

# Espectro y factores de riesgo de la infección fúngica invasora

Juan José Castón Osorio, Antonio Rivero Román y Julián Torre-Cisneros

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

**En los últimos años, las infecciones fúngicas invasoras han constituido un problema creciente en los pacientes inmunosuprimidos. Al mismo tiempo, los cambios en la práctica médica, como el empleo de profilaxis con azoles frente a *Candida* spp., han posibilitado una variación en el espectro de estas infecciones posibilitando un aumento en la incidencia de aspergilosis invasora y de infecciones por otros hongos filamentosos. Además, se han identificado nuevos factores de riesgo y diferente cronología en el comienzo de estas infecciones con respecto a lo acontecido en la última década. Por lo tanto, el conocimiento de este cambio en la epidemiología y los factores de riesgo de la infección fúngica invasora en pacientes que además reciben nuevos regímenes de inmunosupresión resulta de especial importancia para el manejo clínico de estas infecciones.**

**Palabras clave:** Infección fúngica invasora. Epidemiología. Factor de riesgo.

Spectrum and risk factors of invasive fungal infection

**In recent years, invasive fungal infection has become a growing problem in immunosuppressed patients. Simultaneously, changes in medical practice, such as the use of anti-*Candida* prophylaxis with azoles, has led to a shift in the epidemiology of these infections from *Candida* spp. to *Aspergillus* and other filamentous molds. Moreover, new risk factors for invasive fungal infection have been identified and the time of onset is different from that seen a decade ago. Recognition of these trends in patients receiving novel immunosuppressive regimens has important implications for the clinical management of fungal infection in this population.**

**Key words:** Invasive fungal infection. Epidemiology. Risk factor.

Correspondencia: Dr. J.J. Castón Osorio.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.  
Correo electrónico: juanjoco2005@yahoo.es

Manuscrito recibido el 20-5-2006; aceptado el 16-9-2006.

## Introducción

En los últimos años hemos asistido a un aumento en la frecuencia de la infección fúngica invasora (IFI). Este incremento se ha originado fundamentalmente como consecuencia de los cambios y avances desarrollados en la práctica médica a lo largo de este período, los cuales han posibilitado la existencia de un número cada vez mayor de pacientes trasplantados, la aparición de nuevas modalidades de trasplante, de nuevos inmunosupresores y una mayor longevidad de la población general con un consiguiente aumento de neoplasias que requieren tratamiento quimioterápico<sup>1-5</sup> (tabla 1).

Aunque tradicionalmente los hongos levaduriformes y en especial *Candida albicans* eran los agentes etiológicos más frecuentes de IFI, en los últimos años y coincidiendo con la instauración de prácticas de profilaxis con fluconazol en los pacientes trasplantados, hemos asistido en estos pacientes a un descenso en la frecuencia de infecciones invasoras por *Candida* spp. a favor de las infecciones producidas por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos, lo cual igualmente se ha visto reflejado en las causas de mortalidad por IFI<sup>6</sup>. En este sentido en un análisis publicado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos<sup>6</sup> se comprobó cómo a pesar de que la mortalidad por IFI experimentó un aumento global en las últimas 2 décadas, la mortalidad debida a *Candida* spp. disminuyó notablemente, probablemente debido a un mejor reconocimiento de estas infecciones en el hospital y a un inicio más precoz del tratamiento<sup>7</sup>. Por el contrario, la mortalidad debida a *Aspergillus* spp. se incrementó progresivamente a

TABLA 1. Variables que han contribuido al cambio en la epidemiología de las infecciones por hongos filamentosos

### Incremento en incidencia de infecciones por hongos filamentosos

- Mayor supervivencia de los pacientes
- Mejora en métodos de diagnóstico
- Empleo profiláctico de fluconazol

### Desarrollo más tardío de aspergilosis invasora

- Mayor supervivencia de los pacientes
- Menor duración de neutropenia
- Aparición tardía de EICH
- Profilaxis prolongada con ganciclovir

### Cambio de neutropenia a EICH como principal factor de riesgo de aspergilosis invasora

*Menor duración de neutropenia*

- Trasplante de progenitores procedentes de sangre periférica
- Empleo de factores estimuladores de colonias
- Trasplante no mieloablatoivo

EICH: enfermedad injerto contra huésped.

lo largo de este período. Además de las infecciones por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., las micosis producidas por otros hongos menos conocidos están constituyendo un motivo de preocupación creciente, debido a un aumento de los casos comunicados y a las limitadas opciones terapéuticas disponibles. Entre estos hongos se encuentran otras levaduras como *Trichosporon* spp., *Geotrichum capitatum* y *Rhodotorula* spp., así como los hongos dematiáceos y otros hongos filamentosos como *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Zigomicetos*.

## Infecciones invasoras por *Candida* spp.

Las infecciones por *Candida* spp. constituyen una de las causas más frecuentes de infecciones nosocomiales del torrente circulatorio, representando el cuarto microorganismo más frecuente causante de hemocultivos positivos en Estados Unidos<sup>8-10</sup> y el quinto en España<sup>11</sup>. En Estados Unidos, la incidencia hospitalaria anual de candidemia se ha incrementado entre 2 y 5 veces durante la década de 1980<sup>12,13</sup>, y aunque en Europa, los datos disponibles son aún escasos, en la mayoría de estudios realizados en diferentes países se muestra igualmente un incremento de esta incidencia. Entre estos países se encuentra Holanda donde en un estudio multicéntrico se ha evidenciado como la incidencia de candidemia se multiplicó por dos entre los años 1987 y 1995<sup>14</sup>. Igualmente se han documentado incrementos en esta incidencia en Islandia y Finlandia, aunque en otros países como Suiza y Noruega el número de candidemias ha permanecido estable durante la década de 1990<sup>15-18</sup>. Así mismo, en un estudio longitudinal de vigilancia activa basada en la población realizado en el año 2003 en Dinamarca, y que incluía a la mitad de la población de ese país, se ha evidenciado una elevada incidencia anual de candidemia (11 casos por cada 100.000 habitantes), lo que supone un incremento significativo de la misma desde el año 1992<sup>19</sup>.

En España, la mayoría de datos epidemiológicos disponibles sobre candidemias han procedido de estudios retrospectivos y transversales, sin embargo, recientemente Almirante et al<sup>20</sup> han comunicado el primer estudio epidemiológico sobre candidemias en el que se ha realizado una vigilancia activa basada en la población. Ello permite

identificar todos los casos de candidemia a pesar de la unidad de asistencia sanitaria donde se presenten, así como minimizar los sesgos de selección. En dicho estudio se evidenció una incidencia media anual de candidemia de 4,3 casos por cada 100.000 habitantes<sup>20</sup>, lo cual resulta inferior a lo observado en Estados Unidos (6-10 casos por cada 100.000 habitantes)<sup>21</sup>, aunque similar a lo comunicado en países del norte de Europa (1,7-4,9 casos por cada 100.000 habitantes). En este estudio<sup>20</sup>, los casos producidos en régimen ambulatorio representaron el 11% del total, y únicamente el 33% de los pacientes se encontraba en la unidad de cuidados intensivos (UCI) cuando se diagnosticó el episodio de candidemia, lo que resalta el hecho de que esta infección no es exclusiva de pacientes críticos. Al igual que en otros estudios de vigilancia realizados en Estados Unidos<sup>21</sup>, la incidencia de candidemia fue mayor en la población de niños menores de un año y en los mayores de 65 años.

Aunque como hemos observado las infecciones por *Candida* spp. representan un problema importante e incluso creciente en algunos países y grupos de población, resulta necesario destacar que la frecuencia de candidemia en otros grupos de pacientes ha experimentado un descenso significativo, como en el caso de los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos, donde la administración generalizada de pautas de profilaxis antifúngica con fluconazol ha determinado un descenso en la incidencia y en la mortalidad por candidiasis invasora<sup>22</sup>. De la misma forma, en los pacientes sometidos a trasplante hepático, la incidencia de esta infección ha disminuido notablemente, aunque en este caso además de la profilaxis con fluconazol ha influido de manera decisiva la mejora en determinados factores relacionados con la técnica quirúrgica que son conocidos factores de riesgo de candidiasis invasora en estos pacientes, como el tiempo empleado durante la intervención, el tiempo de isquemia, los requerimientos de hemoderivados o la realización de anastomosis en "Y" de Roux<sup>23</sup>.

Además del aumento en su incidencia, otra fuente de preocupación respecto a estas infecciones es el aumento de especies de *Candida* no *albicans* como causantes de episodios de candidiasis invasora, lo que podría ser debido sobre todo al extendido empleo de antifúngicos y en particular fluconazol. En España, los datos procedentes de la vigilancia activa basada en la población realizada durante 2 años en el área de Barcelona<sup>20</sup>, han mostrado, sobre un total de 345 casos de candidemia cómo *C. albicans* continúa siendo la especie más frecuente (51%), seguida de *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (9%) y *C. krusei* (4%), existiendo situaciones diferenciadas de mayor riesgo para cada especie (tabla 2). De esta forma, la candidemia por *C. albicans* se asoció con más frecuencia con la colonización previa cuando se comparó frente a las especies no *albicans*. *Candida parapsilosis* se asoció con mayor frecuencia a los pacientes pediátricos, a la presencia de catéter venoso central y a una menor mortalidad a los 30 días del episodio de candidemia, y *C. krusei* se asoció más frecuentemente a los pacientes neutropénicos y neoplásicos cuando se comparó con las especies no *krusei*. Cuando se estudió el foco de origen de la candidemia se encontró que el 57% de los catéteres vasculares evaluados fueron probablemente la fuente de infección lo que traduce la importancia de la retirada de estos catéteres siem-

TABLA 2. Distribución de especies de *Candida* por orden de frecuencia según características de los pacientes\*

<b>Pacientes de edad &lt; 1 año:</b>	<i>C. parapsilosis</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>
<b>CVC y NPT al diagnóstico:</b>	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>
<b>Neutropenia:</b>	<i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i>
<b>Infección por VIH:</b>	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>
<b>Pacientes ambulatorios:</b>	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>
<b>Tratamiento inmunosupresor:</b>	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>

\*Datos tomados de Almirante et al<sup>20</sup> sobre un total de 345 casos de candidemia recogidos entre los años 2002-2003, con la siguiente distribución: *C. albicans* (51%), *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (8%), *C. krusei* (4%), y otras especies (3%).  
CVC: catéter venoso central; NPT: nutrición parenteral total; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

pre que sea posible. En otro estudio de vigilancia basada en la población, de diseño y duración similares al anterior, y realizado en dos áreas de Estados Unidos<sup>21</sup> se recogieron 1.143 episodios de candidemia de los cuales el 45% se debieron a *C. albicans*, el 24% a *C. glabrata*, 13% a *C. parapsilosis* y 12% *C. tropicalis*. Estos datos apoyan los resultados de otros estudios epidemiológicos retrospectivos, pasivos y transversales en los que se han descrito diferencias en función de la región geográfica en cuanto a la prevalencia de las diferentes especies de *Candida no albicans*<sup>24,25</sup>. De esta forma, en Europa y en España existe una mayor tendencia a que en general *C. parapsilosis* represente la segunda especie de *Candida* más frecuente, aunque en países como Francia, Alemania o el Reino Unido, al igual que ocurre en Estados Unidos, *C. glabrata* sigue a *C. albicans* en frecuencia<sup>24,25</sup>. A pesar de que las causas para estas variaciones en el espectro de la candidiasis invasora no son bien conocidas, probablemente sean el reflejo de las diferencias existentes entre los pacientes que son atendidos en cada centro, así como de su diferente manejo clínico. En este sentido y dada la asociación entre candidemia por *C. parapsilosis* con la presencia de catéteres intravasculares y de nutrición parenteral<sup>26-28</sup>, junto con la posibilidad de su transmisión nosocomial a través de las manos del personal sanitario<sup>29</sup>, podemos pensar que probablemente los centros que presentan mayor incidencia de *C. parapsilosis* son aquellos que atienden a pacientes más graves, realizan manejos clínicos más agresivos y presentan insuficientes medidas de control de la infección nosocomial.

Uno de los aspectos de la candidiasis invasora que constituye un motivo de mayor preocupación es la alta mortalidad de estas infecciones. Los datos más recientes procedentes de estudios longitudinales realizados en Estados Unidos y en España confirman que la mortalidad de la candidiasis invasora continúa siendo elevada, oscilando entre el 36 y el 44%<sup>20,21</sup>. En estos estudios se resalta la importancia de la instauración de tratamiento antifúngico precoz y adecuado así como la retirada de los catéteres vasculares como factores decisivos en la mejora del pronóstico de estos pacientes.

Aunque teóricamente la resistencia a un antifúngico ampliamente utilizado como fluconazol podría influir en esta alta mortalidad, los resultados de los diferentes estudios evidencian que la resistencia a fluconazol es en la práctica un hecho infrecuente, tanto para *C. albicans* como para el resto de las especies a excepción de *C. krusei*, habiéndose documentado en los estudios de vigilancia activa, tasas globales de resistencia de entre 5,6 a 7%. Especial atención merece *C. glabrata* debido a que aunque sólo de un 3 a un 7 % de los aislamientos presentaron resistencia a fluconazol (concentración inhibitoria mínima [CIM],  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ ), el porcentaje de aislamientos con sensibilidad dosis-dependiente alcanzó hasta el 20%, lo que cuestiona la utilidad de fluconazol como tratamiento de primera elección tanto para estas infecciones como para el tratamiento de la candidemia en pacientes gravemente enfermos.

Por otro lado, las bajas tasas de resistencia global a fluconazol, sobre todo entre *C. albicans*, sugieren que no sería necesario la realización rutinaria de test de susceptibilidad antifúngica, y especialmente en los casos de candidemia por esta especie. La realización de estos tests po-

dría reservarse para aquellos casos de pacientes que no responden al tratamiento inicial o en aquellos que desarrollan candidemia "de brecha" mientras reciben profilaxis con fluconazol.

## Infecciones invasoras por otros hongos levaduriformes

Además de *Candida* spp. existen otras especies de levaduras que pueden ser responsables de micosis invasoras. Entre estas especies se encuentran fundamentalmente *Trichosporon* spp., *Geotrichum capitatum* y *Rhodotorula* spp., las cuales a pesar de ser aún poco frecuentes, se presentan habitualmente como IFI en pacientes inmunosuprimidos.

A pesar de que la taxonomía del género *Trichosporon* ha sido objeto de revisión a lo largo de los años, en la actualidad se acepta que este género incluye 17 especies<sup>30</sup>, entre las que se incluyen las seis que anteriormente eran consideradas como una única especie bajo la denominación de *T. beigeli*. Aunque estas 6 especies (*T. asahii*, *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. inkin*, *T. mucoides* y *T. ovoides*) son reconocidos patógenos para el hombre, la mayoría de infecciones invasoras se han relacionado con *T. asahii* y *T. mucoides*<sup>31</sup> las cuales se han asociado con la presencia de fungemia e infecciones diseminadas al igual que *Candida* spp., con la que comparten igualmente sus principales factores de riesgo<sup>32</sup>. La importancia de estas infecciones radica más que en su incidencia global, que continúa siendo baja, en el mal pronóstico que conllevan en los principales grupos de pacientes afectados, sobre todo aquellos con neoplasias hematológicas y especialmente leucemia aguda, donde se han documentado tasas de mortalidad de hasta el 77%<sup>33</sup>. Este mal pronóstico, incluso peor que el asociado a las infecciones invasoras por *Candida* spp., podría explicarse por que, a diferencia de lo que ocurre en la candidemia, hasta dos tercios de las fungemias por *Trichosporon* spp. se asocian a invasión tisular<sup>33</sup>.

En la actualidad los datos disponibles sobre el manejo terapéutico de estas infecciones son escasos, por lo que carecemos de pautas óptimas de tratamiento. La mayoría de casos publicados en la literatura especializada han sido tratados con distintas formulaciones de anfotericina B o con fluconazol bien en monoterapia o asociados con distintas combinaciones de antifúngicos<sup>33</sup>. Sin embargo, la susceptibilidad de *Trichosporon* spp. a la anfotericina B es variable, habiéndose documentado infecciones "de brecha" en pacientes con neutropenia febril tratados con este antifúngico<sup>34</sup>. De la misma forma la presencia de casos con ausencia de respuesta clínica a fluconazol ha motivado la investigación de los nuevos triazoles, voriconazol, posaconazol y ravuconazol, los cuales han mostrado potente actividad *in vitro* contra aislamientos de *T. asahii* y otras especies de *Trichosporon*<sup>35</sup>. La escasa actividad *in vitro* de las equinocandinas frente a *Trichosporon* spp.<sup>36,37</sup> aleja la posibilidad de su empleo como terapia para estas infecciones<sup>38</sup>.

Al igual que para *Trichosporon* spp., la nomenclatura de *Geotrichum capitatum*, originariamente denominado *Trichosporon capitatum*, ha sido sometida a una extensa revisión<sup>39,40</sup>, sin que se haya alcanzado un consenso sobre la nomenclatura definitiva para esta levadura, la cual es de-

nominada por algunos autores como *Blastoschizomyces capitatus*<sup>41,42</sup>. En la actualidad, los conocimientos sobre la epidemiología de las micosis invasoras por *G. capitatum* son limitados. La mayoría de casos documentados se han producido en pacientes inmunosuprimidos, principalmente por neoplasias hematológicas como leucemia aguda en tratamiento quimioterápico<sup>33</sup>. En este grupo de pacientes, la incidencia comunicada oscila entre el 0,3-0,5%<sup>33,43</sup> lo que supone una incidencia muy baja si la comparamos con la incidencia de infecciones invasoras por otras levaduras como *Candida* spp. Esta baja incidencia parece confirmarse mediante los resultados de un estudio multicéntrico de vigilancia sobre fungemia en pacientes con cáncer llevado a cabo durante 2 años, en el cual de 269 casos de fungemia, únicamente 2 fueron debidos a *G. capitatum*<sup>44</sup>. A pesar de esta escasa incidencia global, los datos procedentes de una reciente revisión retrospectiva<sup>33</sup> donde se incluyeron 99 casos de IFI probada y probable por *G. capitatum*, evidenciaron una distribución no homogénea de los episodios de infección, con una mayor frecuencia de casos en Europa (85%) y especialmente en España, Italia y Francia, lo que podría sugerir que existen factores climáticos que podrían desempeñar un papel importante en la epidemiología de las infecciones por *G. capitatum*.

Los datos publicados sobre la susceptibilidad antifúngica de *G. capitatum* son limitados, aunque en general coinciden en la actividad *in vitro* de anfotericina B y la reducida susceptibilidad de ciertas cepas de *G. capitatum* a flucitosina, fluconazol e itraconazol<sup>45-48</sup>. Por el contrario, voriconazol presenta una gran actividad frente a esta levadura<sup>46</sup>, para la cual la eficacia de las equinocandinas no ha sido valorada.

Por último, otra levadura como *Rhodotorula* spp. está emergiendo como patógeno humano en pacientes inmunocomprometidos o en aquellos con dispositivos intravasculares, habiéndose descrito casos de fungemia, infecciones oculares, peritonitis y meningitis<sup>49-52</sup>. Entre las especies de *Rhodotorula* que han sido identificadas, *R. mucilaginosa* (anteriormente conocida como *Rhodotorula rubra*) es la de mayor prevalencia<sup>53</sup>. El grupo de pacientes con mayor riesgo de fungemia por *Rhodotorula* spp. son los pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas que reciben esteroideos y citotóxicos y que son portadores de catéteres intravasculares. Existen muy pocos estudios en la literatura médica que hayan evaluado la susceptibilidad antifúngica de *Rhodotorula* spp.<sup>54-56</sup>. Cuando se han estudiado aislamientos clínicos de esta levadura según los métodos del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)<sup>57</sup>, se ha comprobado que la mayoría son susceptibles a la anfotericina B y a la flucitosina, presentando altas concentraciones inhibitorias mínimas a fluconazol, itraconazol, voriconazol, caspofungina y micafungina<sup>54,58</sup>. Ravuconazol, entre los modernos triazoles es el antifúngico de mayor potencia, lo cual ha sido evidenciado en un estudio de susceptibilidad antifúngica realizado en España sobre 29 aislamientos de *Rhodotorula* spp.<sup>58</sup>, por lo que podría suponer una alternativa para el tratamiento de estas infecciones.

## Feohifomicosis

Las feohifomicosis son infecciones producidas por hongos de paredes gruesas y pigmentadas, conocidos como

hongos dematiáceos, que no se incluyen en entidades clínicas bien definidas. Por este motivo, infecciones fúngicas bien caracterizadas clínica e histológicamente como el micetoma, la cromoblastomicosis o la piedra negra, aunque son producidas por hongos dematiáceos no se consideran dentro de este grupo de infecciones<sup>59</sup>.

Entre las especies de hongos dematiáceos que con mayor frecuencia producen feohifomicosis se encuentran *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Drechslera*, *Exophiala*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Wangiella* y *Alternaria*, aunque el número de hongos dematiáceos descritos aumenta progresivamente. A pesar de que *Scedosporium prolificans* se incluye dentro de los hongos dematiáceos será comentado posteriormente en otro apartado de esta revisión.

En individuos inmunocompetentes, estos hongos pueden causar infecciones cutáneas y subcutáneas relacionadas con traumatismos, aunque se han descrito casos de infecciones invasoras sin claros factores de riesgo que afectan fundamentalmente al sistema nervioso central, y que probablemente se adquieren por inhalación del hongo<sup>60-62</sup>. Entre las especies que presentan un especial tropismo por el sistema nervioso central se encuentran *Cladophialophora bantiana*, *Bipolaris spicifera*, *Exophiala* spp., *Wangiella dermatitidis*, *Ramichloridium obovoideum* y *Chaetomium atrobrunneum*<sup>59</sup>.

En pacientes inmunosuprimidos pueden producirse infecciones sistémicas, aunque en receptores de trasplante la mayoría de casos descritos se corresponden con infecciones de piel y tejidos blandos<sup>63-65</sup>. En una revisión que incluyó a 34 pacientes trasplantados con infección por hongos dematiáceos<sup>63</sup>, el 79% presentó afectación de piel y tejidos blandos o hueso, mientras que el 21% restante presentó afectación sistémica con predominio de las infecciones del sistema nervioso central, siendo el tiempo medio de comienzo de la infección de 22 meses tras el trasplante.

La resección quirúrgica y el tratamiento prolongado con itraconazol durante 2 o 3 meses ha sido eficaz en la mayoría de pacientes sin enfermedad diseminada<sup>66</sup>. Sin embargo, en los pacientes inmunosuprimidos que presentan afectación sistémica, la mortalidad alcanza hasta el 79% a pesar de la cirugía y el tratamiento con anfotericina B<sup>59</sup>. Las actividades *in vitro* de los triazoles (itraconazol, voriconazol y posaconazol) son superiores a las de anfotericina B para muchos de los hongos dematiáceos<sup>67-69</sup>. Otros antifúngicos como caspofungina, no parecen ser tan activos *in vitro* como los azoles y su papel en el tratamiento de estas infecciones no está bien establecido<sup>70</sup>.

## Infecciones invasoras por *Aspergillus* spp.

Desde el comienzo de la década de 1990, se ha evidenciado un aumento en la frecuencia de aspergilosis invasora<sup>71,72</sup>. Aunque este incremento se ha documentado de forma global en los receptores de trasplante de órganos, son los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en los cuales este aumento ha sido más notable, pasando del 7,9% en 1992 al 16,9% en 1998<sup>4</sup>. Ello implica una gran importancia si tenemos en cuenta la mortalidad de la aspergilosis invasora en estos pacientes se eleva hasta el 90%<sup>2</sup>. Aunque no existen razones concluyentes para este hecho, el aumento en la frecuencia de aislamientos de *Aspergillus* spp. se ha producido de forma paralela al uso de pautas de profilaxis con fluconazol, un

antifúngico sin actividad contra este hongo. De hecho, el uso de fluconazol resultó ser un factor predictor independiente de infecciones invasoras por hongos filamentosos en un estudio realizado en pacientes con TPH<sup>73</sup>. El hecho de que no sea bien conocido el mecanismo definitivo por el cual el empleo de fluconazol puede favorecer la aparición de infecciones por hongos filamentosos, ha motivado que algunos autores planteen dudas a este respecto<sup>74</sup>. Estos interrogantes, además se apoyan en el hecho de que en general, las infecciones invasoras por *Candida* spp. se originan a partir de la propia flora endógena del individuo, a diferencia de las infecciones por hongos filamentosos que son básicamente exógenas. No obstante, se han postulado diversos mecanismos que podrían explicar esta asociación, como un aumento en la supervivencia de los pacientes motivado por la profilaxis con fluconazol, una mayor tendencia a la colonización por hongos resistentes a este antifúngico e incluso que fluconazol pudiera activar la expresión de ciertos genes de *Aspergillus* spp. lo que se traduciría en un aumento de su virulencia<sup>75</sup>.

Además de los pacientes trasplantados, los enfermos críticos constituyen otro grupo de pacientes donde las infecciones por *Aspergillus* spp. constituyen un problema cada vez más frecuente, aun en ausencia de inmunosupresión o enfermedad neoplásica. Aunque carecemos de estudios prospectivos para determinar los factores de riesgo de aspergilosis en estos pacientes, datos de estudios retrospectivos indican que las reagudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tratamiento esteroideo son situaciones de especial riesgo de aspergilosis invasora en esta población<sup>76,77</sup>.

Por otro lado, el aislamiento de otras especies de *Aspergillus* diferentes a *A. fumigatus* es cada vez más frecuente. En un estudio que incluyó a 5.500 pacientes receptores de TPH desde 1996 hasta 1998, el 33,7% de los cultivos positivos procedentes de lavado broncoalveolar o de biopsia fueron debidos a especies de *Aspergillus* no *fumigatus* en contraste con el 18,3% recogido entre los años 1993 y 1995<sup>78</sup>. Entre las especies de *Aspergillus* no *fumigatus* se encuentra *A. terreus*, un hongo cuyo reservorio principal es el suelo y que presenta altas tasas de resistencia a anfotericina B lo que ha condicionado una mayor mortalidad de estas infecciones, motivo por el cual ha constituido una fuente de especial preocupación<sup>79-81</sup>. Aunque las infecciones por este hongo continúan siendo infrecuentes, en algunos estudios realizados en TPH, *A. terreus* ha representado el 20% de las infecciones por hongos filamentosos<sup>72</sup>, habiéndose evidenciado como *A. terreus* en comparación con otras especies de *Aspergillus* presenta una mayor tendencia a presentar enfermedad rápidamente progresiva así como diseminación<sup>82</sup>.

Además de la emergencia de especies de *Aspergillus* no *fumigatus*, en los últimos años se han desarrollado otros cambios en cuanto a la epidemiología de la aspergilosis invasora. Entre ellos la aparición cada vez más tardía de esta infección en los pacientes trasplantados. Tradicionalmente en los receptores de TPH las infecciones por *Aspergillus* spp. han ocurrido en períodos precoces tras el trasplante fundamentalmente en relación con los períodos de neutropenia<sup>83</sup>. Sin embargo, la aparición de factores estimuladores de colonias, y de nuevas modalidades de trasplante como el trasplante de progenitores procedentes de la sangre periférica o el trasplante no mieloablativo, to-

dos ellos procedimientos que acortan la duración de la neutropenia, han posibilitado el que la mayoría de las infecciones ocurran en la actualidad después del prendimiento y fundamentalmente en relación con la aparición de enfermedad injerto contra huésped y su tratamiento<sup>84</sup>. Igualmente las actuales prácticas de profilaxis antimicrobiana han podido influir en el momento del comienzo de la aspergilosis invasiva. En este sentido, la prolongada duración de la profilaxis frente a citomegalovirus con ganciclovir se ha evidenciado no sólo como un factor de riesgo de enfermedad tardía por citomegalovirus sino también de aspergilosis invasora de comienzo tardío, aumentando el riesgo de esta infección 1,4 veces por semana a partir de la cuarta semana de administración de ganciclovir<sup>85</sup>.

Al igual que en el caso del TPH, en los receptores de trasplante hepático existe una tendencia al comienzo cada vez más tardío de la aspergilosis invasora. En un estudio<sup>86</sup> que comparó una cohorte de pacientes con aspergilosis invasora desde 1990 hasta 1995 con otra cohorte comprendida entre los años 1998 y 2001, se comprobó como el 55% de los episodios de aspergilosis en esta última cohorte se produjeron posteriormente a los primeros 90 días tras el trasplante, en comparación con el 23% acontecidos en la primera cohorte. Posteriormente en otro estudio realizado en el marco de la Red Española para el Estudio de las Infecciones en el Trasplante (RESITRA)<sup>87</sup> se evidenció como al igual que en el TPH, en el trasplante de órgano sólido existen factores de riesgo de aspergilosis invasora diferenciados en función del tiempo transcurrido tras el trasplante. De esta forma en períodos postoperatorios precoces (primeros 90 días tras el trasplante) los factores de riesgo implicados se corresponden globalmente con un curso postoperatorio más complicado (necesidad de empleo de fármacos vasoactivos, estancias prolongadas en UCI, insuficiencia renal y necesidad de hemodiálisis tras el trasplante, infecciones bacterianas concomitantes y enfermedad por citomegalovirus), por el contrario en períodos más tardíos, los factores de riesgo implicados reflejaban un estado de mayor inmunosupresión en pacientes de más edad y con disfunción crónica del injerto (edad, niveles plasmáticos elevados de tacrolimus o ciclosporina, empleo concomitante de ambos en un mismo paciente, neoplasias relacionadas con la inmunosupresión y rechazo crónico del injerto).

Todos estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de considerar la posibilidad de la aspergilosis invasora en estos pacientes aunque nos encontremos en períodos tardíos tras el trasplante y que además debemos atender a factores de riesgo diferenciados según el período postrasplante en el que nos encontremos, lo que podría ser útil para establecer a los grupos de pacientes de alto riesgo a la hora de establecer estrategias de profilaxis y seleccionar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento anticipado.

## Infecciones invasoras por hongos filamentosos no *Aspergillus*

### Agentes productores de hialohifomicosis

Por hialohifomicosis se entienden aquellas infecciones debidas a hongos filamentosos hialinos que presentan hifas septadas. Dentro de este grupo (en el cual se incluye a

*Aspergillus* spp.) se engloban hongos, que aunque todavía poco frecuentes, pueden presentar infecciones muy graves en los pacientes inmunocomprometidos. De todos ellos los más importantes en la actualidad son *Fusarium* spp. y *Scedosporium apiospermum*, los cuales presentan características histológicas semejantes a la aspergilosis, por lo que el diagnóstico definitivo únicamente puede realizarse mediante el cultivo. Las infecciones por *Fusarium* spp. han experimentado un aumento significativo a partir de la segunda mitad de la década de 1990, lo cual ha posibilitado que actualmente constituya el segundo hongo filamentos más frecuente causante de enfermedad invasora en los pacientes hematológicos y trasplantados de órgano sólido<sup>88,89</sup>. Aunque los principales factores de riesgo de fusariosis son bien conocidos como la neutropenia, la enfermedad injerto contra huésped y los tratamientos inmunosupresores<sup>90</sup>, otras circunstancias pueden favorecer las infecciones por *Fusarium* spp. En este sentido, se ha encontrado a este hongo en los sistemas de distribución de agua de los hospitales, lo que sugiere que estos sistemas podrían comportarse como una posible fuente de transmisión<sup>91</sup> motivando por tanto, la necesidad de una especial vigilancia de estas instalaciones. Para el tratamiento de estas infecciones debemos tener en cuenta que tanto la sintomatología, como los hallazgos radiológicos de la fusariosis son indistinguibles de la infección invasora por *Aspergillus* spp. Sin embargo, a diferencia de ésta, la infección diseminada por *Fusarium* spp. presenta habitualmente afectación cutánea así como una mayor frecuencia de aislamiento del hongo en los hemocultivos que llega a ser del 60%<sup>92</sup>, por lo que estas situaciones deben ser consideradas para un diagnóstico precoz de fusariosis. Este hongo presenta elevadas tasas de resistencia a numerosos antifúngicos, lo que condiciona una tasa de mortalidad de hasta el 80%. Aunque los resultados obtenidos con voriconazol han sido prometedores en algunos estudios<sup>93</sup>, en España los datos disponibles indican que tanto *F. solani* como *F. oxysporum* presentan altas tasas de resistencia a voriconazol, por lo que probablemente la anfotericina B a dosis elevadas sea el tratamiento más adecuado para estas infecciones.

*Scedosporium apiospermum* es la forma asexual de *Pseudallescheria boydii*, y constituye una de las principales causas de micetoma en pacientes inmunocompetentes. En los últimos años, las infecciones por este hongo se han incrementado como consecuencia de un aumento del número de pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor y a una mayor supervivencia de los pacientes con fibrosis quística, en los cuales, se ha descrito a *S. apiospermum* como el segundo hongo filamentos colonizador del tracto respiratorio más frecuente tras *A. fumigatus*<sup>94</sup>. Igualmente, los casos de afectación cerebral por *S. apiospermum* tras la aspiración de agua contaminada constituyen otra categoría emergente que ha contribuido al aumento de infecciones por este hongo<sup>94</sup>. En los pacientes inmunosuprimidos (fundamentalmente en pacientes sometidos a TPH), *S. apiospermum* puede causar infecciones diseminadas con especial predilección por la afectación del sistema nervioso central<sup>95,96</sup>. En estos pacientes el mayor número de episodios de infección se producía en períodos precoces tras el trasplante, resaltando la importancia de la neutropenia como factor de riesgo de infección por *S. apiospermum*<sup>4</sup>. Sin embargo, en los últimos años el

acortamiento de los períodos de neutropenia motivado por la aparición de los factores estimuladores de colonias y el desarrollo de nuevas modalidades de TPH, no se ha traducido en un descenso de estas infecciones, observándose un comienzo cada vez más tardío de los episodios de infección por este hongo tras el trasplante<sup>96</sup>. Además, el empleo de profilaxis antifúngica podría haber contribuido a la selección de *Scedosporium* spp. lo que se fundamenta en la mayor aparición de estas infecciones en pacientes que reciben anfotericina B, fluconazol o itraconazol<sup>97,98</sup>. Los nuevos triazoles constituyen probablemente la alternativa terapéutica más adecuada en la actualidad para estas infecciones, debido a que este hongo presenta habitualmente resistencia a la anfotericina B<sup>99,100</sup>. Entre los modernos triazoles, posaconazol es el que ha demostrado una mayor actividad *in vitro* por lo que probablemente pueda aportar beneficios en el tratamiento de estas infecciones<sup>101</sup>.

*Scedosporium prolificans* es la segunda especie del género *Scedosporium* aunque, a diferencia de *S. apiospermum*, se engloba dentro de las feohifomicosis (hongos filamentosos pigmentados con hifas septadas). Las infecciones por este hongo comparten los mismos factores de riesgo que las producidas por *S. apiospermum*, aunque son mucho menos frecuentes, pudiendo presentarse como colonización asintomática, infección localizada o bien como infección diseminada fundamentalmente en pacientes neutropénicos los cuales presentan una tasa de mortalidad del 90%<sup>102</sup>. Sin embargo, su importancia radica en que este hongo presenta altas tasas de resistencia a todos los antifúngicos disponibles incluyendo los nuevos triazoles, por lo que las infecciones por *S. prolificans* presentan en la actualidad unas altas tasas de mortalidad<sup>94,100,103</sup>.

## Zigomicosis

Bajo el término zigomicosis se engloban las infecciones producidas por los géneros *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Apophysomyces*, *Cunninghamella* y *Saksena*. Estas infecciones presentan factores de riesgo bien conocidos como las neoplasias hematológicas o la neutropenia<sup>104,105</sup> (tabla 3) y se caracterizan por producir invasión vascular con trombosis y necrosis tisular, típicamente a nivel rinoorbitocerebral, aunque también pueden producir afectación pulmonar o infecciones diseminadas. A diferencia de otros hongos filamentosos que actúan como patógenos oportunistas en pacientes inmunosuprimidos, la zigomicosis puede producir enfermedad potencialmente fatal en pacientes con mayor inmunocompetencia como aquellos con diabetes mellitus<sup>106</sup>, tratamiento con desferrioxamina<sup>107</sup>, usuarios de drogas por vía parenteral<sup>108</sup> e incluso en pacientes sin ninguna patología de base<sup>109</sup>. En un metaanálisis donde se analizaron 929 casos de zigomicosis los tipos más frecuentes de infección fueron rinosinusal (39%), pulmonar (24%) y cutánea (19%), desarrollándose enfermedad diseminada en un 23% de casos. Los pacientes diabéticos presentaron con mayor frecuencia afectación rinosinusal a diferencia de los pacientes con neoplasias de base los cuales presentaron afectación predominantemente pulmonar. La mortalidad global en esta serie fue del 54% siendo la afectación diseminada y la infección por *Cunninghamella* spp. los factores de riesgo de

TABLA 3. Factores de riesgo de desarrollo de Mucormicosis

Factores de riesgo	Referencia
Neoplasias hematológicas	104
Leucemia	
Linfoma	
Mieloma múltiple	
Neutropenia	104, 105
Tratamientos inmunosupresores	
Quimioterápicos	105, 106
Esteroides	78
Tratamiento antirrechazo postrasplante	120, 121, 122
Diabetes mellitus tipos 1 y 2	123
Trasplante de órgano sólido	120, 121, 122
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	104, 105
Tratamiento con desferroxiamina	107
Quemaduras	124
Traumatismos	125
Malnutrición	114
Uso de drogas intravenosas	108

TABLA 4. Principales cambios en el espectro y factores de riesgo de IFI

1. Descenso de candidiasis invasora en pacientes trasplantados
2. Aumento de infecciones invasoras por especies de *Candida no albicans*
3. Aumento de infecciones por hongos filamentosos
4. Aumento de infecciones por especies de *Aspergillus no fumigatus*
5. Desarrollo más tardío de aspergilosis invasora en pacientes trasplantados
6. Factores de riesgo de aspergilosis invasora diferenciados en períodos precoces y tardíos postrasplante
7. Aumento de infecciones por hongos filamentosos no *Aspergillus spp.*

IFI: infección fúngica invasora.

mortalidad<sup>110</sup>. Aunque en nuestro país son aún poco frecuentes<sup>111</sup>, el interés por estas infecciones ha aumentado tras la descripción de casos de zigomicosis en pacientes severamente inmunodeprimidos y sobre todo de zigomicosis “de brecha” en pacientes que reciben profilaxis con voriconazol (un antifúngico sin actividad frente a los zigomicetos) durante largos períodos de tiempo. Debido a que las infecciones fúngicas se presentan frecuentemente en estos pacientes de alto riesgo, algunos centros han comenzado a emplear voriconazol como profilaxis de infección fúngica invasora debido a su amplio espectro antifúngico y a su biodisponibilidad por vía oral. Aunque esta estrategia puede reducir la incidencia de aspergilosis, se han comunicado infecciones “de brecha” por zigomicetos en estos centros en donde, anteriormente, las zigomicosis eran muy poco frecuentes<sup>112-118</sup>. Aunque esta relación entre la administración de voriconazol y la aparición de zigomicosis debe ser probada en estudios prospectivos, es razonable pensar que la aparición de una infección fúngica “de brecha” en pacientes sometidos a profilaxis o tratamiento con voriconazol debería aumentar la sospecha de una zigomicosis y especialmente cuando si esa infección afecta a los senos paranasales<sup>43,119</sup>.

## Conclusión

La evolución de la epidemiología de la IFI supone que debe replantarse la utilidad del manejo tradicional de estas infecciones en los pacientes inmunosuprimidos. Las IFI actuales difieren con respecto a las infecciones presentes hace una década en el espectro, los factores de riesgo, el tiempo de comienzo, la presentación clínica y la susceptibilidad antimicrobiana (tabla 4). El reconocimiento de esta nueva situación en pacientes que además reciben nuevos regímenes de inmunosupresión debe conducirnos a diseñar estrategias de profilaxis que minimicen la emergencia de hongos resistentes y de efectos adversos. Para ello, los esquemas de profilaxis “universal” deberán sustituirse probablemente por regímenes de profilaxis administrada únicamente a los pacientes seleccionados de alto riesgo y además, con una duración limitada a los períodos de mayor riesgo de infección. En este sentido, la identificación de períodos de alto riesgo de IFI en etapas tardías tras el TPH y el trasplante hepático puede resultar de gran utilidad en el diagnóstico precoz de las infecciones en estos pacientes mediante la intensificación de la vigilancia de los pacientes susceptibles durante períodos más prolongados de tiempo. Por último, el cambio en el espectro de las IFI producidas tanto por levaduras (aumento de especies de *Candida* resistentes a fluconazol) como por hongos filamentosos (incremento de especies de *Aspergillus no fumigatus* y *zigomicetos*), junto con la demora en la obtención del diagnóstico microbiológico de certeza, implican que el clínico debe poseer un amplio conocimiento de la epidemiología fúngica existente en su centro con el objeto de administrar el tratamiento empírico más apropiado para las especies fúngicas predominantes.

## Bibliografía

1. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:250-60.
2. Lin SJ, Schranz J, Tetsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32:358-66.
3. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:634-43.
4. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:909-17.
5. Mc Neil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis*. 2001;33:641-7.
6. Yamazaki T, Kume H, Murase S, Ymashita E, Arisawa M. Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1732-8.
7. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Atritable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1172-7.
8. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990: National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis*. 1993;167:1247-51.
9. Edmon MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:239-44.
10. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular Trend of Hospital-Acquired Candidemia among Intensive Care Unit Patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis*. 2002;35: 627-30.
11. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Roselló J, Arribas JL. Etiología de las infecciones hospitalarias en España (EPINE, 1990-1999). *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:725-30.

12. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States. *Am J Med.* 1991;91:86-9.
13. Beck-Sague CM, Jarvis W. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis.* 1993;167:1247-51.
14. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman L, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;15:909-12.
15. Marchetti OJ, Bille U, Fluckiger P, Eggiman C, Ruef F, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004;38:311-20.
16. Sandven P, Bevanger L, Digranes P, Gaustad H, Auckland H, Steinback M. Constant low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. *J Clin Microbiol.* 1998;36:3455-9.
17. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3489-92.
18. Poikone E, Lyytokainen O, Vanttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:985-90.
19. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Jensen IM, Knudsen JD, Lundgren B, et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4434-40.
20. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almelá M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1829-35.
21. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* surveillance of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1519-27.
22. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Borden RA, Schoch HG, Flowers ME, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood.* 2000;96:205-61.
23. Singh N, Wagener MM, Marino JR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation.* 2002;73:63-7.
24. Pemán J, Cantón E, Orero A, Viudes A, Frascuet J, Gobernado M, et al. Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de las candidemias en España. *Rev Iberoam Micol.* 2002;19:30-5.
25. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 1:11-23.
26. Weems JJ, Chamberland ME, Ward J, Willy M, Padhye AA, Solomon SL. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J Clin Microbiol.* 1987;25:1029-32.
27. Plouffe JF, Brown DG, Silva J, Eck T, Stricof RL, Fekety FR. Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia related to intravenous infusions. *Arch Inter Med.* 1977;137:1686-9.
28. Weems JJ. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 1992;14:756-66.
29. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis.* 1996;22 Suppl 2:89-94.
30. Sugita T, Nishikawa A, Shinoda T, Kume H. Taxonomic position of deep-seated, mucosa associated, and superficial isolates of *Trichosporon cutaneum* from trichosporonosis patients. *J Clin Microbiol.* 1995;33:1368-70.
31. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4419-31.
32. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 1:48-66.
33. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1818-28.
34. Walsh TJ, Melcher G, Rinaldi M. *Trichosporon beigelii*: an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol.* 1990;28:1616-22.
35. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Rodríguez JR, Chen E, Rex JH. *In vitro* antifungal susceptibilities of *Trichosporon* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1144-6.
36. Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morixhita Y, Otomo K, Teratani T, et al. *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:57-62.
37. Uzun O, Kocagoz S, Centikaya Y, Arikani S, Unal S. *In vitro* activity of a new echinocandin, LY303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1156-7.
38. Matsue K, Uryu H, Kosemi M, Asada N, Takeuchi M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematological malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis.* 2006;42:753-7.
39. Gueho E, De Hoog GS, Smith MT, Meyer SA. DNA, relatedness, taxonomy, and medical significance of *Geotrichum capitatum*. *J Clin Microbiol.* 1987;25:1191-4.
40. Smith MT, Poot GA. *Dipodascus capitatus*, *Dipodascus spicifer* and *Geotrichum clavatum*: genomic characterization. *Antonie Leeuwenhoek.* 1998;74:229-35.
41. Salkin IF, Gordon MA, Samsonoff WA, Rieder CL. *Blastoschizomyces capitatus*, a new combination. *Mycotaxon.* 1985;22:375-80.
42. Bouza E, Muñoz P. Invasive infections caused by *Blastoschizomyces capitatus* and *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 1:76-85.
43. Haupt HM, Merz WG, Beschoner WE, Vaughan WP, Saral R. Colonization and infection with *Trichosporon* species in the immunosuppressed host. *J Infect Dis.* 1983;147:199-203.
44. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Lebeau B, et al. Candidemia in cancer patients. A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis.* 1999;28:1071-9.
45. D'Antonio D, Piccolomini R, Fioritoni G, Iacone B, Violante MA, Capuani AP, et al. Emergence of fluconazole-resistant strains of *Blastoschizomyces capitatus* causing nosocomial infections in cancer patients. *J Clin Microbiol.* 1996;34:753-5.
46. Espinel-Ingroff A. *In vitro* activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol.* 1998;36:198-202.
47. Venditti M, Posteraro B, Morace G, Martino P. *In vitro* comparative activity of fluconazole and other antifungal agents against *Blastoschizomyces capitatus*. *J Chemother.* 1991;3:13-5.
48. Gadea L, Cuenca-Estrella M, Prieto E, Díaz-Guerra M, García-Cia I, Mellado E, et al. Genotyping and antifungal susceptibility profile of *Dipodascus capitatus* isolates causing disseminated infection in seven hematological patients of a tertiary hospital. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1832-36.
49. Eisenberg ES, Alpert BE, Weiss A, Mittman N, Soeiro R. *Rhodotorula rubra* peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med.* 1983;75:349-52.
50. Hsueh PR, Teng LJ, Ho SW, Luh KT. Catheter-related sepsis due to *Rhodotorula glutinis*. *J Clin Microbiol.* 2003;41:857-9.
51. Lanzafame M, DeCecchi G, Parinello A, Trevenzoli M, Cattelan M. *Rhodotorula glutinis*-related meningitis. *J Clin Microbiol.* 2001;39:410.
52. Guerra R, Cavallini GM, Longanesi L, Casolani C, Bertoli G, Rivasi F, et al. *Rhodotorula glutinis* keratitis. *Int Ophthalmol.* 1992;16:187-90.
53. Lunardi LW, Aquino VR, Zimmerman RA, Goldani LZ. Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* fungemia in a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis.* 2006;43:60-3.
54. Diekema DJ, Petroelje B, Messer A, Hollis RJ, Pfaller MA. Activity of available and investigational antifungal agents against *Rhodotorula species*. *J Clin Microbiol* (en prensa).
55. Galán-Sánchez F, García-Martos P, Rodríguez-Ramos C, Marín-Casanova P, Mira-Gutiérrez J. Microbiological characteristics and susceptibility patterns of strains of *Rhodotorula* isolated from clinical samples. *Mycopathologia.* 1999;145:109-12.
56. Zaas AK, Boyce M, Schell W, Lodge A, Miller JL, Perfect JR. Risk of fungemia due to *Rhodotorula* and antifungal susceptibility testing of *Rhodotorula* isolates. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5233-5.
57. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard, 2nd ed. M27-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
58. Gómez-López A, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Susceptibility profile of 29 clinical isolates of *Rhodotorula* spp. and literature review. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:312-6.
59. Cuenca-Estrella M, Berenguer J. Infecciones por *Fusarium* y *Scedosporium*. Otras hialohifomicosis y feohifomicosis. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1.ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2006. p. 653-63.
60. Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG. Primary central nervous system phaeophycomycosis: a review of 101 cases. *Clin Infect Dis.* 2004;38:206-16.

61. Teixeira AH, Trabaos AP, Moretti-Branchini ML, Auki FH, Vigorito AL, et al. Phaeohyphomycosis caused by *Chaetomium globosum* in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Mycopathologia*. 2003;156:309-12.
62. Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. *J Chemother*. 2003; 15 Suppl 2:36-47.
63. Singh N, Chang FY, Gayowski T, Marino IR. Infections due to dematiaceous fungi in organ transplant recipients: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997;24:369-74.
64. Benito N, Moreno A, Puig J, Rimoli A. Alternariosis after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;72:1840-3.
65. Yehia M, Thomas M, Dilmore H, Van der Merwe W, Dittner I. Subcutaneous black fungus (phaeohyphomycosis) infection in renal transplant recipients: three cases. *Transplantation*. 2004;77:140-2.
66. Silveria F, Nucci M. Emergence of black moulds in fungal disease: epidemiology and therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14:679-84.
67. McGinnis MR, Pasarell L. *In vitro* testing of susceptibilities of filamentous ascomycetes to voriconazole, itraconazole, and amphotericin B, with consideration of phylogenetic implications. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2353-5.
68. Sharkey PK, Graybill JR, Rinaldi MG. Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:577-86.
69. Mc Guinnis MR, Pasarell L. *In vitro* evaluation of terbinafine and itraconazole against dematiaceous fungi. *Med Mycol*. 1998;36:243-6.
70. Espinel-Ingroff A. Comparison of *in vitro* activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-09991 (L743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeast. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2950-6.
71. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K, et al. Trends in post-mortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect*. 1996;33:23-32.
72. Chandrasekar PH, Curtright JL, Manavathu EK. *Aspergillus* rising frequency of clinical isolation and continued susceptibility to antifungal agents, 1994-1999. *Mycology*. 2001;41:211-4.
73. Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, Sale GE, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. *Medicine* 1998;77:246-54.
74. Kontoyiannis DP. Why prior fluconazole use is associated with an increased risk of invasive mold infections in immunosuppressed hosts: an alternative hypothesis? *Clin Infect Dis* 2002;34:1281-3.
75. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1692-6.
76. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care*. 2005;9:R191-R9.
77. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden EV. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:621-5.
78. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1319-24.
79. Iwen PC, Rupp ME, Langnas AN, Reed EC, Hinrichs SH. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: 12-year experience and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1092-7.
80. Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyiannis DP, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis*. 2004;39:192-8.
81. Castón JJ, Linares MJ, Gallego C, Rivero A, Font P, Solís F, et al. Risk factors for pulmonary *Aspergillus terreus* infection in patients with positive culture for filamentous fungi. *Chest*. 2007;131:230-6.
82. Lass-Flörl C, Griff K, Mayr A, Petzer A, Gastl G, Bonatti H, et al. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol*. 2005;131:201-7.
83. Junghans C, Marr KA. Infectious risks and outcomes after stem cell transplantation: are nonmyeloablative transplants changing the picture? *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:347-53.
84. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomized trial. *Lancet*. 2000;355:1231-7.
85. Einsele HH, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, et al. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based pre-emptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:757-63.
86. Singh N, Avery RK, Muñoz P, Pruett TL, Alexander B, Jacobs R, et al. Trends in risk-profiles and mortality due to invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2003;36:45-52.
87. Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumberras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:52-9.
88. Sampathkumar P, Paya CV. *Fusarium* infection after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1237-40.
89. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten's years experience at a cancer center and implications for management. *Blood*. 1997;90:999-1008.
90. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10 Suppl 1:67-75.
91. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, Francesconi A, Kasai M, Muller FM, et al. Fusariosis associated with pathogenic *Fusarium* species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1871-8.
92. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* spp. in healthy and immunocompromised host: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 2002;35:909-20.
93. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, Torre-Cisneros J, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1122-31.
94. Guarro J, Serda Kantarcioglu A, Horrér R, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M, Berenguer J, et al. *Scedosporium apiospermum*: changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. *Med Mycol*. 2006;44: 295-327.
95. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis*. 2005;40:89-99.
96. Castiglioni B, Sutton DA, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. *Pseudallescheria boydii* (Anaphorm *Scedosporium apiospermum*). Infection in solid organ transplant recipients in a tertiary medical center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:333-48.
97. Tamm M, Malouf M, Glanville A. Pulmonary *Scedosporium* infection following lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2001;3:189-94.
98. Oliveira JSR, Kerbauy FR, Colombo, AL, Bahia DM, Pinheiro GS, Silva MR, et al. Fungal infections in marrow transplant recipients under antifungal prophylaxis with fluconazole. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:789-98.
99. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporidiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:240-8.
100. Carrillo AJ, Guarro J. *In vitro* activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2151-3.
101. Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Mellado E, Buitrago MJ, Muñoz A, Rodríguez-Tudela JL. Head to head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50: 917-21.
102. Berenguer J, Rodríguez-Tudela J, Richard C, Álvarez M, Sanz MA, Gaztelarrutia L, et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*: a report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:256-65.
103. Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA, Pullen R, Rinaldi MG. Disseminated phaeohyphomycosis: review of an emerging mycosis. *Clin Infect Dis*. 2002;34:467-76.
104. Ingram CW, Cenes J, Cooper JN, Perfect JR. Disseminated zygomycosis. Report of four cases and review. *Rev Infect Dis*. 1989;11:741-54.
105. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston VI. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis*. 2000;30:851-6.
106. Rangel-Guerra RA, Martínez HR, Saenz C, Bosques-Padilla F, Estrada-Bellmann I. Rhinocerebral and systemic mucormycosis: clinical experience with 36 cases. *J Neurol Sci*. 1996;143:19-30.
107. Boelaert JR, Van Roost GF, Vergaue PL, Verbanc JJ, De Vroey C, Segart ME. Desferrioxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: report of an international registry. *Am J Kid Dis*. 1991;18:660-7.
108. Hopkins RJ, Rothman M, Fiore A, Goldblum SF. Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin Infect Dis*. 1994;19:1133-7.
109. Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis: a clinicopathological study of 33 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:113-23.
110. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
111. Gavalda J, Len O, Rovira M, Borrell N, Cámara R, Cisneros J, et al. Epidemiology of invasive fungal infections (IFI) in Solid Organ (SOT) and Hematopoietic stem cell (HSCT) Transplant Recipients: a Prospective Study from RESITRA. En: Programa y Abstract de 45<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington (USA) 16-19 Diciembre 2005.

112. Kobayashi K, Kami M, Murashige N, Kishi Y, Fujisaki G, Mitamura T. Breakthrough zygomycosis during voriconazole treatment for invasive aspergillosis. *Haematologica*. 2004;89:ECR42.
113. Oren I. Breakthrough zygomycosis during empirical voriconazole therapy in febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005;40:770-1.
114. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis*. 2005;191:1350-60.
115. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med*. 2004;350:950-2.
116. Siwek GT, Dodgson KJ, De Magalhaes-Silverman M, Bartelt LA, Kilborn SB, Hoth PL, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:584-7.
117. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2004;39:743-6.
118. Vigoroux S, Morin O, Moreau P, Mechinaud F, Morineau N, Mahé B, et al. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: attention required. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e35-7.
119. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet*. 2005;366:1013-25.
120. Jiménez C, Lumbreras C, Aguado JM, Loinaz C, Paseiro G, Andrés A, et al. Successful treatment of *Mucor* infection after liver or pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2002;73:476-80.
121. Nampoory MR, Khan ZU, Johny KV, Constandi JN, Gupta RK, Al-Muzairi I, et al. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *J Infect*. 1996;33:95-101.
122. Morduchowicz G, Shumueli D, Aspira D, Cohen SL, Yussin A, Block SF, et al. Rhinocerebral mucormycosis in renal transplant recipients: report of three cases and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1986;8:441-6.
123. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferring and iron availability. *Diabetes*. 1982;31:1109-14.
124. Stern LE, Kalgan RJ. Rhinocerebral mucormycosis in patients with burns: case report and review of the literature. *J Burn Care Rehabil*. 1999;20:303-6.
125. Hay RJ. Mucormycosis: an infectious complication of traumatic injury. *Lancet*. 2005;365:830-1.