado.

Conclusión

En el paciente con cáncer y en especial en los pacientes con MH se debe sospechar la IFI cuando a pesar del tratamiento antimicrobiano de amplio espectro persiste la NF, hay compromiso de piel por la presencia de lesiones polimorfas, de distribución generalizada y/o de lesiones periungueales como en el caso de la paroniquia muy característico con el compromiso del grueso artejo; en estos pacientes se indica el cultivo de sangre y de biopsia de piel como herramientas diagnósticas para confirmar el diagnóstico de Fusariosis lo más pronto posible. Ante la sospecha diagnóstica, es importante iniciar el tratamiento antifúngico basado en el conocimiento epidemiológico de los patrones de susceptibilidad. Teniendo en cuenta que *F. solani* es la especie más frecuentemente identificada y que presenta resistencia a todos los azoles, se recomienda terapia antifúngica

combinada con anfotericina B liposomal y voriconazol. La recuperación de la neutropenia es definitiva para el control de la IFI por *Fusarium* ya que puede disminuir la mortalidad.

Financiación

Este estudio no contó con financiación para su realización.

Declaración de conflictos de interés

María José López Mora es conferencista de Pfizer y del grupo Biotoscana, recibe patrocinio para asistir a congresos de Pfizer, Biotoscana y MSD. Los demás autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. **Stempel JM, Hammond SP, Sutton DA, Weiser LM, Marty FM.** Invasive fusariosis in the voriconazole era: Single-Center 13-Year Experience. *Open forum Infect Dis.* 2015;2:1–5. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv099>
2. **Bonifaz-Trujillo A.** Hialohifomicosis y otras micosis poco frecuentes. En Serrano H, editor. *Micología Médica Básica.* 4ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2012. p. 440-60.
3. **Verbeke V, Bourgeois T, Lodewyck T, Van Praet J, Lagrou K, Reynders M, et al.** Successful outcome of disseminated *Fusarium musae* fungemia with skin localization treated with liposomal amphotericin B and voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. *Mycopathologia.* 2020;185:1085-9. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00499-w>
4. **Campo M, Lewis RE, Kontoyiannis DP.** Invasive fusariosis in patients with hematologic malignancies at a cancer center: 1998-2009. *J Infect.* 2010;60:331–7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.01.010>

5. **Kontoyiannis D, Marr K, Park B, Alexander B, Anaissie E, Walsh T, et al.** Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091-1100. <https://doi.org/10.3410/f.2555970.2208073>
6. **Tortorano AM, Prigitano A, Esposito MC, Arsic Arsenijevic V, Kolarovic J, Ivanovic D, et al.** European Confederation of Medical Mycology (ECMM) epidemiological survey on invasive infections due to *Fusarium* species in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:1623–30. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2111-1>
7. **Herkert PF, Al-Hatmi AMS, de-Oliveira GL, Muro MD, Pinheiro RL, Nucci M, et al.** Molecular characterization and antifungal susceptibility of clinical *Fusarium* species from Brazil. *Front Microbiol.* 2019;10:737. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00737>
8. **Vélez JD, Fernández L, Cadavid D, Herrera S, Vallejo S.** Fusariosis diseminada con hemoptisis masiva en un paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Infectio.* 2012;16:104–7. [https://doi.org/10.1016/s0123-9392\(12\)70034-6](https://doi.org/10.1016/s0123-9392(12)70034-6)
9. **Lobatón-Ramírez J, Coronado-Negrete A, Ramírez-Barranco R, Rocha-Reyes E, Pinto-Angarita JC, Borré-Naranjo D.** Fusariosis diseminada por *Fusarium verticillioides* en un paciente con leucemia mieloide aguda. *Rev Cienc Biomed.* 2016;7:316-22. <https://doi.org/10.32997/rcb-2016-2862>
10. **Hernández-Cruz C, Núñez-Quintana A, Rodríguez-Fraga Y, Carnot-Uria J, Muñoz-Perurena J, Pérez-Román G, et al.** Sepsis sistémica por

Fusarium solani en pacientes con leucemias agudas. Reporte de dos casos.
Rev Hematol Mex. 2011;12:287-92.

11. **Garcia RR, Min Z, Narasimhan S, Bhanot N.** *Fusarium* brain abscess: case report and literature review. *Mycoses*. 2014;58:22-6.
<https://doi.org/10.1111/myc.12271>
12. **Delia M, Monno R, Giannelli G, Stabile-Ianora AA, Dalfino L, Pastore D, et al.** Fusariosis in a patient with acute myeloid leukemia: a case report and review of the literature. *Mycopathologia*. 2016;181:457-63.
<https://doi.org/10.1007/s11046-016-9987-5>
13. **Garnica M, Oliveira-da-Cunha M, Portugal R, Maiolino A, Colombo AL, Nucci M.** Risk factors for invasive fusariosis in patients with acute myeloid leukemia and in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2015;60:875-80. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu947>
14. **Nucci M, Anaissie E.** *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695–704. <https://doi.org/10.1128/cmr.00014-07>
15. **Arenas R.** Hialohifomicosis y contaminantes de laboratorio. En de-León J, editor. *Micología Médica ilustrada*. 5ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2014. p. 345-64.
16. **Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Meis JF, de-Hoog GS, Ahmed SA.** *Fusarium* species causing eumycetoma: Report of two cases and comprehensive review of the literature. *Mycoses*. 2017;60:204–12.
<https://doi.org/10.1111/myc.12590>
17. **Nucci F, Nouér SA, Capone D, Nucci M.** Invasive mould disease in haematologic patients: comparison between fusariosis and aspergillosis.

Clin Microbiol Infect. 2018;24:1105.e1-1105.e4.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.05.006>

18. **Olivares R, Alfaro J, Díaz MC, Thompson L.** Fusariosis diseminada por *Fusarium oxysporum* en un paciente adulto con leucemia mieloide aguda y neutropenia severa febril. Rev Chil Infectología. 2005;22:356–60.
<https://doi.org/10.4067/s0716-10182005000600009>
19. **West EK, Mehta M, Patel V, Chamberland R.** Skin lesion in a patient after hematopoietic stem cell transplant. Transpl Infect Dis. 2017;19:e12753.
<https://doi.org/10.1111/tid.12753>
20. **Ersal T, Al-Hatmi ASM, Dalyan-Cilo B, Curfs-Breuker I, Meis JF, Özkalemkaş F, et al.** Fatal disseminated infection with *Fusarium petroliphilum*. Mycopathologia. 2014;179:119–24.
<https://doi.org/10.1007/s11046-014-9813-x>
21. **Avelino-Silva VI, Ramos JF, Leal FE, Testagrossa L, Novis YS.** Disseminated *Fusarium* infection in autologous stem cell transplant recipient. Braz J Infect Dis. 2015;19:90–3.
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.08.009>
22. **Sganga G, Bianco G, Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Agnes S.** Fungal infections after liver transplantation: incidence and outcome. Transplant Proc. 2014;46:2314–8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.07.056>
23. **Georgiadou SP, Velegraki A, Arabatzis M, Neonakis I, Chatzipanagiotou S, Dalekos GN, et al.** Cluster of *Fusarium verticillioides* bloodstream infections among immunocompetent patients in an internal

- medicine department after reconstruction works in Larissa, Central Greece.
J Hosp Infect. 2014;86:267-71. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.01.011>
24. **Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, Wannemuehler KA, Noble-Wang J, Rao CY, et al.** Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. JAMA. 2006;296:953–63.
<https://doi.org/10.1001/jama.296.8.953>
25. **Weiel J, Zhang C, Smith J, Wang W, DuPont J, Lian F.** Clinicopathologic Aspects of Ecthyma Gangrenosum in Pediatric Patients a Case Series and Review of the Literature. J Clin Anat Pathol. 2013;1:1–5.
<https://doi.org/10.17303/jcap.2013.101>
26. **Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, Van-Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al.** ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* and others. Clin Microbiol Infect. 2014;20:27–46.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12465>
27. **Marom EM, Holmes AM, Bruzzi JF, Truong MT, O'Sullivan PJ, Kontoyiannis DP.** Imaging of pulmonary fusariosis in patients with hematologic malignancies. AJR Am J Roentgenol. 2008;190:1605-9.
<https://doi.org/10.2214/AJR.07.3278>
28. **Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH.** In vitro susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:327–30.
<https://doi.org/10.1128/aac.45.1.327-330.2001>

29. **Aperis G, Alivannis P.** Posaconazole: a new antifungal weapon. *Rev Recent Clin Trials.* 2011;6:204–19. <https://doi.org/10.2174/157488711796575595>
30. **Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC.** Echinocandin antifungal drusi fungal infections: a comparison. *Drugs.* 2011;71:11–41. <https://doi.org/10.2165/11585270-000000000-00000>
31. **Martos AI, Romero A, González MT, Gonzáles A, Serrano C, Castro C, et al.** Evaluation of the E-test method for susceptibility testing of *Aspergillus spp.* and *Fusarium spp.* to three echinocandins. *Med Mycol.* 2010;48:858–61. <https://doi.org/10.3109/13693781003586943>
32. **Drogari-Apiranthitou M, Mantopoulou FD, Skiada A, Kanioura L, Grammatikou M, Vrioni G, et al.** In vitro antifungal susceptibility of filamentous fungi causing rare infections: synergy testing of amphotericin B, posaconazole and anidulafungin in pairs. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1937–40. <https://doi.org/10.1093/jac/dks137>
33. **Iqbal NJ, Boey A, Park BJ, Brandt ME.** Determination of in vitro susceptibility of ocular *Fusarium spp.* isolates from keratitis cases and comparison of Clinical and Laboratory Standards Institute M38-A2 and E test methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62:348–50. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.07.003>
34. **Stanzani M, Vianelli N, Bandini G, Paolini S, Arpinati M, Bonifazi F, et al.** Successful treatment disseminated Fusariosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the combination of voriconazole and liposomal amphotericin B. *J Infect.* 2006;53:E243–6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.02.011>

35. **Rojas R, Molina JR, Jarque I, Montes C, Serrano J, Sanz J, et al.**
Outcome of antifungal combination therapy for invasive mold infections in hematological patients is independent of the chosen combination. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012;4:e2012011.
<https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.011>
36. **Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren-de-Hoog G, Verweij PE, Meis JF.** Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51:326–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017>
37. **Lupinetti FM, Giller RH, Trigg MR.** Operative treatment of *Fusarium* fungal infection of the lung. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:991-2.
[https://doi.org/10.1016/0003-4975\(90\)90885-a](https://doi.org/10.1016/0003-4975(90)90885-a)
38. **Strom TO, Burmeister RA, Rothenberg GM, Priesand SJ.** Treatment of *Fusarium* osteomyelitis in a diabetic foot ulcer complicated by antineoplastic chemotherapy. *Wounds.* 2022;34:e37–e41.
<https://doi.org/10.25270/wnds/2022.e37e41>
39. **Vadhan JD, Alyssa JM, Shogan JC, Singh V, Carrillo M.** Fast and Fusariosis: a systematic review and case report of a rapidly fatal central nervous system infection. *J Emerg Crit Care Med.* 2022;6:24.
<https://doi.org/10.21037/jeccm-21-125>
40. **Guzman-Cottrill JA, Zheng X, Chadwick EG.** *Fusarium solani* endocarditis successfully treated with liposomal amphotericin B and voriconazole. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1059-61.
<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000143649.90952.41>
41. **Durand-Joly I, Alfandari S, Benchikh Z, Rodrigue M, Espinel-Ingroff A,**

- Catteau B, et al.** Successful outcome of disseminated *Fusarium* infection with skin localization treated with voriconazole and amphotericin B-lipid complex in a patient with acute leukemia. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4898-900. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.10.4898-4900.2003>
42. **Ho DY, Lee JD, Rosso F, Montoya JG.** Treating disseminated fusariosis: amphotericin B, voriconazole or both?. *Mycoses.* 2007;50:227-31. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01346.x>
43. **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. *Cancer.* 2003;98:315–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.11510>

Cuadro 1. Descripción casos clínicos pacientes con Infección por *Fusarium*

	Edad	Sexo	Neoplasia	Estado del cáncer	Esquema de quimioterapia	Recuento absoluto de neutrófilos	Especie	Cultivo	Coinfección	Profilaxis antifúngica	Tratamiento	Galactomano	Desenlace
1	53+	M	LMA	Progresión	7+3	10	<i>Fusarium spp</i>	Piel y sangre (Hemocultivo positivo a los 3 días, 5 horas y 4 minutos de incubación)	<i>Corynebacterium striatum</i>	Posaconazol (Previo al ingreso y durante 26 días intrahospitalarios)	Anf B liposomal (16 días) + VCZ (6 días). Al egreso con VCZ	0.062	Viva
2	27++	H	Linfoma/leucemia linfoblástica aguda	Recaída	HyperCVAD	0	<i>Fusarium solani</i>	Piel y sangre (Hemocultivos 2/2 positivos a las 44,15 horas y a las 32,14 horas de incubación)	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Fluconazol (Al inicio de la quimioterapia)	Anf B (14 días) + VCZ (10 días)	No	Fallece
3	21	H	LLA PreB	Refractaria	GRAALL	20	<i>Fusarium spp</i>	Piel y sangre	<i>Enterococcus faecium</i>		Anf B liposomal +VCZ	0.051	Fallece
4	25	H	Tumor germinal no seminomatoso	Progresión	Postrasplante progenitores hematopoyéticos	30	<i>Fusarium spp</i>	Piel y sangre	<i>E coli</i>		Anf B liposomal +VCZ	No	Fallece

					autólogo, pre-injerto (día+8)								
5	33	M	Linfoma Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular	Post trasplante pre injerto (día +14)	TPH alogénico	30	<i>Fusarium oxysporu m</i>	Sangre a través de catéter y periférico (Hemocultivo s positivos a las 49,4 horas y a las 85,21 horas respectivame nte)	No documentad as	Fluconazol (Al inicio de la quimioterap ia)	Anf B liposomal (18 días) +VCZ (32 días). Al egreso con VCZ	0.068	Viva
6	54	H	LMA	Tercera recaída	Postrasplant e progenitores hematopoyét icos alogénico haploidéntico , pre-injerto (día+19)	1	<i>Fusarium spp</i>	Piel y sangre	No documentad as		Anf B liposomal +VCZ	No	Fallece
7	49*	H	Linfoma NK extranodal	Recaída	TPH alogénico en recaída - GDP	0	<i>Fusarium solani</i>	Sangre y SPN (Hemocultivo positivo a los 71.25 horas)	<i>Klebsiella pneumoniae KPC</i>	Voriconazol 100 mg/cada 12 horas (Previo al ingreso y durante la quimioterap ia)	Anf B (8 días) +VCZ (8 días a dosis de 200 mg/12 horas)	No	Fallece

8	17	H	LLA PreB	Refractaria	ALL-R3	50	<i>Fusarium spp</i>	Piel y sangre	No documentada		Anf B +VCZ	0.053	Fallece
9	41	M	LMA (M3)	Recaída	7+3	20	<i>Fusarium spp</i>	Piel y sangre	<i>Actinomyces</i>		VCZ	No	Fallece
10	64	M	Sarcoma fusocelular de alto grado retroperitoneal	Progresión	Ninguno	15322	<i>Fusarium solani</i>	Sangre (Hemocultivo positivo a las 78,16 horas)	No documentadas		Ninguno (Diagnóstico post mortem)	No	Fallece
11	49	H	LLA	Progresión	Hyper CVAD	30	<i>Fusarium spp</i>	Orina (Sin reporte de tiempo de positividad)	No documentadas		VCZ (7 días intrahospitalario)	No	Vivo
12	44	M	LLA PreB	Progresión	IDA FLAG	20	<i>Fusarium spp</i>	Sangre (Hemocultivos positivos a los 84,3 horas y a las 96,89 horas)	No documentadas	Fluconazol (Previo al inicio de la quimioterapia)	Anf B (24 días) + VCZ (27 días)	No	Viva
13	19	M	LLA PreB	Recaída	IDA FLAG	18	<i>Fusarium spp</i>	Sangre (Hemocultivos positivos a los 101,45 horas y a las 90,40 horas)	No documentadas	Fluconazol (Previo al inicio de la quimioterapia)	VCZ (34 días)	1.3	Vivo

+ Pacientes a quienes se les realizó biopsia de piel ++ Descripción de la biopsia de piel correspondiente a la figura

Convenciones: LMA: Leucemia mieloide aguda. LLA: Leucemia linfoblástica aguda. TPH: Trasplante precursores hematopoyéticos. SPN: Senos paranasales. Anf B: Anfotericina B. VCZ: Voriconazol



Figura 1. Hallazgos clínicos de los pacientes con manifestaciones cutáneas/oftálmicas por *Fusarium* spp. **A.** Lesiones nodulares eritematosas, algunas en fase costrosa con compromiso en miembros inferiores (Caso No. 8). **B.** Lesiones pápulo-nodulares diseminadas en cabeza, tronco y extremidades (Caso No. 2). **C.** Paroniquia primer artejo pie izquierdo (Caso No. 4). **D.** Endoftalmitis aguda unilateral (Caso No. 6) **E.** Máculas, pápulas y placas eritematosas en toda

la región abdominal con distribución aleatoria, algunas con costra necrótica central

F. Lesión nodular eritematosa hombro izquierdo (Caso No. 4).

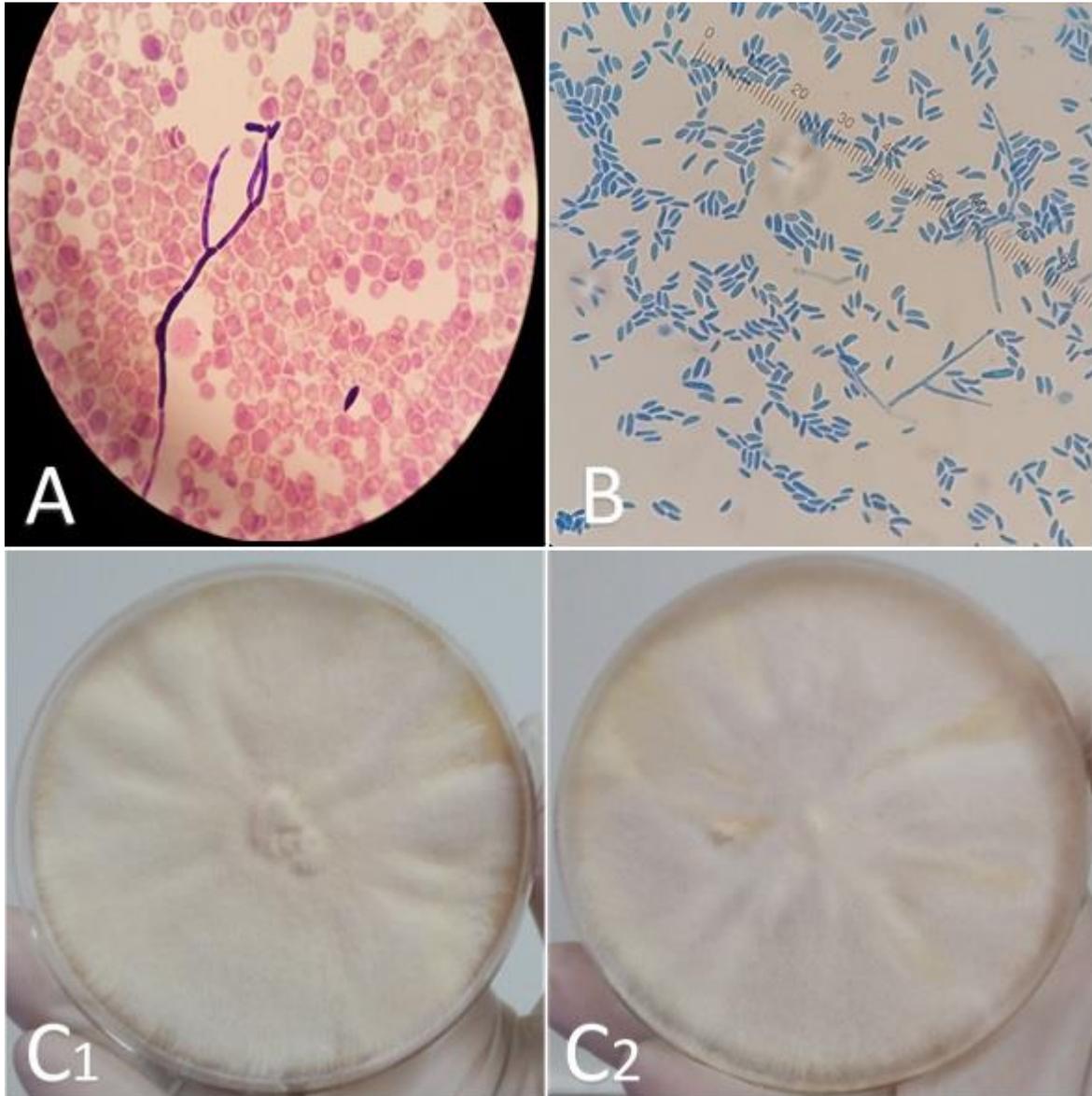


Figura 2. Diagnóstico micológico: **A.** Coloración Gram 100x, hemocultivo, se observa hifa septada y macroconidas en forma de banana. **B.** Directo de cultivo, coloración azul de lactofenol 40x. Macroconidias de *Fusarium* spp. en

hemocultivo. **C.** Apariencia de las colonias en Agar Sabouraud (Anverso). **C1.**

Cultivo de *Fusarium solani*. **C2.** Cultivo de *Fusarium oxysporum*

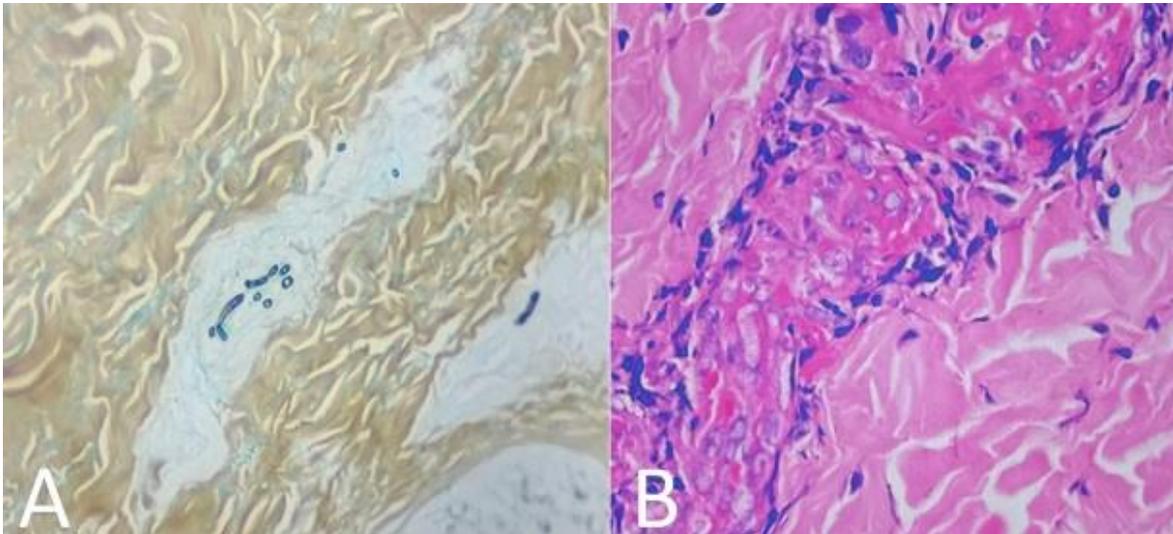


Figura 3. Hallazgos histopatológicos en biopsia de piel: **A.** Coloración GOMORI:

Se resalta la presencia de escasas estructuras micóticas en formas de hifas ramificadas en luces vasculares. Los hallazgos histopatológicos favorecen la infección por *Fusarium* como primera posibilidad. **B.** Coloración Hematoxilina – eosina: Los hallazgos en biopsia muestran piel revestida por epidermis de espesor usual; dermis con mínimo infiltrado inflamatorio mononuclear sin atipia sin otros hallazgos relevantes.

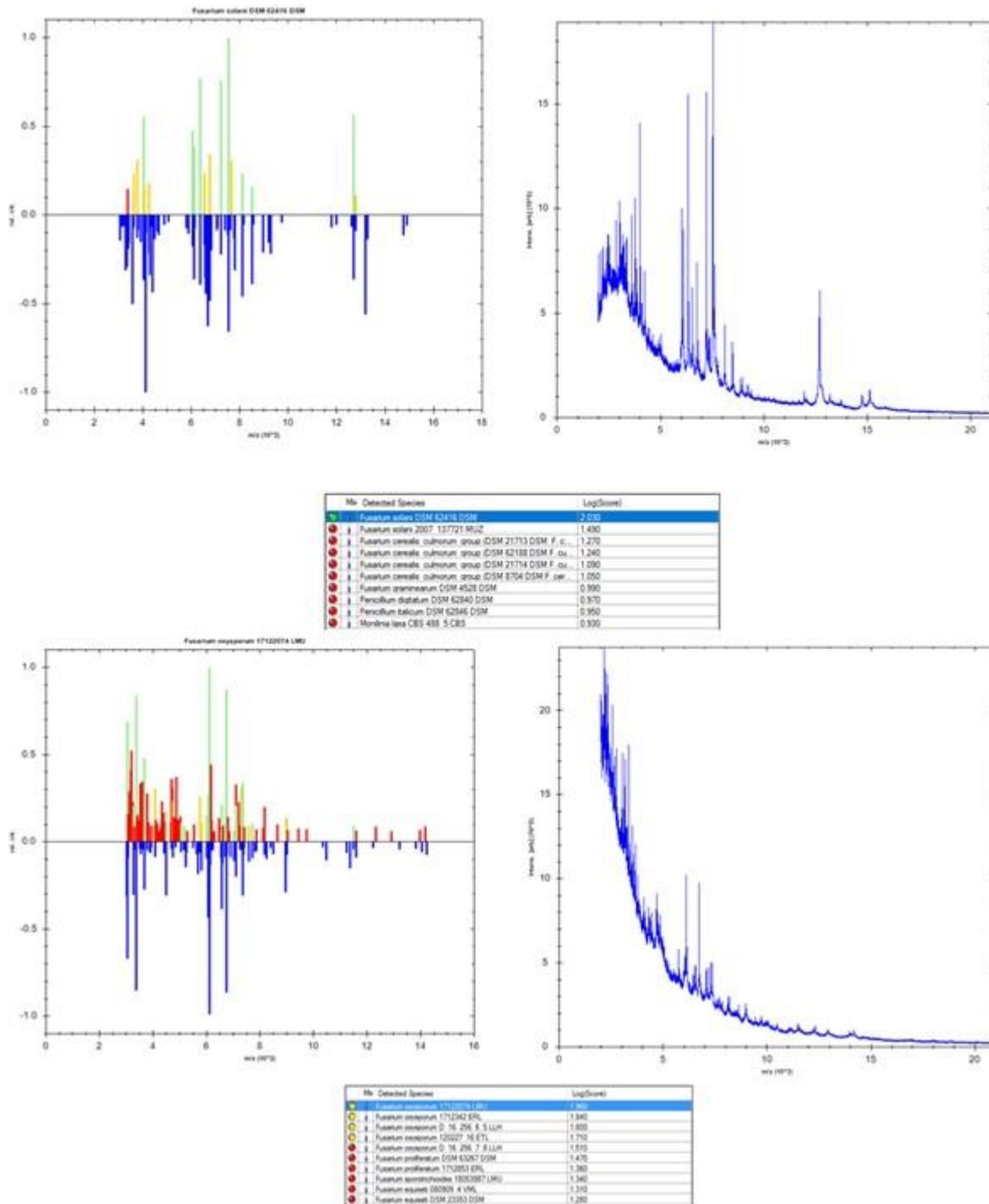


Figura 4. Arriba. Detección de la especie de *Fusarium solani*, mediante espectrometría de masas (MALDI - TOF). **Abajo.** Detección de la especie de *Fusarium oxysporum*, mediante espectrometría de masas (MALDI - TOF).