

Infecciones fúngicas invasoras en niños con cáncer y portadores de aplasia medular severa en nueve hospitales de la red PINDA, Chile. 2016-2020

Invasive fungal infections in children with cancer and severe aplastic anemia in nine hospitals from PINDA Network, Chile. 2016-2020

Valentina Gutiérrez^{1,2,3}, Verónica Contardo^{1,4,12}, Verónica de la Maza^{5,12}, Ximena Claverie^{1,2}, Carmen Salgado^{1,7}, Marcela Zubieta^{1,7}, Beatriz Silva^{1,5}, Juan P. Torres^{1,5,12}, Claudia Greppi^{1,4}, Marcela Venegas^{1,8}, Daniela Martínez^{1,8}, Ana M. Álvarez^{1,6}, Yenis Labraña^{1,6}, Paulina Díaz^{1,9}, Karen Ducasse^{1,9}, Tamara Inostroza^{1,10}, Marcela Córdova^{1,11} y María E. Santolaya^{1,5,12}.

¹Comité de Enfermedades Infecciosas, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA).

²Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

³Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, Santiago, Chile.

⁵Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

⁶Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

⁷Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

⁸Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

⁹Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

¹⁰Hospital Regional de Antofagasta, Chile.

¹¹Hospital Regional de Talca, Chile

¹²Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

No hay conflictos de interés que declarar.

Financiamiento: FONDECYT 1161662, FONDECYT 1200964.

Recibido: 6 de febrero de 2023 / Aceptado: 29 de mayo de 2023

Resumen

Introducción: La infección fúngica invasora (IFI) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos pediátricos y portadores de aplasia medular (AM) severa. **Objetivo:** Describir la epidemiología de la IFI desde el año 2016 al 2020 en niños con cáncer y AM para evaluar la necesidad de profilaxis antifúngica. **Métodos:** Estudio retrospectivo, multicéntrico, en pacientes pediátricos con cáncer y AM severa. Se incluyeron IFI probables y probadas. **Resultados:** Se diagnosticaron 57 casos de IFI, mediana de edad 9 años, 70% probadas y 30% probables. Hubo 42% de infecciones por levaduras y 56% por hongos filamentosos. Los sitios de infección más frecuentes fueron pulmón 38%, sangre 36% y rinosinusal 21%. La frecuencia global fue 5,4%; de ellas 21% en AM severa, 10% en leucemia mieloide aguda (LMA), 6,9% en recaída de LMA, 5,4% en recaída de leucemia linfática aguda (LLA), 3,8% en LLA. Las infecciones por hongos filamentosos predominaron en LMA, recaída de LMA y AM severa. La mortalidad en pacientes con IFI fue de 11%.

Abstract

Background: Invasive fungal infections (IFIs) are an important cause of morbidity and mortality in pediatric oncology patients and severe aplastic anemia (SAA). **Aim:** To describe the epidemiology of IFI from 2016 to 2020 in children with cancer and SAA to assess the indication of antifungal prophylaxis. **Methods:** Multicenter, retrospective study of IFIs in pediatric oncology patients and SAA. Probable and proven IFIs were included. **Results:** Over the 5-year period, 57 IFIs were found, median age 9 years, 70% were proven and 30% were probable. Yeast infections were 42% and mold infections 56%. The most frequent infection sites were lung 38%, blood 36% and rhinosinusal 21%. The total IFI frequency was 5.4%, 21% in SAA, 10% in acute myeloid leukemia (AML), 6.9% in relapsed AML, 5.4% in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL), 3.8% in ALL. Mold infections were predominant in AML, relapsed AML, and SAA. IFIs mortality was 11%. **Conclusion:** Frequency of IFI was consistent with the literature. We strongly recommend antifungal

Correspondencia a:

Valentina Gutiérrez Muñoz
vgutierrezu@uc.cl

Conclusión: La frecuencia de IFI concuerda con la literatura médica. Recomendamos profilaxis antifúngica contra hongos filamentosos en pacientes con AM severa, LMA y recaída de LMA. Considerar en recaída de LLA de alto riesgo en etapa de inducción.

Palabras clave: infección fúngica invasora; neutropenia febril; profilaxis antifúngica.

prophylaxis against mold infections in patients with SAA, AML, and relapsed AML. Would consider in high risk ALL relapse in induction chemotherapy.

Keywords: invasive fungal infection; febrile neutropenia; antifungal prophylaxis.

Introducción

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población inmunocomprometida, particularmente los pacientes pediátricos con cáncer y los portadores de aplasia medular (AM) severa. Para prevenirla, existen medidas no farmacológicas como minimizar la exposición, o medidas farmacológicas como el uso de antifúngicos (AF). La profilaxis AF primaria, ya sea para levaduras como para hongos filamentosos, se considera en pacientes con alto riesgo de IFI, definido como una frecuencia $\geq 10\%$ ¹ y estudios previos lo han sugerido en niños con leucemia mieloide aguda (LMA), trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), leucemia aguda en recaída y leucemia linfática aguda (LLA) de alto riesgo. La epidemiología local y los factores de riesgo específicos del paciente, como comorbilidades y modalidades de tratamiento son consideraciones importantes para la elección de una estrategia profiláctica adecuada².

Recientemente, se publicaron dos revisiones sistemáticas con respecto a este tema. Wang y cols., analizaron 69 estudios, cuatro de ellos pediátricos, con un total de 14.789 pacientes, mostrando que posaconazol fue el fármaco con mejor probabilidad de éxito como profilaxis AF, asociado a una reducción significativa de IFI (RR 0,57; IC95% 0,42-0,79) y de aspergilosis invasora (RR 0,36; IC95% 0,15-0,85) comparado con placebo, al mismo tiempo que voriconazol, que se asoció a reducción significativa de candidiasis invasora (RR 0,15; IC95% 0,09-0,26). El estudio concluyó que voriconazol puede ser la mejor opción profiláctica para pacientes con TPH, así como posaconazol para pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico³. La segunda revisión consideró 68 ensayos clínicos aleatorizados, seis de ellos en pediatría, describiendo que el uso de profilaxis AF primaria reduce en 53% la IFI probable o probada, en 69% la infección probable o probada por levaduras y en 43% la mortalidad relacionada a IFI. Los autores recomiendan profilaxis AF primaria en pacientes con LMA en tratamiento de quimioterapia en que se espera neutropenia profunda y prolongada, en LLA de reciente diagnóstico o en recaída, en TPH alógeno y en los pacientes que reciben inmunosupresión sistémica por enfermedad injerto contra hospedero⁴. En el último consenso europeo, publicado en 2021, se realizan las mismas sugerencias basándose en los estudios mencionados⁵.

Con respecto a la epidemiología de las IFI en niños con neutropenia febril (NF) en Chile, hay dos estudios que muestran predominio de infecciones por *Candida spp*^{6,7}. Sin embargo, no contamos con una actualización de datos epidemiológicos ni con una caracterización mayor de los grupos de riesgo en nuestro medio, paso necesario

para decidir el inicio de profilaxis AF primaria en pacientes hematológicos pediátricos.

El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia de IFI en niños con cáncer y AM severa en nueve hospitales de la Red del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) de Chile, en un periodo de cinco años, desde enero de 2016 a diciembre de 2020, con el fin de decidir posteriormente el uso de profilaxis AF de acuerdo a nuestra epidemiología local. Los objetivos secundarios fueron describir la frecuencia de infecciones por hongos filamentosos y por levaduras en pacientes con diferentes tipos de patología hemato-oncológica, realizar una caracterización clínica de las IFI y describir los agentes etiológicos causantes de estas.

Método

Diseño global del estudio

Estudio retrospectivo, multicéntrico, descriptivo, realizado en nueve hospitales de la red PINDA: Hospital Exequiel González Cortés (HEGC), Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (HLCM), Hospital Dr. Roberto del Río (HRR), Hospital San Borja Arriarán (HSBA), Hospital San Juan de Dios (HSJD), Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río (CASR), Hospital Gustavo Fricke (HGF) de Viña del Mar, Hospital Regional de Antofagasta (HRA) y Hospital Regional de Talca (HT). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de cada hospital involucrado, con dispensa de consentimiento informado, considerando la modalidad retrospectiva y descriptiva del estudio. Se accedió a la información de los pacientes a través de las bases de datos de los Proyectos FONDECYT regular N° 1161662 y N° 1200964 y a través de las fichas clínicas, registrándolos de manera anonimizada. Se incluyeron los episodios de IFI probada y probable ocurridos en niños y adolescentes bajo 18 años de edad con diagnóstico de LLA, LMA, recaída de LLA, recaída de LMA y AM severa, hospitalizados en cada centro en el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2020. Se registró además la información de los episodios de IFI en pacientes con otros tipos de cáncer, lo que no se consideró en el cálculo de frecuencia por patología. Se excluyeron pacientes con antecedentes de TPH y los episodios clasificados como IFI posible (ver definiciones).

En cada episodio de IFI probada o probable se registraron las siguientes variables:

- *Antecedentes al momento del diagnóstico de IFI:* edad, sexo, diagnóstico de base (tipo de cáncer o aplasia), comorbilidades, uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos, uso de catéter venoso central (CVC), historia previa de IFI, uso de corticosteroi-

- des, días de fiebre, uso de AF (profilaxis o terapia) y antecedentes de neutropenia, déficit de monocitos, linfopenia (días, recuento más bajo).
- *Variables clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico de IFI:* presencia de fiebre, síntomas digestivos/respiratorios, hallazgos al examen físico, determinación de proteína C reactiva (PCR), determinación de galactomanano (GM) sérico.
 - *Variables durante la evolución del episodio de IFI:* días de fiebre, días de hospitalización, hospitalización en unidad de paciente crítico (UPC), días de hospitalización en UPC, días de neutropenia, días de recuento de monocitos $< 100/\text{mm}^3$, días de linfopenia, clasificación de IFI (probada o probable), tipo de agente identificado, estudio de susceptibilidad *in vitro*, AF utilizado, días de tratamiento AF, resultado de imágenes (ecotomografía, TAC, resonancia magnética), fondo de ojo, lavado broncoalveolar (LBA), valor más alto de PCR, valor más alto de GM, resultado de reacción de polimerasa en cadena (RPC) universal para hongos, co-infección documentada (viral o bacteriana), biopsia compatible, informe de biopsia, desenlace y muerte atribuible a IFI.

Definiciones

Se definió IFI según clasificación de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del cáncer y el grupo de estudio de Micosis (EORTC/MSG por sus siglas en inglés)⁸: *IFI probada*: pruebas microbiológicas o histológicas de invasión de tejido o cultivo fúngico positivo de tejido o líquido estéril, además de hallazgos clínicos o radiológicos compatibles con una infección fúngica. *IFI probable*: requiere la presencia de uno o más factores del hospedero, un criterio clínico y uno o más criterios micológicos por una prueba directa (citología, microscopía directa o cultivo), o una prueba indirecta (detección de antígenos o componentes de la pared del hongo). *IFI posible*: cumple con el factor del hospedero y los criterios clínicos, pero sin documentación micológica de infección.

Hallazgos histopatológicos

Cuando la biopsia describió hifas septadas estrechas con ramificación en ángulo agudo, que orientaban a aspergilosis, se diagnosticó aspergilosis, en conjunto con aspectos clínicos, microbiológicos e imágenes. Cuando la biopsia describió hifas aseptadas, anchas e irregularmente ramificadas, se diagnosticó mucormicosis en conjunto con aspectos clínicos, microbiológicos e imágenes.

Diagnóstico de género y especie fúngica

Se realizó mediante características taxonómicas microscópicas y el aspecto de la colonia, por observador experto y fueron confirmadas mediante la tecnología

MALDI-TOF-MS (Vitek MS, Biomerieux)⁹. Cuando no se logró identificar especie por el método previamente mencionado, se realizó RPC panfúngica, si había disponibilidad, con el objetivo de aumentar la especificidad y sensibilidad diagnóstica¹⁰.

Tamaño muestral y análisis estadístico

La muestra del estudio fue por conveniencia, se incluyeron todos los niños que cumplieron con los criterios de inclusión. Las variables categóricas se describieron con frecuencia absoluta y porcentual; las variables discretas y continuas se describieron con mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución paramétrica/no paramétrica. El análisis estadístico se centró en comparar los grupos de infección por hongos filamentosos y por levaduras para determinar si había diferencias significativas. Las variables categóricas se compararon con la prueba de χ^2 y las variables continuas sin distribución normal se compararon con la prueba de Mann-Whitney. Se calculó la frecuencia de IFI para cada una de las enfermedades de base seleccionadas (LLA, LMA, recaída de LLA, recaída de LMA y AM) para todos los hospitales en conjunto, en los cinco años de estudio. Se definió como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el software estadístico PRISM 8.0.

Resultados

Datos clínicos generales

Se revisaron datos de 57 episodios de IFI en 57 niños, con una mediana de edad de 9 años (RIC 4 - 13). De estos, 40 episodios (70%) correspondieron a IFI probada y 17 (30%) a IFI probable, según los criterios de EORTC/MSG. Se diagnosticó IFI probada y probable por levaduras en 24/57 (42%) episodios e IFI probada y probable por hongos filamentosos en 32/57 (56%). Un paciente presentó en el mismo episodio una infección por levadura asociada a una infección por hongo filamentosos, por lo que las tablas muestran datos de 56 pacientes. La Tabla 1 resume las características demográficas y clínicas de la población de estudio. Los niños con IFI por hongos filamentosos tuvieron una edad significativamente mayor que los niños con infección por levaduras, con medianas de 11 años y 5 años, respectivamente ($p = 0,002$). La presencia de síndrome de Down, como comorbilidad, se asoció de manera significativa a IFI por levaduras ($p = 0,02$). La cantidad de días de neutropenia previos al diagnóstico fue significativamente mayor en los pacientes con infección por hongos filamentosos (14 versus 7 días, $p = 0,03$).

La Tabla 2 muestra los hallazgos clínicos y de laboratorio al diagnóstico de la IFI y la evolución de los pacientes. Los sitios de infección más frecuentes fueron: pulmonar 38%, torrente sanguíneo 32%, rinosinusal 21%

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes pediátricos con infecciones fúngicas invasoras en nueve hospitales de la red PINDA. Chile, 2016-2020

Características	Hongos filamentosos n = 32	Levadura n = 24	p *	Total n = 56**
Mediana de edad en años, (RIC)	11 (7-14)	5 (2-11)	0,002	9 (4-13)
Sexo masculino, n (%)	19 (59)	14 (58)	1,00	33 (59)
Tipo de enfermedad hemato oncológica, n (%)				
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	9 (28)	10 (41)	0,39	19 (34)
Leucemia mieloide aguda (LMA)	9 (28)	3 (13)	0,20	12 (21)
Recaída de LLA	5 (16)	3 (13)	1,00	8 (14)
Recaída de LMA	2 (6)	0	0,50	2 (4)
Linaje ambiguo	1 (3)	0	1,00	1 (2)
Aplasia medular	4 (13)	0	0,12	4 (7)
Otros	2 (6)	8 (33)	0,01	10 (18)
Comorbilidades, n (%)				
Obesidad/sobrepeso	5 (16)	1 (4)	0,22	6 (10)
Síndrome de Down	0	4 (17)	0,02	4 (7)
Hipertensión Arterial	3 (9)	4 (17)	0,44	7 (13)
Otros	9 (28)	7 (29)	0,93	16 (28)
Uso de factor estimulante de granulocitos, n (%)	15 (47)	7 (29)	0,26	22 (39)
Uso de CVC, n (%)	31 (97)	23 (96)	1,00	54 (96)
IFI previa, n (%)	2 (6)	3 (13)	0,64	5 (9)
Uso de corticosteroides previo a IFI, n (%)	15 (47)	9 (38)	0,58	24 (43)
Días de fiebre al momento del diagnóstico, mediana (RIC)	5 (3-8)	3 (1-7)	0,08	5 (2-8)
Presencia de neutropenia previa al diagnóstico, n (%)	27 (84)	20 (83)	1,00	47 (84)
Recuento de neutrófilos al diagnóstico, mediana (RIC)	0 (0-80)	29 (0-95)	0,21	10 (0-81)
Días de neutropenia previo al diagnóstico, mediana (%)	14 (6-26)	7 (3-15)	0,03	12 (5-20)
Presencia de monocitopenia al diagnóstico, n (%)	26 (81)	18 (75)	0,74	44 (79)
Recuento de monocitos/mm ³ al diagnóstico, mediana (RIC)	0 (0-30)	10 (0-95)	0,42	4 (0-50)
Días de monocitopenia al diagnóstico, mediana (RIC)	15 (6-33)	10 (4-16)	0,13	12 (5-22)
Presencia de linfopenia al diagnóstico, n (%)	29 (91)	21 (88)	1,00	50 (89)
Recuento de linfocitos/mm ³ , mediana (RIC)	100 (29 -380)	250 (13-662)	0,44	139 (29-460)
Días de linfopenia al diagnóstico, mediana (RIC)	14 (6-22)	9 (3-17)	0,12	11 (5-19)

*Comparación entre grupo filamentosos y levaduras. **Se excluye de este análisis un paciente que presentó IFI por levaduras y filamentosos. IFI: infección fúngica invasora, CVC: catéter venoso central, QT: quimioterapia, RIC: rango intercuartílico, Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos < 500 cel/mm³, Monocitopenia: recuento absoluto de monocitos < 100 cel/mm³, Linfopenia: recuento absoluto de linfocitos < 1.000 cel/mm³. Otros: corresponden a insuficiencia suprarrenal, trastorno del espectro autista, enfermedad genética, síndrome convulsivo.

Tabla 2. Características de los episodios de infección fúngica invasora de pacientes pediátricos en nueve hospitales de la red PINDA. Chile, 2016-2020

Características	Filamentoso n = 32	Levadura n = 24	p*	Total n = 56**
<i>Diagnóstico de IFI</i>				
Clasificación de IFI, n (%)				
Probable	15 (47)	2 (8)	0,002	17 (30)
Probada	17 (53)	22 (92)	0,002	39(70)
Foco clínico, n (%)				
Rinosinusal	12 (38)	0	0,0006	12 (21)
Pulmonar	21 (66)	0	< 0,0001	21 (38)
Cutáneo	1 (3)	3 (13)	0,30	4 (7)
Abdominal ***	1 (3)	8 (33)	0,003	9 (16)
Esofágico	0	4 (17)	0,02	4 (7)
Fungemia	1 (3)	17 (71)	< 0,0001	18 (32)
Cerebral	2 (6)	0	0,50	2 (4)
Cardíaco	1 (3)	1 (4)	1,00	2 (4)
Exámenes				
Valor máximo PCR (mg/L), mediana (RIC)	250 (176-330)	196 (79-276)	0,06	240 (168-324)
N° pacientes GM sérico (+) / N° pacientes con GM medido	21/29	0/10	NA	21/39
N° pacientes GM LBA (+) / N° pacientes con GM LBA medido	9/10	0/0	NA	9 de 10
RPC hongos, positivas /realizadas	3/5	0/1	0,38	6 (10)
Se identifica hongo (Cultivo, biopsia RPC), n (%)	19 (59)	24 (100)	0,0002	43 (77)
Coinfección viral, n (%)				
	9 (28)	4 (17)	0,35	13 (23)
Coinfección bacteriana, n (%)				
	17 (53)	7 (29)	0,10	24 (43)
Evolución				
Días de fiebre desde el diagnóstico, mediana (RIC)	5 (3-8)	4 (0,8-10)	0,24	5 (2-8)
Días de hospitalización, mediana (RIC)	46 (19-85)	28 (22-44)	0,10	36 (22-69)
Días de antifúngicos, mediana (RIC)	55 (27-112)	19 (14-41)	0,0006	37 (18-80)
Ingreso a UPC, n (%)	19 (59)	12 (50)	0,58	31 (55)
Muerte por IFI, n (%)	5 (16)	1 (4)	0,22	6 (11)

*Comparación entre grupo filamentoso y levaduras. **Se excluye de este análisis un paciente que presentó IFI por levaduras y filamentosos. ***Incluye renal, hepática y esplénica. UPC: Unidad de Paciente Crítico, IFI: infección fúngica invasora, LBA: lavado bronco-alveolar, RPC: reacción de polimerasa en cadena, NA: No aplica, RIC: rango intercuartílico.

y abdominal 16%, con predominio significativo de focos pulmonar y rinosinusal en IFI por hongos filamentosos, y de focos abdominal, esofagitis y fungemia para levaduras. De los 17 episodios de IFI probable, 15 correspondieron a infección por hongos filamentosos de foco pulmonar. Se realizó determinación de GM sérico y GM en LBA en 29 y 10 niños con infección por hongos filamentosos, respectivamente, siendo positivo en suero en 72% (21/29) y en LBA en 90% (9/10). Se encontró GM positivo en una colección cerebral de un paciente con aspergilosis cerebral. Su valor fue de 11,1 y en el cultivo de la lesión cerebral se aisló *Aspergillus fumigatus*. El paciente recibió tratamiento con voriconazol durante tres meses con

evolución favorable. El número promedio de mediciones de GM sérico en los pacientes con infección por hongos filamentosos fue de cuatro, con un mínimo de uno y un máximo de 12. Se utilizó RPC panfúngica como método de diagnóstico en 10% de los episodios de IFI.

En la evolución de los episodios de IFI se observó diferencia significativa en días de terapia AF, la que fue mayor en pacientes con IFI por hongos filamentosos (55 versus 19 días, $p = 0,0006$). La mortalidad atribuible a IFI fue de 11% del total (7/57), siendo mayor en niños con infección por hongos filamentosos (16%) versus levaduras (4%), sin diferencia significativa entre ambos grupos. Dentro de los pacientes fallecidos, cinco tuvieron

IFI por hongos filamentosos, uno IFI por levaduras y uno tuvo una infección mixta por hongo filamentoso y levadura. De los primeros, tres fueron IFI probadas: dos por biopsia pulmonar compatible (una con hifas sugerentes de orden *Mucorales* y otra con hifas de hongo filamentoso no identificado) y la tercera fue una paciente con IFI rinosinusal más neumonía y endocarditis, con GM sérico positivo e identificación de *Scedosporium* spp. por RPC panfúngica y posterior secuenciación de biopsia de tejido de lesión sinusal. Otros dos pacientes correspondieron a IFI probable con foco pulmonar (uno con GM sérico positivo y otro con GM positivo en LBA). El paciente que falleció con IFI por levaduras correspondió a infección diseminada por *Trichosporon asahii*. El último paciente fallecido presentó infección rinosinusal por *Aspergillus flavus* asociada a candidemia por *C. lusitaniae* e infección urinaria por *C. albicans*.

Frecuencia de infecciones fúngicas invasoras

La Figura 1 muestra la frecuencia general de IFI durante los cinco años estudiados, que fue de 5,4%. Al dividirlo por patología, la frecuencia fue de 21% en AM severa, 10% en LMA, 6,9% en recaída de LMA, 5,4% en recaída de LLA y 3,8% en LLA. Se observó una tendencia al aumento de la frecuencia anual en los niños con recaída de LLA: de menos de 5% en los primeros tres años (4,6% en 2016, 2,9% en 2017 y 3,2% en 2018) aumentó a 9% en 2019 y 7,5% en 2020, aumento que no fue significativo ($p = 0,27$). Los niños con LMA, LMA en recaída y AM severa tuvieron predominantemente IFI por hongos filamentosos, como se muestra en la Figura 2.

Hallazgos microbiológicos

En la Tabla 3 se muestran los 47 agentes identificados por cultivo, biopsia y RPC panfúngica. De estos, 27 corresponden a levaduras, predominando *Candida* spp. en 49% (23/47) del total. Dos episodios tuvieron dos levaduras identificadas. Las especies más frecuentes fueron *C. albicans* y *C. parapsilosis* en 56% (13/23), las 10 especies restantes se describen en la Tabla 3. Una levadura fue observada en la anatomía patológica, pero no se logró su aislamiento. De los 38 hongos identificados, siete (18%) correspondieron a hongos emergentes; cuatro de ellos fueron identificados en hemocultivos (*Rhodotorula mucilaginosa*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichosporon asahii* y *Fusarium solanii*), dos en cultivo de cavidades paranasales (*Alternaria botrytis* y *Mucor hiemalis*) y uno por RPC panfúngica (*Scedosporium* spp). Se realizó RPC panfúngica en seis episodios de IFI, tres fueron positivos (1 *Aspergillus flavus*, 1 *Aspergillus fumigatus* y 1 *Scedosporium* spp).

En 18/38 (47%) hongos identificados, se realizó estudio de susceptibilidad a antifúngicos: 15 *Candida* spp. y tres *Aspergillus* spp. Todas las especies de *Candida*

fueron informadas como susceptibles (Tabla 4). Con respecto a los filamentosos, se obtuvo susceptibilidad de un *Aspergillus fumigatus* y dos *Aspergillus flavus*. Los tres presentaron CIM bajo el punto de corte epidemiológico para anfotericina B y azoles. Dos de estos (1 *A. fumigatus* y 1 *A. flavus*) presentaron una CIM elevada a equinocandinas (casposfungina y anidulafungina).

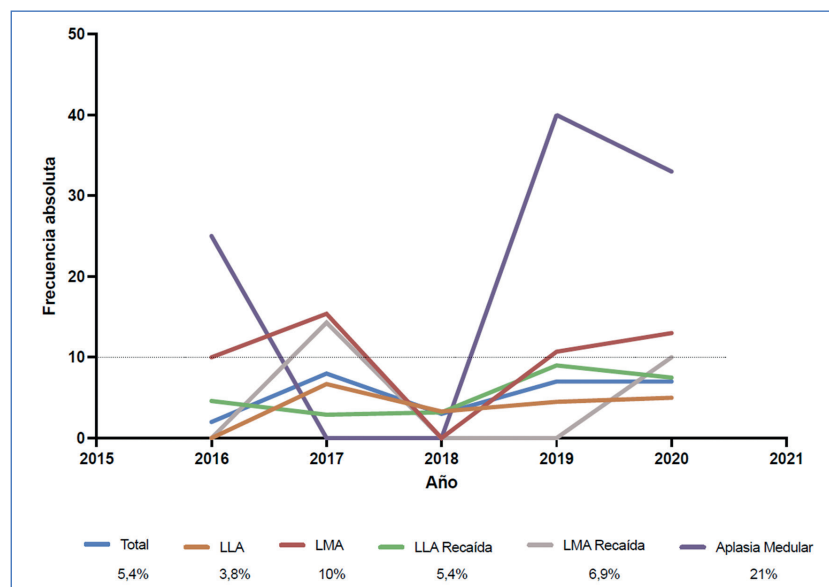


Figura 1. Frecuencia de infección fúngica invasora por año, en pacientes pediátricos, según patología de base, Chile. 2016-2020.

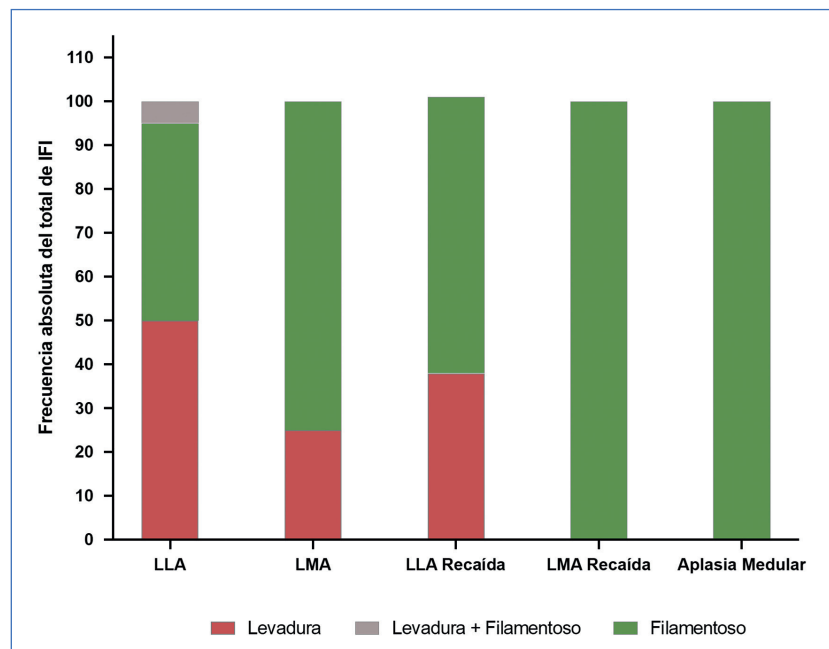


Figura 2. Infección fúngica invasora por levaduras y hongos filamentosos en pacientes pediátricos, según patología de base, Chile. 2016-2020.

Tabla 3. Identificación de hongos por microbiología, biología molecular y anatomía patológica en niños con patología hemato-oncológica e infección fúngica invasora, Chile. 2016-2020

Infección por levaduras*		n: 26
<i>Candida albicans</i>		8
<i>Candida parapsilosis</i>		5
<i>Candida tropicalis</i>		3
<i>Candida lusitaniae</i>		3
<i>Candida glabrata</i>		2
<i>Candida krusei</i>		1
<i>Candida dubliniensis</i>		1
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>		1
<i>Trichosporon asahii</i>		1
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		1
Infección por hongos filamentosos		n: 12
<i>Aspergillus fumigatus</i>		4
<i>Aspergillus flavus</i>		2
<i>Aspergillus niger</i>		1
<i>Aspergillus spp</i>		1
<i>Fusarium solani</i>		1
<i>Alternaria botrytis</i>		1
<i>Scedosporidium spp</i>		1
<i>Mucor hiemalis</i>		1
Infección identificada en biopsia		n: 9
Hifas cenocíticas ramificadas en 90°		3
Hifas septadas ramificadas en ángulo agudo		3
Hifas septadas		1
Hifas hialinas		1
Levaduras		1

*Identificación de IFI levaduras probables y probadas N = 27 (cultivo y biopsia). Se incluye un paciente con IFI por filamentosos y levadura, que presentó dos aislamientos de *Candida* spp (*C. albicans* y *C. lusitaniae*) y un filamentosos por biopsia. Un paciente del grupo de IFI por levaduras presentó dos aislamientos de *Candida* en el mismo episodio (*C. albicans* y *C. parapsilosis*).

Tabla 4. Susceptibilidad a antifúngicos y concentración inhibitoria mínima de levaduras aisladas en niños con patología hemato-oncológica e infección fúngica invasora, Chile. 2016-2020

Agente aislado n = 15	Anfoteri- cina B*	Flucona- zol	Vorico- nazol	Caspo- fungina	Micafun- gina	Flucito- sina
<i>C. albicans</i> n: 6	1	1 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,06 (S)	NR
	0,5	≤ 0,5 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,06 (S)	NR
	1	≤ 0,5 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,06 (S)	1
	0,5	0,5 (S)	0,12 (S)	0,12 (S)	0,06 (S)	1
<i>C. lusitaniae</i> ** n: 3	0,5	≤ 0,5 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,06 (S)	≤ 1
	1	≤ 1 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,25 (S)	≤ 0,06 (S)	≤ 1
<i>C. parapsilosis</i> n: 2	< 0,5	≤ 0,5	≤ 0,12	NR	0,25	NR
	1	1	≤ 0,12	0,25	NR	NR
<i>C. tropicalis</i> n: 1	0,5	≤ 1	≤ 0,12	0,5	NR	NR
	1	2 (S)	≤ 0,12 (S)	1 (S)	1 (S)	≤ 1
<i>C. dubliniensis</i> ** n: 1	1	0,25 (S)	< 0,03 (S)	NR	2 (S)	NR
	0,5	2 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,12 (S)	≤ 0,06 (S)	≤ 1
<i>C. glabrata</i> n: 1	≤ 0,25	NR	NR	NR	NR	NR
	0,5	NR (RI)	< 0,12 (RI)	NR	≤ 0,06 (S)	≤ 1
<i>C. krusei</i> N: 1	0,5	8 (RI)	≤ 0,12 (S)	0,25 (S)	≤ 0,12 (S)	≥ 64

S = susceptible R = resistente, RI = resistencia intrínseca NR = no realizado. *No existe punto de corte clínico por CLSI para anfotericina B, por EUCAST es ≤ 1. **Para *C. lusitaniae* y *C. dubliniensis* no existen puntos de corte clínico por CLSI. Interpretación en manuscrito según punto de corte epidemiológico.

Al momento de la IFI, seis de 57 niños (10%) estaban recibiendo AF, uno como profilaxis y cinco como tratamiento por una infección previa. El paciente que recibía profilaxis con fluconazol tuvo una aspergilosis pulmonar probable. Un paciente estaba recibiendo tratamiento con anfotericina B liposomal y presentó fungemia por *Saccharomyces cerevisiae*. Tres pacientes recibían caspofungina cuando presentaron aspergilosis pulmonar probable (n: 2) y mucormicosis rinosinusal (n: 1). Un paciente presentó candidemia por *C. parapsilosis* mientras recibía micafungina.

Discusión

En este estudio, la frecuencia global de IFI probada y probable fue de 5,4%. En la última década se han informado frecuencias entre 3 y 16%¹¹⁻¹⁴, lo que varía dependiendo del diagnóstico de base, la quimioterapia utilizada, el uso de profilaxis AF y los criterios utilizados para el diagnóstico de IFI, además de cambios epidemiológicos, reportándose disminución de *Candida* spp. concomitante con aumento de *Aspergillus* spp y otros hongos filamentosos¹². En nuestro estudio, las IFI más

frecuentes fueron causadas por hongos filamentosos, aunque si se consideran solo las IFI probadas, el primer agente sigue siendo *Candida* spp. Dentro de las especies de *Candida* spp, un estudio chileno reciente menciona que las más frecuentes son *C. albicans* y *C. parapsilosis*¹⁵, lo que se mantuvo en nuestros pacientes.

En los últimos años se han observado hongos emergentes, no *Candida* ni *Aspergillus*, lo que puede explicarse por el aumento del uso de profilaxis primaria con fluconazol en pacientes oncológicos y por la mayor disponibilidad de técnicas diagnósticas, como la RPC panfúngica y la realización de LBA en los pacientes con sospecha de IFI, lo que ha aumentado su identificación^{12,14}. En este estudio, dos de los seis pacientes con uso de AF previos, como profilaxis o terapia empírica, presentaron infección por *Saccharomyces cerevisiae* y *Mucor*. Uno de los siete hongos emergentes, *Scedosporium* spp, se identificó por RPC panfúngica, el resto se identificó por cultivo. En nuestro estudio no hubo posibilidad de realizar RPC panfúngica a todos los pacientes, por lo que posiblemente la frecuencia de hongos emergentes puede ser mayor a lo reportado. Es importante a futuro incluir en el diagnóstico de IFI técnicas moleculares y evaluar cómo afecta en la aparición de hongos emergentes en nuestro medio. La utilidad de RPC panfúngica en tejido aumenta la sensibilidad y especificidad en conjunto con la histopatología¹⁰. La sensibilidad y especificidad de esta técnica puede ser variable dependiendo de la región de ADN que se estudia, del hongo y de cada RPC en particular¹⁶.

Con respecto a la susceptibilidad de *Candida* spp, las especies que presentan punto de corte clínico por CLSI (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. krusei*) fueron susceptibles. En el caso de anfotericina B, no existe punto de corte por CLSI, pero sí en EUCAST, el que corresponde a 1,0¹⁷. Si bien las metodologías CLSI y EUCAST están armonizadas, ambas tienen variaciones en su realización y cuando no existe punto de corte CLSI, solo se puede hacer una interpretación de la susceptibilidad o resistencia a anfotericina B a través de EUCAST, siendo todos nuestros aislados de *Candida* spp. susceptibles. En especies en que no se han definido punto de corte clínico, como *C. lusitanae* y *C. dubliniensis*, se utiliza el punto de corte epidemiológico CLSI M59¹⁸, que no nos permitió categorizar en susceptible o resistente, pero sí nos permitió identificar que ambas especies corresponden a *wild type*, asumiendo que estas cepas no han adquirido mecanismos de resistencia¹⁹. Esto mismo se puede inferir para las tres cepas de *Aspergillus* aislados.

Los pacientes con alto riesgo de IFI coinciden con lo reportado en la literatura médica. Corresponden a niños con AM severa (RAN < 500 /mm³), LMA, recaídas de LMA y recaídas de LLA de alto riesgo³⁻⁵. En el caso de

estas últimas, se vio un aumento progresivo, alcanzando solo en los dos últimos años estudiados una frecuencia de IFI comparable a valores reportados internacionalmente en pacientes con esta patología^{20,21}. Las IFI en pacientes con recaída de LLA de alto riesgo se observaron después de la quimioterapia de inducción. Uno de los factores determinantes puede ser el cambio de protocolo en el año 2017 con esquemas de mayor intensidad en esta etapa del tratamiento²², lo que se visualizó en el aumento de IFI en los años 2019 y 2020.

Debido a que las IFI en nuestro medio son predominantemente causadas por hongos filamentosos, recomendamos el uso de profilaxis AF primaria con voriconazol, en pacientes bajo 12 años de edad o 12-14 años < 50 kg, por vía intravenosa: dosis de carga de 9 mg/kg/dosis cada 12 h por dos dosis, seguido de 8 mg/kg/dosis (máximo 300 mg/dosis) cada 12 h o por vía oral: 9 mg/kg/dosis (máx.: 350 mg/dosis). Si el paciente tiene 12-14 años y ≥ 50 kg o ≥ 15 años, recomendamos 200 mg cada 12h vía oral o 4 mg/kg/dosis (máx.: 200 mg/dosis) cada 12 h intravenoso^{23,24} (o posaconazol en los pacientes de ≥ 13 años, 18 mg/kg/día dividido cada 8 h vía oral, máximo 200 mg/dosis) en los niños que presenten: AM severa en todo el período de neutropenia profunda (RAN < 500/mm³) y en aquellos con LMA y recaída de leucemias que cursen con neutropenia profunda secundaria a la quimioterapia. El inicio de la profilaxis AF debe realizarse una vez terminada la quimioterapia de manera de alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas al momento de disminuir el recuento de neutrófilos. De presentarse interacciones entre la quimioterapia y voriconazol o posaconazol, se sugiere la administración de una equinocandina en su reemplazo. El antifúngico debe mantenerse hasta que el paciente se recupere de la neutropenia profunda (alcanzando un RAN ≥ 500 /mm³). Se sugiere controlar las concentraciones plasmáticas valle de voriconazol o posaconazol al 5º día de iniciado su empleo, manteniendo concentraciones entre 0,5 y 2,0 μ g/mL para voriconazol y entre 0,7 y 3,0 μ g/mL para posaconazol, respectivamente^{25,26}.

La mortalidad para IFI varía en distintos estudios. En el caso de candidiasis invasora se reporta entre 10 y 25% y para infección por hongos filamentosos entre 20 y 50%¹⁴. Otros estudios muestran mortalidad de IFI global entre 3 y 20%^{7,27,28}. El presente estudio mostró una mortalidad atribuible a IFI de 11%, con mortalidad en niños con infección por hongos filamentosos menor a lo reportado en la literatura médica. En nuestra serie hubo 66% de *Aspergillus* spp. en este grupo, los que presentaron mejor sobrevida al comparar con otras infecciones por hongos filamentosos^{14,29,30}.

Entre las fortalezas de este estudio, destaca su carácter multicéntrico, el período de evaluación de cinco años y que es el primero en caracterizar a los niños con IFI en

nuestro medio, con el objetivo de evaluar la necesidad de profilaxis AF en niños con cáncer y AM.

Dentro de las limitaciones, es un estudio retrospectivo y no todos los pacientes tuvieron una evaluación completa de IFI, lo que puede disminuir la posibilidad de diagnóstico de IFI probada. Esta experiencia servirá para insistir en el estudio de extensión de todo paciente con sospecha de IFI, particularmente en la realización de imágenes y de LBA en pacientes con IFI probable y foco pulmonar, además de la RPC panfúngica cuando esté disponible. Por las características de este estudio se evaluó frecuencia, no incidencia, debido a que el estudio contempla solo una cohorte de pacientes con patología hemato-oncológica y no a la población total.

Conclusiones

La frecuencia de IFI concuerda con lo descrito en la literatura médica, por lo que se sugiere administrar profilaxis AF en pacientes con AM severa, LMA y recaída de LMA, con cobertura de hongos filamentosos. Se puede considerar también su uso en recaída de LLA de alto riesgo en etapa de inducción. Es fundamental reevaluar periódicamente la epidemiología local para eventual modificación de quimioprofilaxis.

Agradecimientos. A Dona Benadof Fuentes, Hospital Roberto del Río y Cecilia Tapia Paredes, Clínica Dávila.

Referencias bibliográficas

- 1.- Groll A H, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014; 15: e327-40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70017-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70017-8).
- 2.- Lehrnbecher T. Antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing therapy for cancer: drugs and dosing. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 523-31. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000210>.
- 3.- Wang J, Zhou M, Xu J-Y, Zhou R-F, Chen B, Wan Y. Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2017652. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17652>.
- 4.- Lehrnbecher T, Fisher B T, Phillips B, Beauchemin M, Carlesse F, Castagnola E, et al. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00158>.
- 5.- Groll A H, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann R A, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* 2021; 22: e254-69. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30723-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30723-3).
- 6.- Villarroel M, Avilés C L, Silva P, Guzmán A M, Poggi H, Alvarez A M, et al. Risk factors associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia: a prospective multicenter evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 816-21. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181e7db7f>.
- 7.- Santolaya M E, Alvarez A M, Acuña M, Avilés C L, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2860-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dky244>.
- 8.- Donnelly J P, Chen S C, Kauffman C A, Steinbach W J, Baddley J W, Verweij P E, 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* 2020; 71: 1367-76. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>.
- 9.- Cassagne C, Normand A C, L'Ollivier C, Ranque S, Piarroux R. Performance of MALDI-TOF MS platforms for fungal identification. *Mycoses* 2016; 59(11): 678-90. <https://doi.org/10.1111/myc.12506>.
- 10.- Trubiano J A, Dennison A M, Morrissey C O, Chua K Y, Halliday C L, Chen S C, et al. Clinical utility of panfungal polymerase chain reaction for the diagnosis of invasive fungal disease: a single center experience. *Med Mycol*. 2016 Feb; 54(2): 138-46. <https://doi.org/10.1093/mmy/myv092>.
- 11.- Cesaro S, Tridello G, Castagnola E, Calore E, Carraro F, Mariotti I, et al. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. *Eur J Haematol* 2017; 99: 240-8. <https://doi.org/10.1111/ejh.12910>.
- 12.- Olivier-Gougenheim L, Rama N, Dupont D, Saultier P, Leverger G, AbouChahla W, et al. Invasive fungal infections in immunocompromised children: novel insight following a national study. *J Pediatr* 2021; 236: 204-10. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.05.016>.
- 13.- Jamal C Y, Nigar I. Invasive fungal infections in children with hematological malignancy. *Bangladesh J Child Health* 2021; 45: 34-40. <https://doi.org/10.3329/bjch.v45i1.55472>.
- 14.- Pana Z D, Roilides E, Warris A, Groll A H, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6: S3-11. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix046>.
- 15.- Santolaya M E, Thompson L, Benadof D, Tapia C, Legarraga P, Cortés C, et al. A prospective, multi-center study of Candida bloodstream infections in Chile. *PLoS ONE* 2019; 14: e0212924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212924>.
- 16.- Kidd S E, Chen S C, Meyer W, Halliday C L. A new age in molecular diagnostics for invasive fungal disease: are we ready? *Front Microbiol*. 2020 Jan 14; 10: 2903. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02903>.
- 17.- EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents. Version 10.0, valid from 2020-02-04 n.d. <https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/> (revisado el 24 de Julio, 2022).
- 18.- Procop G W, Dufresne P J, Berkow E, Castanheira M, Fuller J, Hanson K E, et al. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing n.d.:12. https://clsi.org/media/3685/m59_sample-pages.pdf (revisado el 24 de Julio, 2022).
- 19.- Espinel-Ingroff A, Turnidge J. The role of epidemiological cutoff values (ECVs/

- ECOFFs) in antifungal susceptibility testing and interpretation for uncommon yeasts and moulds. *Revista Iberoamericana de Micología* 2016; 33: 63-75. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2016.04.001>.
- 20.- Nicolato A, Nouér S A, Garnica M, Portugal R, Maiolino A, Nucci M. Invasive fungal diseases in patients with acute lymphoid leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2016; 57: 2084-9. <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1154957>.
- 21.- Wang S S, Kotecha R S, Bernard A, Blyth C C, McMullan B J, Cann M P, et al. Invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from four Australian centres, 2003-2013. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(10): e27915. doi: 10.1002/pbc.27915.
- 22.- Tordecilla J, Becker A, Campbell M, Salgado C, Palma J. Protocolo recaída leucemia linfoblástica aguda. Protocolo Nacional PINDA 05.17. Versión Julio 2018. Programa Nacional del Cáncer. Agencia Nacional del Cáncer Minsal. *En prensa*.
- 23.- Friberg L E, Ravva P, Karlsson M O, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(6): 3032-42. <https://doi.org/10.1128/AAC.05761-11>.
- 24.- Hope W W, Castagnola E, Groll A H, Roilides E, Akova M, Arendrup M C, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 Suppl 7: 38-52. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12040>.
- 25.- Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jan; 53(1): 24-34. <https://doi.org/10.1128/AAC.00705-08>
- 26.- Ashbee H R, Barnes R A, Johnson E M, Richardson M D, Gorton R, Hope W W. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(5): 1162-76. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt508>.
- 27.- Bartlett A W, Cann M P, Yeoh D K, Bernard A, Ryan A L, Blyth C C, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in immunocompromised children; an Australian national 10-year review. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27564. <https://doi.org/10.1002/pbc.27564>.
- 28.- Monsereenusorn C, Sricharoen T, Rujkijyanont P, Suwanpakdee D, Photia A, Lertvivatpong N, et al. Clinical characteristics and predictive factors of invasive fungal disease in pediatric oncology patients with febrile neutropenia in a country with limited resources. *Pediatr Health Med Ther* 2021; 12: 335-45. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S299965>.
- 29.- Collaborators of Zygomycosis and/or FungiScope™ Registries*, Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikos G, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 667. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2005-1>.
- 30.- Georgiadou S P, Pongas G, Fitzgerald N E, Lewis R E, Rytting M, Marom E M, et al. Invasive mold infections in pediatric cancer patients reflect heterogeneity in etiology, presentation, and outcome: a 10-year, single-institution, retrospective study. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2012; 1: 125-35. <https://doi.org/10.1093/jpids/pis042>.