

Etiología, clínica y evolución de infecciones fúngicas invasoras en pacientes con neoplasias hematológicas en un hospital universitario de Argentina

Etiology, clinical characteristics and outcomes of invasive fungal infection in patients with hematological malignancies in a university hospital in Argentina

Florencia Bues¹, Fabián Herrera¹, Silvia Relloso², Diego Torres¹, Elena Temporiti¹, Alberto Carena¹, Agustina Forastiero³ y Pablo Bonvehí¹

¹Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Laboratorio de Bacteriología, Micología y Parasitología, Departamento de Análisis Clínicos. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

³Laboratorio de Micología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

Conflictos de interés: Fabián Herrera recibió honorarios como disertante de MSD, Pfizer, Gador, Gilead, Grupo Biotoscana/Knight y TEVA. Diego Torres recibió honorarios como disertante de MSD y Grupo Biotoscana/Knight. El resto de los autores declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento: el presente estudio no contó con financiamiento.

Recibido: 3 de agosto de 2023 / Aceptado: 25 de octubre de 2023

Resumen

Introducción: Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes con neoplasias hematológicas (NH) representan un desafío diagnóstico y terapéutico. **Objetivos:** Describir la etiología, características clínicas, diagnóstico y evolución de los episodios de IFI probadas y probables en pacientes con NH y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). **Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y de cohorte que incluyó IFI probadas y probables en pacientes adultos con NH y TPH. Se realizó seguimiento hasta el día 90. **Resultados:** Se incluyeron 80 episodios de IFI: 49% probadas y 51% probables, 67,5% por hongos filamentosos (HF), 30% por hongos levaduriformes (HL) y 2,5% por hongos dimorfos. Los tipos de IFI más frecuentes fueron aspergilosis invasoras pulmonares (AP) y candidiasis invasoras (CI), en su mayoría por *Candida* spp. no *albicans*. Todos los casos de AP se diagnosticaron por detección de galactomanano en sangre y/o lavado broncoalveolar, y solamente 22,2% presentaban nódulos con halo en la tomografía computada (TC) de tórax, siendo los infiltrados inespecíficos los hallazgos más frecuentes. Tuvieron coinfección bacteriana y viral el 30 y 17,5%, respectivamente. El 50% fueron IFI de brecha, y la mortalidad global y mortalidad relacionada a la IFI fue 51 y 24%, respectivamente. **Conclusión:** Los HF fueron la principal causa de IFI, con una gran proporción de IFI de brecha, y presentaron elevada mortalidad. Para el diagnóstico, resulta importante la utilización de biomarcadores y jerarquizar cualquier imagen patológica en la TC.

Palabras clave: infección fúngica invasora; neoplasias hematológicas.

Abstract

Background: Invasive fungal infections (IFI) in patients with hematological malignancies (HM) represent a diagnostic and therapeutic challenge. **Aim:** To describe the etiology, clinical characteristics, diagnosis and evolution of proven and probable IFI episodes in patients with HM and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods:** Retrospective, descriptive, cohort study performed in adult patients with HM and HSCT, who developed proven and probable IFI. Follow-up was carried out until day 90. **Results:** A total of 80 IFI episodes were included: 49% proven and 51% probable, 67,5% due to mold (M), 30% to yeast-like fungi (Y) and 2,5% to dimorphic fungi. The most frequent causes were probable pulmonary aspergillosis (PA) and invasive candidiasis (IC), mainly due to non-*albicans Candida* species. PA were all diagnosed by detection of galactomannan (GM) in blood and bronchoalveolar lavage, and only 22,2% presented halo sign on chest CT. Bacterial and viral coinfections were reported in 30% and 17,5% respectively. Breakthrough IFI occurred in 50%, and global and IFI-related mortality were 51% and 24% respectively. **Conclusion:** Mold was the main cause of IFI, with a large proportion of breakthrough IFI, presenting high mortality. The use of biomarkers and the classification of any pathological image on CT contribute to the diagnosis.

Keywords: invasive fungal infections; hematological malignancies

Correspondencia a:

Florencia Bues
florbues@gmail.com

Introducción

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) representan una causa importante de morbilidad en pacientes con neoplasias hematológicas (NH) y trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), en los que tanto los hongos levaduriformes (HL) como los filamentosos (HF) pueden producir infecciones graves¹⁻⁶. La epidemiología de las IFI ha cambiado en las últimas décadas, siendo los HF los agentes etiológicos más frecuentes³⁻⁵. Esto se debe, entre otros factores, a las diferencias epidemiológicas regionales y locales, a los regímenes de fármacos inmunosupresores utilizados, a una mayor proporción de TPH alogénicos de donantes alternativos, y al uso extendido de profilaxis antifúngica (PAF). Esta última estrategia demostró ser efectiva para la prevención de candidiasis invasora (CI) y aspergilosis invasora (AI), como así también para la reducción de la mortalidad relacionada a la IFI y de la mortalidad global⁷⁻¹¹. A pesar de esto, los pacientes pueden presentar infecciones fúngicas invasoras de brecha (IFIb), que constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico^{12,13}.

Resulta importante disponer de datos locales que permitan conocer la etiología y epidemiología de las IFI, con el fin de implementar estrategias diagnósticas y terapéuticas tempranas y apropiadas. En Argentina, hasta el momento, existe escasa información publicada sobre las IFI en pacientes adultos con NH y TPH^{14,15}.

Objetivos

Objetivo general

Describir las características de los episodios de IFI probadas y probables en pacientes con NH y TPH.

Objetivos específicos:

- Describir la etiología de las IFI probadas y probables, y de las IFIb.
- Describir las manifestaciones clínicas, los métodos diagnósticos, la evolución y las complicaciones de las IFI.
- Describir y comparar los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y la evolución entre las IFI por HF y las causadas por HL y hongos dimorfos (HD) (ya que pueden presentarse como levaduras y causar fungemia).

Pacientes y Métodos

Pacientes y diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, de cohorte, realizado en un hospital universitario de la Ciudad de Buenos

Aires, entre enero de 2003 y septiembre de 2020. La población estuvo conformada por pacientes adultos de 18 años o mayores, con NH y TPH ingresados, que presentaron una IFI probada o probable. El seguimiento fue realizado hasta el día 90 desde el diagnóstico de la IFI o hasta el fallecimiento, lo que ocurriera primero. Se excluyeron los episodios con datos clínicos insuficientes para evaluar apropiadamente las variables de estudio. Las fuentes de información fueron las historias clínicas, las bases de datos de la Sección Infectología, y los informes de laboratorio y de anatomía patológica. Los episodios de IFI fueron identificados mediante las bases de datos de la Sección Infectología, que realiza la atención y el seguimiento de todos los pacientes con NH y TPH. Además, se realizó un doble chequeo mediante los registros de las bases del laboratorio de microbiología.

El estudio se llevó a cabo con respeto a los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y a las normas de buena práctica clínica, y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del CEMIC (número de aprobación 1445).

Definiciones

El diagnóstico de IFI probada o probable se realizó según los criterios de la EORTC/MSG-ERC 2020¹⁶, y el de IFIb según los criterios del MSG-ERC/ECMM 2019¹⁷.

Se consideró neutropenia (NTP) un valor absoluto de neutrófilos < 500 céls./mm³ y NTP profunda y prolongada ≤ 100 céls./mm³ neutrófilos por 7 días o más¹⁸. Se definió tratamiento con corticosteroides en altas dosis al uso de una dosis mayor o igual a 20 mg/día de prednisona o equivalente, durante al menos dos semanas en el mes previo al diagnóstico de IFI. Se consideró hipogammaglobulinemia un valor absoluto de IgG < 500 mg/dL. La sobrecarga de hierro se definió por un valor de ferritina sérica > 2.000 ng/mL. Se consideró uso reciente de antimicrobianos a la administración de cualquiera de ellos por al menos 48 horas durante los 30 días previos a la IFI. El fallo del injerto se definió como un valor de neutrófilos < 500 céls./mm³ al día 28 post infusión del TPH, o < 100 céls./mm³ al día 21, una hemoglobina < 8 g/dL, o plaquetas < 20.000 céls./mm³ y requerimiento de soporte transfusional continuo.

El diagnóstico de infección asociada a catéter (IAC) fue definido por el aislamiento de igual microorganismo en muestras de sangre periférica y en cultivo de catéter según métodos estandarizados (técnica de Maki).

Se consideró coinfección a la detección de infección bacteriana y/o viral en forma simultánea al episodio de IFI. El diagnóstico de infección bacteriana se realizó por aislamiento microbiológico de muestras de hemocultivos o muestras clínicas del sitio de infección. Para la detección de infección viral se utilizaron técnicas moleculares

(reacción de la polimerasa en cadena) o técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) de muestras respiratorias.

El *shock* séptico se definió como el uso de vasopresores para mantener tensión arterial media (TAM) ≥ 65 mm Hg y lactato sérico > 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia, y el fallo multiorgánico (FMO) como el síndrome clínico caracterizado por el desarrollo progresivo y potencialmente reversible de dos o más fallas fisiológicas en órganos o sistemas de órganos¹⁹.

Se definió como tratamiento antifúngico empírico (TAE) a la administración de antifúngicos (AF) a pacientes de alto riesgo de desarrollar una IFI, que persistían neutropénicos, con fiebre y cultivos negativos luego de cuatro a siete días de tratamiento antimicrobiano apropiado, o en los que recurría la fiebre luego de una respuesta inicial. Se definió como tratamiento antifúngico anticipado (TA) a la administración de AF a pacientes que presentaban detección de galactomananos (GM) séricos de *Aspergillus* spp. Se consideró respuesta favorable al tratamiento a la ausencia de fiebre e hipotensión arterial, mejoría en los signos y síntomas del foco infeccioso, descenso de los valores de GM y mejoría de las imágenes.

Diagnóstico micológico

Para el diagnóstico micológico se utilizaron protocolos estandarizados. El estudio microscópico directo se realizó por observación en fresco y coloración de Giemsa de los materiales biológicos. Los materiales se cultivaron en medio de Sabouraud miel adicionado de un antimicrobiano (cloranfenicol) en concentración final de 100 µg/mL. La incubación se realizó a 28° C y a 35-37° C durante cuatro semanas. Las muestras de hemocultivos se procesaron por el sistema automatizado Bactec FX (Becton Dickinson) y la metodología de lisis centrifugación.

La identificación de las levaduras se realizó mediante estudio micromorfológico en agar harina de maíz con 1% de Tween 80, siembra en agar cromogénico para levaduras (CHROMagar™ Candida, París, Francia) y galerías API® ID 32C (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). La identificación de los hongos filamentosos se realizó a través de las características micromorfológicas mediante preparación por disociación montada en azul de lactofenol. A partir del año 2013, se utilizó espectrometría de masas, MALDI-TOF MS (Bruker® Daltonics, Bremen, Alemania), para la identificación de todas las especies.

La detección de GM en suero y lavado broncoalveolar (LBA) se llevó a cabo mediante test de ELISA (Platelia Aspergillus, Bio-Rad).

Estudios histopatológicos

Las muestras de tejidos fueron analizadas por el servicio de Anatomía Patológica de la institución empleándose tinciones de hematoxilina y eosina, PAS y Gomori-Grocott para identificar elementos fúngicos.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS para el análisis estadístico. Las variables categóricas se informaron mediante la frecuencia absoluta y porcentaje. Para las variables continuas se utilizaron medidas de centralidad (media o mediana) y dispersión (desvío estándar -DE- o rango intercuartilo-RIC), adecuadas según la distribución de las variables. Para comparar las IFI por HF versus IFI por HL y HD, se utilizaron la prueba de χ^2 o test exacto de Fisher para variables categóricas, y el test de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas. Se consideró significativo un valor de *p* menor a 0,05.

Resultados

En el período analizado se identificó un total de 83 episodios de IFI, de los cuales se excluyeron tres por falta de datos. Del total de 80 episodios analizados, 39 (48,8%) se clasificaron como probadas y 41 (51,2%) como probables; 54 (67,5%) fueron causadas por HF, 24 (30%) por HL y 2 (2,5%) por HD.

Características basales

Las características basales de la población se describen en la Tabla 1. Los motivos de ingreso hospitalario más frecuentes fueron NTP febril (38,8%), TPH (21,3%) y debut de la NH (13,8%). En un bajo porcentaje (8,8%) el motivo de ingreso fue la IFI. Las neoplasias más frecuentes fueron leucemia mieloblástica aguda (LMA) y linfoma no Hodgkin (LNH), en su mayoría recaídas o refractarias. El 32,5% había recibido un TPH, predominantemente alogénico. La mediana de días entre el TPH y la IFI fue de 15 (rango: 3-35). El 53,8% recibía PAF, con una mediana de días desde el inicio de la profilaxis hasta la IFI de 19 (RIC:12-33), siendo similar entre HF y HL/HD.

Los factores de riesgo para IFI se describen en la Tabla 2. Los más frecuentes fueron el uso de antimicrobianos, la presencia de catéter venoso central (CVC), y la quimioterapia (QT) reciente. Un gran porcentaje de pacientes presentó NTP, encontrándose más frecuentemente en aquellos con IFI por HF que por HL y HD (81,5% frente a 57,7%, *p* = 0,03). La mediana de días de NTP hasta la IFI fue de 16 (RIC: 7,5-31,5).

Etiologías

Las IFI más frecuentes fueron AI probables y CI (Figura 1). En la Tabla 3 se describe la etiología según la localización anatómica. Todos los casos de IFI con compromiso pulmonar y rinosinusal fueron causados por HF, y las rinosinusitis se clasificaron como probadas en 54,5%. Las IFI por HL y HD se presentaron en su mayoría con fungemia o infecciones diseminadas, y 76,2% de las CI se debieron a especies de *Candida* spp. no *albicans*.

Tabla 1. Características basales de la población total, pacientes con IFI por levaduras (HL) y hongos dimorfos (HD), y por hongos filamentosos (HF)

Características basales	Total (n = 80) n (%)	HL y HD (n = 26) n (%)	HF (n = 54) n (%)
Edad (mediana, RIC)	54 (44-63)	56.5 (46-67,5)	51 (41,5-60,3)
Sexo masculino	42 (52,5)	14 (53,8)	28 (51,9)
Charlson (mediana, RIC)	3 (2-5)	4 (2,8-5)	3 (2-4,3)
Enfermedad de base:			
- Leucemias agudas y mielodisplasia	44 (55)	11 (42,3)	33 (61,1)
- Linfomas	18 (22,5)	9 (34,6)	9 (16,7)
- Mieloma múltiple	7 (8,8)	5 (19,2)	2 (3,7)
- Leucemia linfoide crónica	6 (7,5)	1 (3,8)	5 (9,3)
- Otras	5 (6,3)	0	5 (9,3)
Estadio enfermedad:			
- Debut/Inducción	22 (27,5)	7 (27)	15 (27,8)
- Recaída/Recidiva	18 (22,5)	5 (19,2)	13 (24)
- Remisión completa	16 (20)	6 (23)	10 (18,5)
- Refractaria/Progresiva	14 (17,5)	5 (19,2)	9 (16,7)
- Remisión parcial	7 (8,8)	3 (11,5)	4 (7,4)
- Fase crónica	3 (3,8)	0	3 (5,6)
TPH	26 (32,5)	9 (34,6)	17 (31,5)
- Autólogo	8 (10)	3 (11,5)	5 (9,3)
- Alogénico	18 (22,5)	6 (23,1)	12 (22,2)
- Relacionado	3 (3,8)	0	3 (5,6)
- No relacionado	9 (11,3)	3 (11,5)	6 (11,1)
- Haploidéntico	5 (6,3)	3 (11,5)	2 (3,7)
EICH	9 (11,3)	1 (3,8)	8 (14,8)
- Aguda	3	0	3 (5,6)
- Crónica	6 (7,5)	1 (3,8)	5 (9,3)
Profilaxis antifúngica	43 (53,8)	12 (46,2)	31 (57,4)
- Fluconazol	20 (46,5)	7 (27)	13 (24,1)
- Voriconazol	7 (16,3)	1 (3,8)	6 (11,1)
- Posaconazol	7 (16,3)	3 (11,5)	4 (7,4)
- Equinocandinas	4 (9,3)	1 (3,8)	3 (9,7)
- Itraconazol	3 (6,9)	0	3 (5,6)
- Anfotericina IV	2 (5,6)	0	2 (3,7)

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. EICH: enfermedad injerto contra hospedero, RIC: rango intercuartil. IV: intravenosa.

Características clínicas y métodos diagnósticos

En la Tabla 4 se presentan las características clínicas de los episodios de IFI. La mediana de días entre el ingreso hospitalario y la IFI fue de 15 (RIC: 7-24,5).

Los cultivos fueron positivos en todos los casos de IFI por HL y HD (principalmente los hemocultivos), y en 30% de las IFI por HF, en su mayoría biopsias de senos paranasales (SPN). El 12,5% presentó diagnóstico de IAC, y todos los casos fueron por HL.

Se solicitaron imágenes tomográficas en 92,5% de los casos (tomografía computada (TC) de tórax: 86,3% y TC de SPN: 65%) e imágenes abdominales (ecografía y resonancia magnética) en 51,3%. Se realizó LBA en 35% de los casos.

El diagnóstico de AI se realizó en todos los casos a través de la detección de GM positivo (52,8% en muestras de LBA, 38,9% en suero y 8,3% en ambas), junto con una TC patológica. En dos casos se obtuvo cultivo positivo

Tabla 2. Factores predisponentes para las IFI

Factores predisponentes	Total (n = 80) n (%)	HL y HD (n = 26) n (%)	HF (n = 54) n (%)	p
Comorbilidades:				
- Diabetes mellitus	10 (12,5)	5 (19,2)	5 (9,3)	0,3
- Enfermedad renal crónica	6 (7,5)	4 (15,4)	2 (3,7)	0,08
- Hipogammaglobulinemia	10 (12,5)	5 (19,2)	5 (9,3)	0,3
Neutropenia	59 (73,8)	15 (57,7)	44 (81,5)	0,03
Neutropenia profunda y prolongada	39 (48,8)	10 (66,7)	29 (66)	1
Quimioterapia en los últimos 30 días	47 (58,8)	16 (61,5)	31 (57,4)	0,8
Corticosteroides en altas dosis	19 (23,8)	5 (19,2)	14 (26)	0,6
Anti linfocitarios:	25 (31,3)	8 (30,8)	17 (31,5)	1
- Fludarabina	22 (27,5)	8 (30,8)	14 (26)	
- GAT	7 (8,8)	0	7 (13)	
Biológicos 6 meses previos	22 (27,5)	7 (27)	15 (27,8)	1
Antimicrobianos en los últimos 30 días	64 (80)	24 (92,3)	40 (74)	0,07
Catéter venoso central	63 (78,8)	24 (92,3)	39 (72,2)	0,04
Sobrecarga de hierro (n: 58)	23/58 (39,6)	3/18 (16,7)	20/40 (50)	0,05
Mucositis	18 (22,5)	9 (34,6)	9 (16,7)	0,09
Infección por citomegalovirus	10 (12,5)	1 (3,8)	9 (16,7)	0,15
Nutrición parenteral	10 (12,5)	4 (15,4)	6 (11,1)	0,7
IFI previa	5 (6,3)	1 (3,8)	4 (7,4)	1
Fallo del injerto	3 (3,8)	1 (3,8)	2 (3,7)	1

GAT: gammaglobulina anti-timocítica.

- *Aspergillus* spp.
- *Candida* spp.
- *Fusarium* spp.
- Hifas tabicadas sin identificar
- *Rhizopus* spp.
- *Histoplasma capsulatum*
- *Trichosporon asahii*
- *Alternaria* spp.
- *Trichoderma* spp.
- *Scedosporium apiospermum*
- *Rhodotorula mucilaginosa*
- Infección mixta (*Fusarium* spp. + *Alternaria* spp.)

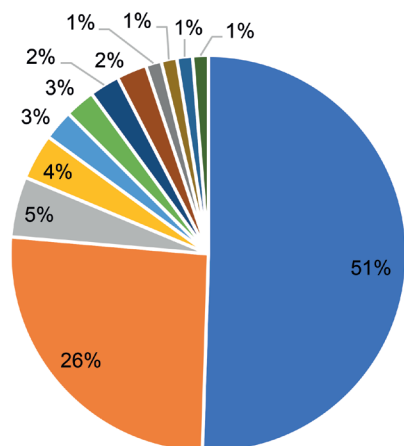


Figura 1. Etiología de las IFI.

Tabla 3. Etiología de las IFI según localización. *IFI clasificadas como probadas

Localización (%)	Etiología	Total (n = 80), n (%)
Pulmonar (45)	Aspergilosis probables	36 (45)
Fungemia (31,3)	<i>C.parapsilosis</i>	10 (12,5)
	<i>C.albicans</i>	4 (5)
	<i>C.glabrata</i>	2 (2,5)
	<i>Trichosporon asahii</i>	2 (2,5)
	<i>C.krusei</i>	1 (1,25)
	<i>C.tropicalis</i>	1 (1,25)
	<i>Candida</i> spp.	1 (1,25)
	<i>Fusarium solani</i>	1 (1,25)
	<i>Fusarium proliferatum</i>	1 (1,25)
	Hifas hialinas tabicadas	1 (1,25)
	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	1 (1,25)
Rinosinusal (13,8)	<i>Aspergillus</i> sección <i>Flavi</i> *	3 (3,8)
	<i>Rhizopus oryzae</i> *	1 (1,25)
	<i>Rhizopus arrhizus</i> *	1 (1,25)
	<i>Alternaria</i> spp.	1 (1,25)
	<i>Trichoderma longibrachiatum</i>	1 (1,25)
	<i>Fusarium solani</i> *	1 (1,25)
	<i>Fusarium</i> spp. + <i>Alternaria</i> spp.	1 (1,25)
	Hifas tabicadas no identificadas	1 (1,25)
	GM positivo + clínica compatible	1 (1,25)
Diseminado (5)	<i>Histoplasma capsulatum</i>	2 (2,5)
	Infección diseminada por hifas tabicadas no identificadas	1 (1,25)
	Candidiasis diseminada crónica por <i>C. albicans</i>	1 (1,25)
		1 (1,25)
Piel y tejidos blandos (3,8)	<i>Aspergillus</i> sección <i>Flavi</i>	1 (1,25)
	<i>C. glabrata</i>	1 (1,25)
	<i>Alternaria alternata</i>	1 (1,25)
Sistema nervioso central (1,3)	<i>Scedosporium apiospermum</i>	1 (1,25)

Tabla 4. Características clínicas de los episodios de IFI

Características clínicas	Total (n = 80) n (%)	HL y HD (n = 26) n (%)	HF (n = 54) n (%)	p
APACHE II (mediana, RIC)	17 (13-19)	17 (12,5-19,25)	17 (13-19)	0,8
Fiebre	73 (91,3)	26 (100)	47 (87)	0,09
Hipotensión arterial	16 (20)	6 (23)	10 (18,5)	0,8
NTP febril	46 (57,5)	14 (53,8)	32 (59,3)	0,8
Coinfección bacteriana	24 (30)	5 (19,2)	19 (35,2)	0,2
Coinfección por virus respiratorios*	14 (17,5)	6 (23)	8 (14,8)	0,7

*Rinovirus (n: 5), influenza B (n: 2), virus respiratorio sincial (n: 2), influenza A (n: 1), virus parainfluenza (n: 1), metapneumovirus (n: 1), virus varicela-zoster (n: 1), y SARS-CoV2 (n: 1).

de LBA con aislamiento de *Aspergillus* sección *Terrei* y *Aspergillus* sección *Fumigati*. Los patrones tomográficos más frecuentes en las aspergilosis pulmonares (AP) fueron vidrio esmerilado (52,8%), infiltrado alveolar (38,9%), nódulos múltiples (27,8%) y nódulo con halo (22,2%).

Los hallazgos de imágenes de las rinosinusitis fueron engrosamiento mucoso (81,2%) y de cornetes (45,5%), y ocupación total del seno (63,6%). Los SPN más afectados fueron el etmoidal y los senos maxilares, y dos casos se presentaron como pansinusitis.

IFI de brecha (IFIb)

La mitad de los episodios de IFI fueron IFIb (70% fueron causadas por HF y 45% se clasificaron como IFI probada) (Tabla 5). La mayoría recibía PAF con azólicos; los AF administrados fueron fluconazol (45%), posaconazol (20%), voriconazol (10%), equinocandinas (10%), itraconazol (7,5%) y anfotericinas lipídicas (7,5%). La mediana de días entre el inicio de la PAF y la IFIb fue de 20 (RIC: 14-33). La IFIb fue más frecuente en pacientes con NTP ($p = 0,04$) y en los que recibieron un TPH ($p = 0,02$). Comparadas con las IFI que no fueron de brecha, no se observaron diferencias en la mortalidad global.

Tratamiento y evolución

Tres pacientes no recibieron tratamiento por la rápida evolución del cuadro. De los casos restantes, la mayoría utilizó TA (75,3%). La monoterapia fue el régimen más prescrito en todos grupos. En las IFI por HF, los AF utilizados con mayor frecuencia fueron anfotericinas lipídicas (36,5%) y voriconazol (38,5%); mientras que en las IFI por HL predominaron las equinocandinas (36%). Un bajo porcentaje (7,8%) recibió tratamiento combinado (anfotericina liposomal + azólicos, equinocandinas + fluconazol y equinocandinas + anfotericina liposomal). En los pacientes que presentaron IFIb, el uso de anfotericinas fue más frecuente (55% frente a 30% sin IFIb, $p < 0,05$).

Se realizó *toilette* quirúrgica en 15 (18,8%) casos: IFI con compromiso rinosinusal (n: 11), fusariosis con compromiso de SPN (n: 1), infección de piel y tejidos blandos por *C. glabrata* (n: 1), y scedosporiosis con compromiso de sistema nervioso central (n: 1). En todas las IAC se retiró el catéter.

La evolución fue similar entre las IFI por HL y HD en comparación con las IFI por HF (Tabla 6). La mortalidad global y mortalidad relacionada a la IFI al día 90 fueron de 51,3 y 23,8% respectivamente. Las causas de las muertes relacionadas a la IFI fueron: aspergilosis

Tabla 5. Etiología y localización de las IFI de brecha

Localización (5)	Etiología	Total (n = 40), n (%)
Pulmonar (50)	Aspergilosis probables	20 (50)
Fungemia (27,5)	<i>C. parapsilosis</i>	4 (10)
	<i>Trichosporon asahii</i>	2 (5)
	<i>C. glabrata</i>	1 (2,5)
	<i>C. krusei</i>	1 (2,5)
	<i>Fusarium solani</i>	1 (2,5)
	<i>Fusarium proliferatum</i>	1 (2,5)
	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	1 (2,5)
Rinosinusal (12,5)	<i>Rhizopus oryzae</i>	1 (2,5)
	<i>Rhizopus arrhizus</i>	1 (2,5)
	<i>Trichoderma longibrachiatum</i>	1 (2,5)
	<i>Fusarium solani</i>	1 (2,5)
	Hifas tabicadas no identificadas	1 (2,5)
Diseminado (5)	<i>Histoplasma capsulatum</i>	1 (2,5)
	Candidiasis diseminada crónica por <i>C. albicans</i>	1 (2,5)
Piel y tejidos blandos (5)	<i>Aspergillus</i> sección <i>Flavi</i>	1 (2,5)
	<i>C. glabrata</i>	1 (2,5)

Tabla 6. Evolución y mortalidad de IFI

	Total (n = 80) n (%)	HL y HD (n = 26) n (%)	HF (n = 54) n (%)	p
Admisión a UCI	27 (33,8)	7 (27)	20 (37)	0,45
ARM	17 (21,6)	6 (23,1)	11 (20,4)	0,2
Shock	13 (16,3)	4 (15,4)	9 (16,7)	0,7
Falla multiorgánica	23 (28,8)	7 (27)	16 (29,6)	1
Respuesta al tratamiento (n: 77)	55 (71,4)	20 (26)	35 (45,4)	0,3
Mortalidad al día 90	41 (51,3)	11 (42,3)	30 (55,6)	0,3
Mortalidad relacionada	19 (23,8)	5 (19,2)	14 (25,9)	1

UCI: unidad de cuidados intensivos. ARM: asistencia respiratoria mecánica.

pulmonares (n: 9), candidemias (n: 4), rinosinusitis por *Aspergillus* sección *Flavi* (n: 2), trichosporonosis (n: 1), scedosporiosis (n: 1), fungemia por hifas hialinas tabicadas (n: 1), e infección diseminada por hifas tabicadas no identificadas (n: 1).

Discusión

El presente estudio describe los resultados de una cohorte de pacientes con NH y TPH que desarrollaron IFI. La población estuvo compuesta por pacientes adultos, cuyas enfermedades de base más frecuentes fueron leucemias agudas y mielodisplasias. La mayoría de las NH se encontraban activas en el momento del diagnóstico de la IFI y una gran proporción de los pacientes se encontraban neutropénicos, con elevado nivel de inmunosupresión por haber recibido QT, terapias anti-linfocitarias, agentes biológicos y corticosteroides en dosis altas.

Los HF fueron los agentes etiológicos más frecuentes, y dentro de este grupo, la mayoría fueron AP probables, diagnosticados por GM en suero y/o LBA; asimismo, la presencia de imágenes típicas de angioinvasión, como los nódulos con halo, fueron infrecuentes.

La mitad de los pacientes presentó IFIb, siendo las AP probables y candidemias las más frecuentes. La mayoría de los pacientes presentó fiebre, y cerca de la mitad tuvo coinfecciones bacterianas o virales. La mortalidad global a los 90 días fue elevada y en la mitad de los casos se relacionó a la IFI.

Los pacientes con leucemias agudas y los receptores de TPH alogénicos habitualmente presentan el mayor riesgo de IFI, principalmente por HF^{3,5,6,20}. En una revisión llevada a cabo por el grupo SEIFEM, los pacientes con LMA y TPH alogénicos presentaron la mayor incidencia de IFI (10 a 25 y 7 a 15% respectivamente), principalmente aquellos con enfermedad recaída o refractaria, y los que recibían tratamiento inmunosupresor¹. Asimismo, en tres publicaciones que evaluaron las IFI en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), la incidencia fue de 8,8 - 12,1 y 12,8%²⁰⁻²². En nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes tenían leucemias agudas, y un tercio había recibido un TPH alogénico, la mayoría de donante no relacionado. Coincidentemente con la bibliografía, la mayoría se encontraba con la enfermedad recaída o refractaria, y un porcentaje menor en QT de inducción. Los pacientes que se internaron para recibir un TPH presentaron la infección en el transcurso de las primeras dos semanas post prendimiento del injerto. Este resultado contrasta con otros estudios en los cuales la mediana de días entre la infusión y la IFI fue mayor a 30^{3,7}.

La mayoría de los pacientes tenían varios factores de riesgo para IFI, y la NTP se observó principalmente en aquellos que presentaron IFI por HF. En las IFI por HL/

HD, el uso de CVC fue más frecuente, y todos los casos de IAC se presentaron en este grupo. Estos datos coinciden con la literatura médica^{2,4,23,24}. Caira y cols., en un estudio prospectivo y multicéntrico, que incluyó pacientes con LMA en QT de inducción, identificaron que los días de NTP (OR 1,03, IC 95% 1-1,06, p = 0,042) y la presencia de CVC (OR 7,25, IC 95% 0,93-56, p = 0,058) fueron factores de riesgo para IFI por HF y por HL respectivamente².

Casi la totalidad de los pacientes se presentaron con fiebre y en una gran mayoría se pudo identificar el foco clínico de la infección. Además, una elevada proporción presentó coinfección bacteriana o viral. Esto destaca la importancia de implementar precozmente los métodos diagnósticos disponibles para identificar infecciones mixtas en pacientes con NH y TPH^{21,23,25,26}.

Las AP fueron las IFI más frecuentes, y todas se clasificaron como probables. Se diagnosticaron a través de GM positivos, principalmente en LBA, junto con una TC de tórax patológica. Múltiples estudios destacan la importancia de estos métodos para el diagnóstico temprano de AP, ya que incrementan significativamente la eficacia diagnóstica en comparación con los estudios microbiológicos clásicos²⁵⁻²⁷. En un estudio retrospectivo en pacientes con NH, el GM en LBA presentó mayor sensibilidad (91,3% para un punto de corte mayor o igual a 1,0) en comparación con el cultivo y la microscopía (50 y 53%, respectivamente), con un valor predictor negativo de 96%²⁸. Además, algunos estudios reportaron que la sensibilidad del GM en LBA no disminuye significativamente con el uso de AF durante los tres días previos a la realización del procedimiento²⁹. En nuestro estudio, los patrones tomográficos fueron inespecíficos en un alto porcentaje de los casos, y una proporción significativamente menor presentó el típico hallazgo del nódulo con halo. Esto concuerda con los datos de la bibliografía que muestran que las imágenes más precoces de las AP son consolidaciones, micronódulos e infiltrados en vidrio esmerilado³⁰⁻³².

Los HL se aislaron principalmente de hemocultivos. Las levaduras del género *Candida* fueron la principal causa de fungemia, y la especie aislada con mayor frecuencia fue *C. parapsilosis*, y no *C. albicans* como muestran otras series^{10,24,33}. Esto pone de manifiesto que el perfil etiológico de las candidemias difiere según la región, el país y el centro, determinando la importancia de contar con datos locales. Otras especies aisladas de hemocultivos, pero con menor frecuencia, fueron *Fusarium* spp., *Rhodotorula mucilaginosa* y *Trichosporon asahii*, todas se presentaron como IFIb.

La mitad de las IFI se presentaron como infección de brecha, principalmente durante PAF con azólicos. El AF más utilizado fue fluconazol, y quizás por este motivo la mayoría presentó infección por HF. En un estudio que comparó las IFIb según el azólico recibido, la incidencia

con voriconazol, itraconazol y fluconazol fue de 6-11 y 15%, respectivamente ($p = 0,007$)¹². La elevada frecuencia de IFIb, remarca la importancia de mantener un alto índice de sospecha en pacientes con factores de riesgo para IFI que reciben PAF.

La mayoría de los tratamientos fueron TA, y los AF más utilizados fueron formulaciones lipídicas de anfotericina B, voriconazol y equinocandinas. Del mismo modo, anfotericina B liposomal fue el AF más prescrito en pacientes que presentaron IFIb, acorde a lo publicado en recomendaciones de expertos y en el consenso italiano de IFIb³⁴⁻³⁵.

En todos los casos de rinosinusitis se realizó control del foco con cirugías endoscópicas. El desbridamiento quirúrgico ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia y la mayoría de los estudios recomiendan combinar el tratamiento AF con la resección quirúrgica de los tejidos afectados, siempre que sea posible³⁶. Por otro lado, se retiró el catéter en todas las IAC. Ambos procedimientos son fuertemente recomendados para el adecuado control de la infección y la reducción de la mortalidad. Un estudio que evaluó el impacto de la extracción del CVC en 404 pacientes con cáncer y candidemia, demostró que la retención del catéter luego de 72 horas de la candidemia fue un predictor de mortalidad (OR 3,9, IC 95% 1,4-10,6, $p = 0,01$)³⁷.

En nuestro estudio, la evolución de las IFI fue similar para HL, HD y HF, con una mortalidad global de 51,3%. Nuestros datos son similares a los publicados por Girmenia y cols., quienes describieron en pacientes que habían recibido un TPH alogénico una mortalidad global de 46,3% y relacionada a la IFI de 44,7%⁵.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son

su carácter unicéntrico y su diseño retrospectivo, motivo por el cual no contamos con algunos datos de relevancia, como son la sensibilidad *in vitro* de los aislados o el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de los AF, los cuales nos permitirían explicar mejor el éxito o la falla del tratamiento y la alta frecuencia de IFIb. No obstante, creemos que los hallazgos descritos en nuestra cohorte aportan datos importantes a nivel nacional para el abordaje de pacientes con NH y TPH e IFI.

Conclusión

En resumen, en nuestro estudio las IFI fueron causadas en su mayoría por HF, principalmente AP probables y rinosinusitis; en tanto que las candidemias fueron causadas mayormente por *Candida* spp. no *albicans*. Una gran proporción fueron IFIb, la mayoría presentó imágenes inespecíficas y en un alto porcentaje el diagnóstico se obtuvo mediante biomarcadores. La mortalidad fue elevada, tanto en IFI por HF como por HL y HD. Por este motivo, ante la sospecha diagnóstica de IFI en pacientes con NH y TPH, destacamos la importancia de implementar precozmente diferentes métodos complementarios y estudios invasivos, con realización de cultivos, biomarcadores e imágenes, y de iniciar tempranamente un tratamiento antifúngico apropiado, aún en pacientes que se encuentren recibiendo PAF.

Agradecimientos: A Valeria Melia, traductora científica de la Unidad de Investigación CEMIC-CONICET, por la edición del resumen en idioma inglés.

Referencias bibliográficas

- 1.- Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev* 2017; 31(2): 17-29. doi: 10.1016/j.blre.2016.09.002.
- 2.- Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica* 2015; 100(2): 284-92. doi: 10.3324/haematol.2014.113399.
- 3.- Kontoyannis 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(8): 1091-100. doi: 10.1086/651263.
- 4.- Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2012; 96(6): 748-57. doi: 10.1007/s12185-012-1210-y.
- 5.- Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(6): 872-80. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.03.004.
- 6.- George B, Menon H, Bhurani D, Damodar S, Apte S, Tulika S, et al. A prospective observational multi-institutional study on invasive fungal infections following chemotherapy for acute myeloid leukemia (MISFIC Study): a real world scenario from India. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2020; 36(1): 97-103. doi: 10.1007/s12288-019-01173-y.
- 7.- Sun Y, Meng F, Han M, Zhang X, Yu L, Huang H, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(6): 1117-26. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.018. Epub 2015 Mar 31.
- 8.- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010; 95(4): 644-50. doi: 10.3324/haematol.2009.012054. Epub 2009 Oct 22.

- 9.- van de Peppel R J, Visser L G, Dekkers O M, de Boer M G J. The burden of invasive aspergillosis in patients with haematological malignancy: A meta-analysis and systematic review. *J Infect* 2018; 76(6): 550-62. doi: 10.1016/j.jinf.2018.02.012. Epub 2018 May 1.
- 10.- Sipsas N, Lewis R, Tarrand J, Hachem R, Rolston K, Raad I, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 2009; 115(20): 4745-52. doi: 10.1002/cncr.24507.
- 11.- Posteraro B, De Carolis E, Criscuolo M, Ballanti S, De Angelis G, Del Principe M, et al. Candidaemia in haematological malignancy patients from a SEIFEM study: epidemiological patterns according to antifungal prophylaxis. *Mycoses* 2020; 63(9): 900-10. doi: 10.1111/myc.13130. Epub 2020 Jul 3.
- 12.- Rodríguez-Veiga R, Montesinos P, Boluda B, Lorenzo I, Martínez-Cuadrón D, Salavert M, et al. Incidence and outcome of invasive fungal disease after front-line intensive chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia: impact of antifungal prophylaxis. *Ann Hematol* 2019; 98(9): 2081-8. doi: 10.1007/s00277-019-03744-5.
- 13.- Wasylshyn A, Linder K, Castillo C, Zhou S, Kauffman C, Miceli M. Breakthrough invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia. *Mycopathologia* 2020; 185(2): 299-306. doi: 10.1007/s11046-019-00418-8.
- 14.- Dictar M O, Maiolo E, Alexander B, Jacob N, Verón M T. Mycoses in the transplanted patient. *Medical Mycology* 2000; 38: 251-8. PMID: 11204153.
- 15.- Dignani M C, Davel G, Refojo N, Mazza M, Córdoba S, Hevia A, et al. The epidemiology of mould infections in Argentina: review and experience. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6: 336-45. doi: 10.1007/s12281-012-0115-9.
- 16.- Donnelly J, Chen S, Kauffman C, Steinbach W, Baddley J, Verweij P, 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 (EORTC/MSG) Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020; 71(6): 1367-76. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
- 17.- Cornely O, Hoenigl M, Lass-Flörl C, Chen S, Kontoyiannis D, Morrissey C et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses* 2019; 62(9): 716-29. doi: 10.1111/myc.12960.
- 18.- Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (4): e56-e93. doi: 10.1093/cid/cir073.
- 19.- Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* (2003); 29: 530-8. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x.
- 20.- Cattaneo C, Gramegna D, Malagola M, Pagani C, Borlenghi E, Cerqui E, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: a still frequent condition with a negative impact on the overall treatment outcome. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(12): 3044-50. doi: 10.1080/10428194.2019.1613535.
- 21.- Nicolato A, Nouér SA, Garnica M, Portugal R, Maiolino A, Nucci M. Invasive fungal diseases in patients with acute lymphoid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(9): 2084-9. doi: 10.3109/10428194.2016.1154957.
- 22.- Gründahl M, Wacker B, Einsele H, Heinz WJ. Invasive fungal diseases in patients with new diagnosed acute lymphoblastic leukaemia. *Mycoses* 2020; 63(10): 1101-6. doi: 10.1111/myc.13151.
- 23.- Criscuolo M, Marchesi F, Candoni A, Cattaneo C, Nosari A, Veggia B, et al. Fungaemia in haematological malignancies: SEIFEM-2015 survey. *Eur J Clin Invest* 2019; 49(5): e13083. doi: 10.1111/eci.13083. Epub 2019 Mar 7.
- 24.- Cornely OA, Gachot B, Akan H, Bassetti M, Ozun O, Kibbler C, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis* 2015; 61(3): 324-31. doi: 10.1093/cid/civ293.
- 25.- Hachem R, Sumoza D, Hanna H, Girgawy E, Munsell M, Raad I. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer* 2006; 106(7): 1581-6. doi: 10.1002/cncr.21755.
- 26.- Nucci M, Nouér S A, Cappone D, Anaissie E. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome. *Haematologica* 2013; 98(11): 1657-60. doi: 10.3324/haematol.2013.094359.
- 27.- Guo Y, Chen Y, Wang K, Qin S, Wu C, Kong J. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate meta analysis and systematic review. *Chest* 2010; 138(4): 817-24. doi: 10.1378/chest.10-0488.
- 28.- Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 2009; 49(11): 1688-93. doi: 10.1086/647935.
- 29.- Nguyen M, Leather H, Clancy C, Cline C, Jantz M, Kulkarni V, et al. Galactomannan testing in bronchoalveolar lavage fluid facilitates the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(7): 1043-50. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.11.013.
- 30.- Nucci M, Nouér S A, Graziutti M, Kumar N S, Barlogie B, Anaissie E. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies. *Clin Infect Dis* 2010; 51(11): 1273-80. doi: 10.1086/657065.
- 31.- Girmenia C, Guerrisi P, Frustaci A, Fama A, Finolezzi E, Perrone S, et al. New category of probable invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients. *Clin Microbiol Infect* 2012 ;18(10): 990-6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03685.x.
- 32.- Greene R, Schlamm H, Oestmann J, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44(3): 373-9. doi: 10.1086/509917.
- 33.- Zirkel J, Klinker H, Kuhn A, Abele-Horn M, Tappe D, Turnwald D, et al. Epidemiology of Candida blood stream infections in patients with hematological malignancies or solid tumors. *Med Mycol* 2012; 50(1): 50-5. doi: 10.3109/13693786.2011.587211.
- 34.- Girmenia C, Busca A, Candoni A, Cesaro S, Luppi M, Nosari A, et al. Breakthrough invasive fungal diseases in acute myeloid leukemia patients receiving mould active triazole primary prophylaxis after intensive chemotherapy: An Italian consensus agreement on definitions and management. *Medical Mycology* 2019; 57(Supplement_2): S127-S137. doi: 10.1093/mmy/myy091.
- 35.- Lionakis M, Lewis R, Kontoyiannis D. Breakthrough invasive mold infections in the hematology patient: current concepts and future directions. *Clin Infect Dis* 2018; 67(10): 1621-30. doi: 10.1093/cid/ciy473.
- 36.- Zuniga M, Turner J. Treatment outcomes in acute invasive fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22(3): 242-8. doi: 10.1097/MOO.0000000000000048.
- 37.- Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004; 38(8): 1119-27. doi: 10.1086/382874.