

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada

Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora

Javier Pemán^{a,*} y Miguel Salavert^b

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de septiembre de 2011

Aceptado el 5 de septiembre de 2011

On-line el 12 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Candidemia
Aspergilosis invasora
Epidemiología

R E S U M E N

Las micosis invasoras siguen aumentando su incidencia en pacientes inmunodeprimidos u hospitalizados con graves enfermedades de base originando elevadas tasas de morbi-mortalidad. *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* y *Aspergillus* son los patógenos más frecuentemente implicados. La distribución de los agentes causales varía en función de la geografía, condiciones de los pacientes y unidades de hospitalización. En el último estudio multicéntrico español *Candida albicans* fue la especie más frecuentemente aislada, seguida de *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*, a diferencia de otros estudios europeos o americanos donde *C. glabrata* continúa siendo la segunda especie aislada. *Aspergillus* spp. es la principal causa de micosis invasora por mohos seguida de *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y zigomicetos. *Aspergillus fumigatus* es la causa más frecuente de aspergilosis invasora (incluso con aislados resistentes a triazoles), pero *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans* y *Aspergillus terreus* se aíslan cada vez con más frecuencia, dependiendo de factores geográficos, tipo de huésped o terapia antifúngica previa.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

General epidemiology of invasive fungal disease

A B S T R A C T

Invasive mycoses associated with high morbidity and mortality rates are increasing among immunocompromised or severely ill patients. *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* and *Aspergillus* are most prevalent agents with varying distribution as regards geography, patient condition and hospital units. The latest multicentre candidaemia survey conducted in Spain, showed *C. albicans* as the most frequently isolated species followed by *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* and *C. krusei* in contrast with other European or American studies where *C. glabrata* was second in rank. *Aspergillus* spp. is the leading agent causing invasive mycoses among filamentous fungi followed by *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and zygomycetes. *Aspergillus fumigatus* is the most common agent in invasive aspergillosis (and azole-resistant isolates have been reported) but in the last few years *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus terreus* have been isolated with increasing frequency variable with geographical factors, patients' underlying conditions or previous antifungal treatments.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Candidaemia
Invasive aspergillosis
Epidemiology

Introducción

A pesar de la mejora en los métodos diagnósticos y de la introducción y uso de nuevos antifúngicos en la última década, las micosis invasoras siguen aumentando su incidencia en pacientes inmunodeprimidos u hospitalizados con graves enfermedades de base, originando aún elevadas tasas tanto de morbilidad como de mortalidad y produciendo una importante carga de trabajo asistencial por su gravedad. Concretamente, en la mayoría de series y

grupos de enfermos con enfermedades fúngicas invasoras (EFI), la tasa de mortalidad media relacionada con la candidemia es superior al 30% y la de la aspergilosis invasora (AI) es mayor del 50%, en parte debido a la dificultad para realizar un diagnóstico precoz y seguro de este tipo de infecciones¹.

Entre los pacientes con mayor riesgo para desarrollar una EFI, tanto en población adulta como pediátrica, caben destacar los inmunodeprimidos por quimioterapia de sus enfermedades neoplásicas (con o sin neutropenia), los que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o de órganos sólidos (TOS), los que emplean dosis altas y prolongadas de corticoides u otros inmunosupresores, los pacientes infectados por el VIH en situación avanzada sin tratamiento antirretroviral, los intervenidos de cirugía

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: peman.jav@gva.es (J. Pemán).

Tabla 1
Factores condicionantes y poblaciones de riesgo para desarrollar las principales EFI

Candidiasis invasora/Candidemia	
Factores de riesgo generales:	<ul style="list-style-type: none"> - Gravedad de la enfermedad aguda^a - Edad: < 1 año o > 65 años - Comorbilidades: diabetes mellitus, cirrosis, malnutrición, etc. - Cirugía (gastrointestinal) previa - Estancia prolongada en UCI - Dispositivos invasivos - Transfusiones múltiples - Nutrición parenteral - Catéter vesical - Ventilación mecánica
Condicionantes interindividuales o población de mayor riesgo:	<ul style="list-style-type: none"> - Uso prolongado de catéter venoso central^a - Antibióticos de amplio espectro^a - Colonización previa por <i>Candida</i> spp.^a - Insuficiencia renal y/o hemodiálisis^a - Neutropenia^a - Quimioterapia, corticoides e inmunosupresores - Pancreatitis, perforación visceral, etc. - Politraumatismo - Gran quemado - Neonato con corta edad gestacional, - - Apgar bajo, uso de anti-H₂, malformaciones congénitas, enfermedad gastrointestinal o shock
Aspergilosis invasora	
Factores de riesgo:	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia - Déficits de función fagocitaria - Alteraciones de la inmunidad celular - Uso de corticoides y otros inmunosupresores - Rotura de barreras mucocutáneas - Exposición ambiental
Población de riesgo:	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénico (< 500 eutrófilos/mm³ durante > 10 días): LMA/SMD o alo-TPH - Pacientes con EICH en tratamiento inmunosupresor - Receptor de órgano sólido: pulmón > corazón > intestino > hígado > riñón - Infección por VIH-SIDA sin tratamiento antirretroviral con CD4 < 100 células/μl - Enfermedad granulomatosa crónica - Uso de terapias biológicas, principalmente anti-CD52 (alemtuzumab), anti-TNFα (infliximab > adalimumab > etanercept) - Paciente crítico no hematológico - EPOC en tratamiento corticoideo crónico - Cirrosis hepática, enfermedad hepática avanzada - Post cirugía mayor y/o compleja

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico.

^a Factores de riesgo independientes en estudios específicamente diseñados.

mayor gastrointestinal, los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes que reciben nuevas terapias biológicas, los prematuros, los pacientes de edad más avanzada y los enfermos en situación crítica más graves que pueden beneficiarse de los avances en los cuidados médicos intensivos para mejorar su supervivencia (tabla 1)²⁻⁵.

Aspectos generales en la epidemiología de las EFI

Las EFI afectan habitualmente a tejidos (tanto superficiales como profundos), órganos (tanto vísceras huecas como parénquimas sólidos) y a líquidos orgánicos estériles (incluyendo la sangre). Pueden agruparse en dos categorías clínico-micológicas: las EFI oportunistas y las EFI endémicas. Aunque la lista de microorganismos patógenos causales de EFI oportunista aumenta día a día, *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii* y *Aspergillus* spp., son los patógenos más frecuentemente implicados⁶. Por su parte, la EFI endémica se asocia a determinadas

áreas geográficas del continente americano, donde se encuentra el hábitat natural de sus agentes causales: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* o *Paracoccidioides brasiliensis*.

Además de las principales causas de EFI oportunista ya citadas, otros patógenos emergentes se aíslan cada vez con más frecuencia, bien sean hongos levaduriformes (*Trichosporon* spp., *Sacharomyces* spp., *Rhodotorula* spp. o *Blastoschizomyces capitatus*), hongos hialinos (*Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Scedosporium* spp., *Scoyulariopsis* spp., *Paecilomyces* spp. o *Trichoderma* spp.), hongos dematiáceos (*Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Curvularia* spp., *Cladophialophora* spp., *Exophiala* spp. o *Exserohilum* spp.) o zigomicetos (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp., *Absidia* spp. o *Cunninghamella* spp.)⁷. Las infecciones causadas por estos nuevos hongos patógenos van desde infecciones localizadas en piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones o senos paranasales, hasta infecciones generalizadas o muy graves como peritonitis, neumonías, lesiones cerebrales o incluso fungemia.

La distribución de los agentes patógenos causantes de EFI oportunista varía en función de las condiciones previas de los pacientes y de la unidad de hospitalización, tal y como se ha observado en un reciente estudio multicéntrico en el que han participado 23 hospitales americanos (tabla 2)^{5,8,9}. En este estudio, las infecciones por *Candida* spp. fueron las más frecuentes en la mayoría de unidades de hospitalización y en los distintos tipos de pacientes; tan solo las EFI causadas por *Aspergillus* spp. (50,7%) fueron mayoritarias en receptores de TPH y las de *Cryptococcus* spp. (48,7%) en pacientes infectados por el VIH. Pero como refleja este estudio, y la mayoría de los publicados hasta la fecha, la infección sistémica por *Candida* spp., con o sin candidemia asociada, es la EFI más frecuente en todas las latitudes geográficas.

Los principales factores de riesgo de los pacientes con neoplasias hematológicas¹⁰, uno de los principales grupos diana de padecer una EFI, pueden agruparse en tres categorías: factores propios del huésped, factores ambientales y factores relacionados con la profilaxis antiinfecciosa utilizada (fig. 1 y tablas 3 y 4). Los factores del huésped comprenden varios tipos de situaciones de riesgo: el estado neto de la inmunosupresión, la disfunción de órganos vitales, la colonización microbiana y la reactivación de infecciones latentes (tabla 3). Los factores de riesgo relacionados con el entorno circundante del paciente y con los esquemas de profilaxis antimicrobiana seleccionados se describen en la tabla 4. Basándose en estos factores, los pacientes pueden estratificarse en dos grandes grupos, de alto y de bajo riesgo para padecer una EFI. En la tabla 5 se enumeran los factores que, de forma sumatoria, constituirían un grupo de alto riesgo para el desarrollo de EFI en pacientes oncohematológicos y justificarían, tal vez, la profilaxis antifúngica primaria.

Los receptores de TOS también constituyen uno de los principales grupos de riesgo para desarrollar EFI; sin embargo, la incidencia de la misma y el agente causal varían sustancialmente dependiendo principalmente del órgano trasplantado (tabla 6). En esta población, los receptores de intestino delgado y los trasplantados de pulmón son los pacientes con mayor incidencia de EFI, siendo en estos últimos donde las infecciones por *Aspergillus* spp. son mayoritarias (63%). En el resto de los receptores de TOS, *Candida* spp. (60-100%) es la causa más habitual de EFI¹¹.

Epidemiología de las micosis invasoras causadas por el género *Candida*

Sin lugar a dudas, la candidemia es la EFI más común en nuestro entorno y aunque hay descritas más de cien especies distintas de *Candida*, el 95-97% de todas las EFI producidas por levaduras de este género están causadas por solo cinco especies: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. El 3-5% restante se encuentra representado por un

Tabla 2
Distribución de los patógenos fúngicos según la unidad de hospitalización o condiciones previas del paciente (adaptado de Pfaller & Diekema⁵)

Patógeno	% Infecciones según la unidad de hospitalización o enfermedad de base (n)								
	Med G (3.640)	Hemat (1.010)	TPH (377)	VIH (263)	UCI Neo (54)	TOS (886)	Neoplasia (863)	Cirugía (1.906)	Total (6.031)
<i>Candida</i>	81,7	42,6	31,6	32,7	96,3	54,2	89,2	91,2	75,0
<i>Cryptococcus</i>	4,0	2,1	0	48,7	0	6,4	1,6	1,0	4,5
Otras levaduras	1,2	3,3	2,7	3,4	0	1,0	1,2	0,8	1,4
<i>Aspergillus</i>	8,3	33,8	50,7	4,9	1,9	26,0	4,9	3,4	12,3
Zigomicetos	1,1	5,2	6,4	1,1	1,9	1,7	0	0,6	1,4
Otros mohos	2,5	8,8	6,9	9,1	0	8,3	2,1	2,2	4,3

Hemat: hematología; Med G: medicina general; TOS: receptor de trasplante de órgano sólido; TPH: receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos; UCI neo: unidad cuidados intensivos neonatales; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

grupo de 15–18 especies diferentes entre las que destacan *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae* y *Candida rugosa*³.

La principal fuente de infección por *Candida* spp. es endógena (previa colonización de la piel o mucosas), aunque también puede transmitirse a través de material infectado, personal sanitario o desde otros pacientes^{12,13}. La supresión de la flora bacteriana habitual del tracto intestinal, por la acción de antibacterianos de amplio espectro, facilita la proliferación de levaduras en el tubo digestivo y, con ella, aumenta el riesgo del paso al torrente sanguíneo a través del epitelio intestinal por fenómenos de translocación, entre otros. La mayoría de los factores de riesgo descritos que favorecen una infección sistémica por levaduras (tabla 1) son muy habituales en los pacientes hospitalizados (diabetes mal controlada, corticoterapia prolongada, alteraciones inmunitarias de los mecanismos básicos de defensa) o alteran la integridad de la piel o de la mucosa digestiva (nutrición parenteral, catéteres intravasculares, fenómenos de isquemia y necrosis, perforación de víscera hueca o pancreatitis necrotizante)^{14–17}. Aparte de los factores de riesgo comunes para todas las especies de *Candida*, también se han descrito otros factores específicamente relacionados con ciertas especies como son la neutropenia y/o el TPH con *C. tropicalis* y *C. krusei*, el uso previo de fluconazol como factor selector de *C. glabrata* y/o *C. krusei*, o bien la nutrición parenteral, el catéter intravascular y/o ser paciente neonato con *C. parapsilosis*, entre otros (tabla 7).

La variabilidad geográfica en la distribución de las especies causantes de candidemia es un hecho ampliamente reconocido y, puesto que la sensibilidad de las mismas a los antifúngicos no es uniforme, antes de instaurar un tratamiento antifúngico empírico frente a estas graves infecciones es aconsejable conocer la realidad epidemiológica del entorno del paciente y del centro en que

es asistido. De ahí, la importancia de la realización de estudios epidemiológicos periódicos que reflejen la realidad actual de las candidemias, tanto de la distribución de las especies causales como de su sensibilidad a los antifúngicos. En el último estudio epidemiológico multicéntrico de ámbito nacional realizado en España en 2009 (estudio FUNGEMYCA) participaron 43 centros hospitalarios y se incluyeron 1.377 aislamientos de hemocultivos pertenecientes a 1.357 episodios de fungemia¹⁸. En este estudio, *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (44,7%), seguida de *C. parapsilosis* (29,1%), *C. glabrata* (11,5%), *C. tropicalis* (8,2%) y *C. krusei* (2%). Estos resultados difieren sensiblemente de los de otros estudios multicéntricos europeos o americanos donde *C. glabrata* continúa siendo la segunda especie aislada, después de *C. albicans* y por delante de *C. parapsilosis*. Por lo tanto, es muy importante conocer la realidad epidemiológica de cada región o país (que tampoco suele ser globalmente uniforme) y las características propias de cada centro hospitalario con sus poblaciones especiales de pacientes y diferentes estrategias terapéuticas antifúngicas.

En el estudio FUNGEMYCA la distribución de las especies aisladas en España no fue completamente homogénea en todo el país (tabla 8), observándose notables diferencias según la comunidad autónoma y/o el hospital estudiado. Navarra (69%) y Aragón (65%) fueron las comunidades autónomas donde *C. albicans* se aisló con una frecuencia muy superior a la media nacional (44,7%) y la Comunidad Valenciana y Andalucía fueron las comunidades donde la tasa de aislamientos de esta especie fue la más baja (35%). Por su parte, *C. parapsilosis* se aisló de manera más notable en la Comunidad Valenciana (40%) y Murcia (36%) y de forma muy inferior a la media nacional (29%) en Cataluña (12%). Sin embargo, Cataluña y el País Vasco fueron las comunidades con mayor porcentaje de aislamientos de *C. glabrata* (17%), especie que no fue aislada en Asturias ni en

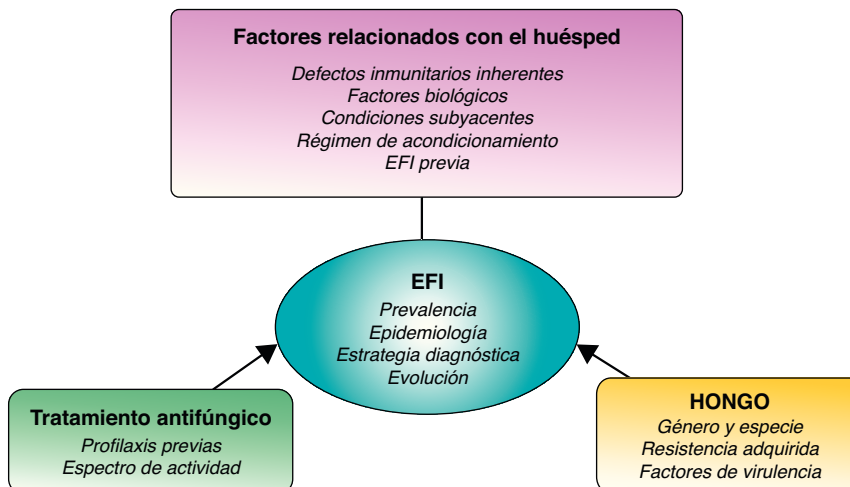


Figura 1. Factores relacionados en la producción de una EFI.

Tabla 3
Factores que incrementan el riesgo de EFI en el huésped hematológico

Estado de inmunosupresión:
Neutropenia: intensidad, duración y dinámica de la misma
Linfopenia: profundidad y duración de la misma
Inmunodepresión celular y humoral
Malnutrición
Edad avanzada
Enfermedad inmunosupresora concomitante
Uso de altas dosis de arabinósido de citosina o de corticoides
Empleo de alemtuzumab, infliximab, globulina antitímocítica
Infecciones por virus inmunomoduladores: CMV, VEB, VHH-6, VHH-7, VHH-8
Disfunción de órganos y sistemas:
Alteración de mucosas (mucositis) por la radioterapia/quimioterapia, EICH, virus herpes
Alteración de la piel y tegumentos con rotura de barreras por EICH, catéteres vasculares, radioterapia, quimioterapia
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Fenómenos obstructivos de tubo digestivo
Hipoesplenía/asplenia
Insuficiencia respiratoria secundaria a infección pulmonar por virus respiratorios
Colonización microbiana y reactivación de infecciones latentes:
Uso de antibióticos de amplio espectro
Empleo de antiácidos
Estancia hospitalaria prolongada
Cuerpos extraños
Daño en la función ciliar
Reactivación de infecciones latentes: micobacterias, toxoplasmosis, CMV, VEB, VHS, VVZ, VHB y VHC
EFI previa
Incremento de los depósitos de hierro en sistema monocito-macrófago, médula ósea, hígado, etc.

CMV: citomegalovirus; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; VEB: virus Epstein-Barr; VHH-6: herpes virus humano 6; VHH-7: herpes virus humano 7; VHH-8: herpes virus humano 8; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VHS: virus herpes simple; VVZ: virus varicela zóster.

Navarra. *C. tropicalis* se aisló con más frecuencia en Asturias (13%) y en la Comunidad Valenciana (12%) y no se registró ningún aislamiento en Aragón ni en Navarra. Extremadura fue la comunidad con más aislamientos de *C. krusei* (17%), tasa muy superior a la media nacional (2%). Por su parte, al analizar la distribución de las especies

Tabla 4
Factores de riesgo de EFI relacionados con el ambiente y la profilaxis antiinfecciosa previa

ENTORNO:
Patógenos adquiridos en la comunidad:
Aire: <i>Aspergillus</i> spp.
Alimentos y agua: <i>Aspergillus</i> spp., <i>Penicillium</i> spp., <i>Paecilomyces</i> spp. y otros hongos filamentosos
Tierra (jardines, obras, reparación viviendas): <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Scedosporium</i> spp., <i>Acremonium</i> spp., <i>Alternaria</i> spp., <i>Curvularia</i> spp.
Patógenos adquiridos en el hospital:
Aire: <i>Aspergillus</i> spp.
Alimentos y agua: <i>Aspergillus</i> spp., zigomicetos, <i>Penicillium</i> spp., <i>Paecilomyces</i> spp. y otros hongos filamentosos
Personal sanitario: <i>Candida</i> spp.
Fómites: Zigomicetos
PROFILAXIS ANTIMICROBIANA:
Profilaxis antibacteriana prolongada: <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , principalmente), <i>Aspergillus</i> spp. (<i>A. fumigatus</i> , principalmente)
Profilaxis antivírica (ganciclovir): Mohos, especialmente <i>Aspergillus</i> spp.
Empleo de fluconazol, itraconazol: <i>C. albicans</i> resistente y selección de <i>C. krusei</i> y <i>C. glabrata</i> , <i>A. calidoustus</i>
Empleo de candinas: Basidiomicetos (<i>Cryptococcus</i> spp., <i>Trichosporon</i> spp., <i>Geotrichum</i> spp., <i>Blastoschizomyces</i> spp., etc.), <i>A. lentulus</i>
Empleo de polienos: <i>A. terreus</i> , <i>A. lentulus</i>

Tabla 5
Factores que constituyen un grupo de alto riesgo para el desarrollo de EFI en pacientes oncohematológicos y justifican la profilaxis antifúngica primaria

Edad > 40 años
Mal estado general (ECOG/OMS)
Neutropenia profunda (RAN < 500) y prolongada (> 10 días)
LMA con uso de dosis altas de ara-C
Linfocitopenia (CD4+ < 200)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (Alo-TPH)
Donante no emparentado en el alo-TPH
Mismatch HLA, no idéntico, parcialmente compatible
Depleción de linfocitos T (evitar la EICH)
EICH grados II-IV y tratamiento con inmunosupresores
Trasplante autólogo si CD34 < 2 × 10 ⁶ /kg
Tratamiento con análogos de las purinas
Tratamiento con alemtuzumab (anti-CD52)
Dosis altas de esteroides (> 1 mg/kg/día, > 2 semanas)
Uso de terapias biológicas anti-TNFα (infliximab)
Fallo del injerto

Ara-C: arabinósido de citosina; EICH: enfermedad del injerto frente al huésped; LMA: leucemia mieloide aguda; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

causales en función de la unidad de hospitalización donde se encontraba el paciente en el momento de la fungemia, se observó una distribución similar pero no homogénea de las principales especies (tabla 9). Aunque *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* fueron las tres especies mayoritarias en casi todas las unidades de hospitalización, y en este mismo orden, en los Servicios de Neonatología y de Pediatría General, *C. parapsilosis* fue la especie predominante y se aisló con mayor frecuencia que *C. albicans* (46 vs. 43% y 59 vs. 19%, respectivamente) y que otras especies habituales en esta población como *C. tropicalis*. Al comparar los resultados obtenidos en este estudio con los obtenidos en otro trabajo similar realizado por nuestro grupo hace una década se observa cómo el porcentaje global de incidencia de las principales especies causantes de fungemia en nuestro país apenas ha variado a pesar de la incorporación de los nuevos antifúngicos acaecida desde entonces¹⁹. *C. albicans* fue y sigue siendo la especie predominante (43 vs. 44,6%) seguida de *C. parapsilosis* (29,7 vs. 29%); sin embargo, el porcentaje de aislamientos de *C. glabrata* se ha incrementado ligeramente (8,9 vs. 11,5%) y los de *C. tropicalis* (10,2 vs. 8,2%) y *C. krusei* (3,4 vs. 2%) han descendido.

Como ya se ha comentado, la distribución de las especies causantes de candidemia y candidiasis invasora presenta una notable variabilidad geográfica. En la tabla 10 se ha resumido la distribución de las principales especies aisladas en los estudios multicéntricos publicados en los últimos 2 años dentro y fuera de nuestro país. En todos ellos *C. albicans* permanece como la especie predominante pero, a diferencia de España, *C. glabrata* se aísla con mayor frecuencia que *C. parapsilosis* en Francia, Dinamarca, Finlandia, EE. UU. y Canadá^{3,18,20-27}. Por consiguiente y debido a la diferente sensibilidad a los antifúngicos de cada una de estas especies principales, en el momento de instaurar un tratamiento antifúngico empírico debe tenerse en cuenta la epidemiología local real del entorno y las circunstancias propias del paciente, unidad de hospitalización, centro y país, dado que no basta con extrapolar los resultados obtenidos en otros países o épocas.

Epidemiología de las enfermedades fúngicas invasoras causadas por el género *Aspergillus*

Aunque las especies de *Candida* y otras levaduras constituyen una importante causa de EFI, otros géneros, particularmente los hongos filamentosos o mohos, han ido incrementando su prevalencia en determinados huéspedes de los previamente mencionados²⁸ (tablas 1 y 2). Concretamente, las especies del género *Aspergillus* son actualmente la principal causa de EFI por mohos en los

Tabla 6
Incidencia de EFI y sus agentes causales en receptores de TOS (adaptado de Pfaller & Diekema⁵)

Órgano	Incidencia EFI (%)	Agente causal (%)			
		<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	<i>Cryptococcus</i>	Otros
Riñón	0-20	11,9	60,6	19,3	8,2
Corazón	5-21	25,0	65,0	2,5	7,5
Hígado	5-42	7,9	78,7	7,1	6,3
Pulmón y pulmón-corazón	15-35	63,0	23,9	2,2	14,2
Intestino delgado	40-59	2,2	80-100	Nd	0-11
Páncreas y páncreas-riñón	6-38	10,5	76,3	0	13,2

enfermos más inmunodeprimidos (TPH y TOS), seguidas a mayor distancia por otros considerados emergentes y con mayor o menor protagonismo según áreas geográficas y tipos de pacientes, como *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. o los zigomicetos²⁹. Todos ellos siguen ocasionando unas tasas elevadas de mortalidad (40-90%) entre los afectados. No obstante, las mejoras en los procedimientos diagnósticos microbiológicos, como la determinación del antígeno galactomanano de *Aspergillus* o del beta-D-glucano y las modernas técnicas moleculares basadas en la detección de ácidos nucleicos, junto con la puesta en marcha de nuevas técnicas de imagen como la tomografía computarizada de alta resolución (TC-AR) y

la angio-TC, además de la disponibilidad de nuevos agentes antifúngicos más potentes, eficaces y mejor tolerados, han mejorado en conjunto el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con EFI por hongos filamentosos³⁰. Hoy en día, la evolución final de la AI y de las EFI por mohos depende de diferentes factores concurrentes como la enfermedad subyacente, los procedimientos a los que es sometido el paciente, el estado neto de inmunosupresión, la localización geográfica, virulencia y sensibilidad antifúngica del propio patógeno y, obviamente, de la estrategia terapéutica seleccionada y del agente antifúngico elegido en el marco de una terapia integral.

Tabla 7
Características y factores de riesgo de las principales especies de *Candida* y de otras levaduras emergentes causantes de candidiasis invasiva, de fungemia o de EFI (adaptado de varias referencias^{1,14-16})

Género/especie	Frecuencia y características	Factores de riesgo	Mortalidad
Todas (<i>C. albicans</i> , principalmente)	Fungemia; formas invasoras: endocarditis, endoftalmítis, osteomielitis, artritis, formas hepato-esplénicas, abscesos cerebrales o meningitis, asociadas a cuerpos extraños y dispositivos endovasculares, etc.	Cirugía abdominal, catéter intravascular, nutrición parenteral, antibióticos amplio espectro, inmunosupresores, corticoides, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemodiálisis, trasplantes, pancreatitis	Global, del 30 al 65%, dependiendo de escores de gravedad (APACHE II, SOFA), especie, tipo de huésped, presencia de shock séptico, etc.
<i>C. krusei</i>	2-25% de las fungemias. 13% en pacientes con cáncer		
13-25% en pacientes con leucemia	Leucemia, TPH, neutropenia, profilaxis o uso previo de fluconazol	Global 30-70%; Atribuible 40%	
<i>C. glabrata</i>	8-37% de las candidemias		
4,5-13% en pacientes con cáncer	Tumor sólido, cirugía abdominal, CVC, edad avanzada, neoplasias, grandes quemados, profilaxis o uso previo de fluconazol	Global 45%	
<i>C. parapsilosis</i>	12-15% de las candidemias en pacientes con cáncer	Dispositivos intravasculares, CVC, nutrición parenteral, neonatos	Global 8%
<i>C. tropicalis</i>	4-25% de las candidemias		
11-25% en TPH			
18% en neoplasias hematológicas			
4-9% en tumores sólidos	Leucemia aguda, neutropenia, mucositis	Global 33-90%	
<i>C. lusitanae</i>	2-9% de las candidemias		
Causa de candidemia de brecha	TPH, neutropenia, quimioterapia a altas dosis, neoplasia hematológica, uso previo de polienos	Global 35%; atribuible 25%	
<i>C. guilliermondii</i>	0,7-5,5% de las fungemias	Cáncer, TPH, neutropenia, uso previo de polienos	Atribuible 24%
<i>C. dubliniensis</i>	3-25% de candidiasis orofaríngeas en enfermos VIH.	Neutropenia, mucositis, lesiones orofaríngeas en enfermos VIH	No hay datos
Género <i>Trichosporon</i>	Fungemia, endocarditis, formas hepatoesplénicas, pápulas purpúricas, coriorretinitis	Leucemia, CVC, ADVP, válvulas protésicas	80% en los neutropénicos
<i>B. capitatus</i>	Fungemia, neumonía, formas hepatoesplénicas, nódulos cutáneos rojizos	Leucemia, CVC, antibióticos previos, lácteos contaminados	> 50% en los neutropénicos
Género <i>Malassezia</i>	Relacionada con formulaciones lipídicas parenterales; requiere lípidos para su crecimiento	Neonatos (RNBP), leucemia, CVC, quemados, TOS	Baja, salvo afectación pulmonar
Género <i>Hansenula</i>	Desde fungemias asintomáticas a formas graves (con endocarditis)	Neonatos (RNBP), leucemia, CVC, ADVP	Baja, < 10%
Género <i>Saccharomyces</i>	Fungemia, endocarditis; 0,5% de las fungemias por levaduras en cuidados intensivos	Estancia prolongada en UCI, neonatos, quemados, uso de corticoides y probióticos, CVC	Global 30%
Género <i>Cryptococcus</i>	Meningitis, neumonía, funguemia y nódulos o pápulas cutáneas	VIH, leucemia, linfomas, TOS, corticoides, cirrosis	20-30% en VIH; 30-40% en neoplasias

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; CVC: catéter vascular central; EFI: enfermedad fúngica invasora; RNBP: recién nacidos de bajo peso; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; UCI: unidades de cuidados intensivos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 8
Estudio FUNGEMYCA; distribución por especies de *Candida* y según CC. AA. (Pemán et al.¹⁸)

CC. AA.	Especie (%)					
	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	Otras
Andalucía	35,4	32,7	10	10,4	3,8	7,3
Aragón	65	20	0	12,5	2,5	0
Asturias	40	33,3	13,3	0	0	13,3
Baleares	50	29,5	4,5	13,6	0	2,3
Canarias	53,8	21,2	5,8	13,5	0	5,7
Castilla Mancha	55	30	5	10	0	0
Castilla León	46,1	32,9	6,6	9,2	1,3	3,9
Cataluña	54,7	12,4	10,6	17,4	1,2	3,7
C. Valenciana	34,6	39,8	11,5	9,4	1,6	3,2
Extremadura	40	20	6,7	6,7	16,7	3,3
Galicia	47,1	34,6	3,8	8,7	2,9	2,9
Madrid	46,3	27	8,1	12,5	0,7	5,4
Murcia	41,7	36,1	8,3	11,1	0	2,8
Navarra	68,8	31,3	0	0	0	0
País Vasco	44,4	30,6	5,6	16,7	0	2,8
Total	44,6	29,0	8,2	11,5	2,0	4,4

Tabla 9
Estudio FUNGEMYCA: Distribución de las especies aisladas por unidad de hospitalización (Pemán et al.¹⁸)

Unidad de hospitalización	Especies aisladas (%)						
	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	Otras levaduras	Otros hongos
Cirugía	51	27	7	13	0	2	0
Hematología	28	25	10	13	10	10	3
Med. Interna	44	25	8	16	3	5	0
Neonatología	43	46	4	3	2	3	0
Oncología	40	28	13	10	4	4	0
Pediatría	19	59	6	6	0	10	0
UCI adultos	49	27	10	11	1	4	0
UCI pediátrica	46	38	3	3	2	8	0
Total	47	29	8	11	2	4	0,2

Las especies del género *Aspergillus* son mohos de carácter oportunista que pueden causar tanto síndromes alérgicos como invasores, ya sean éstos últimos localizados o diseminados, dependiendo este comportamiento clínico de factores derivados no solo del agente infeccioso sino también del hospedador³¹. En la actualidad se conocen más de 300 especies de *Aspergillus*, de las cuales solo un pequeño número son causantes de infecciones oportunistas. La especie que con mayor frecuencia causa aspergilosis es *Aspergillus fumigatus*, la cual comprende aproximadamente el 90% de

las infecciones por este género³². Otras especies, como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans* y *Aspergillus terreus* se aíslan cada vez con más frecuencia, dependiendo de factores geográficos, tipo de huésped o prescripción de antifúngicos, incrementando su papel como agentes etiológicos^{33–35}. Paralelamente, existen diferencias, ocasionalmente bien documentadas, en las formas de presentación clínica causadas por estas especies de *Aspergillus*. Como ejemplos, *A. flavus* produce un importante número de infecciones otorrinolaringológicas, con claro tropismo por los senos paranasales, mientras

Tabla 10
Distribución de las principales especies en los estudios multicéntricos de candidemia publicados en los últimos dos años

Autor (año)	N.º episodios	Especie (%)				
		<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>
<i>Francia:</i>						
Lortholary (2011) ²⁰	2.618	56	13	10	18	3
Leroy (2009) ²¹	371	57	7,5	4,9	16,7	5,2
<i>Dinamarca:</i>						
Arendrup (2011) ²²	2.820	57,1	4	5	21	3,7
<i>Finlandia:</i>						
Poikonen (2010) ²³	603	67	5	2	19	3
<i>Turquía:</i>						
Yapar (2011) ²⁴	83	45,8	14,5	24,1	4,8	0
<i>EE. UU./Canadá:</i>						
Diekema (2009) ²⁵	1.657	52	14	7	23	1
Horn (2009) ³	2.019	46	16	8	26	3
<i>España:</i>						
Cisterna (2010) ²⁶	984	49,1	20,7	10,7	13,6	2,1
Rodríguez (2011) ²⁷	215	52	15,6	13,3	12,4	3,2
Pemán (2011) ¹⁸	1.374	44,6	29,0	8,2	11,5	2,0

que *A. nidulans* es un protagonista común en los pacientes diagnosticados de enfermedad granulomatosa crónica y, por tanto, más frecuente en población en edad pediátrica con este tipo de inmunodeficiencia. Aunque *A. terreus* aún sigue siendo una causa infrecuente de aspergilosis, la infección causada por esta especie se asocia con elevadas tasas de mortalidad, en parte debida a su falta de sensibilidad a la anfotericina B. En un reciente estudio epidemiológico ambiental de tres países europeos (Austria, Dinamarca y España) se observó que *A. terreus* era endémico en el Tirol, y fue casi exclusivamente aislado en hospitales de Austria; por su parte, *Aspergillus niger* fue la especie no-*fumigatus* más frecuentemente aislada en Madrid³⁴.

Además, se ha observado un fenómeno importante relacionado con el incremento de la resistencia de *Aspergillus* a los azoles, sobre todo en zonas del Reino Unido (Manchester) y de Holanda (Nijmegen). El estudio holandés, que incluyó casi 2.000 cepas aisladas de *A. fumigatus* durante un periodo de 14 años, mostró que 30 de 32 aislamientos que exhibían un aumento de la resistencia a todos los azoles evaluados, poseían el mismo mecanismo de resistencia dominante³⁶. Todos mostraban un cambio de aminoácido único en el gen *cyp51A* (el cual codifica la enzima diana del citocromo P450, la esterol-14- α -demetilasa) y una alteración en la región del promotor de este gen. Un reciente estudio de Pfaller et al. determinó la sensibilidad a itraconazol, voriconazol y posaconazol de 1.789 aislamientos de *Aspergillus* de centros de todo el mundo, recogidos en el periodo de 2001 a 2009, observando una disminución en su sensibilidad, dependiente de la especie aislada, en 49 aislados³⁷. Algunas de las cepas que poseían una CMI mayor a 4 $\mu\text{g/ml}$ para itraconazol mostraban resistencia cruzada a posaconazol y voriconazol. Además, se han comunicado casos de EFI pulmonares, cerebrales y óseas causadas por aislados de *Aspergillus* spp. resistentes a azoles^{38,39}, y casos de aspergiloma con fracaso terapéutico de itraconazol. En España, la tasa de resistencia a los azoles entre los aislados clínicos de *A. fumigatus* es del 2%, mientras que en Austria es del 0%⁴⁰. Las razones para explicar este aumento en la resistencia no están todavía dilucidadas, si bien se dispone de algunas evidencias para pensar que podría deberse al uso excesivo de los azoles en medios agrícolas y/o ganaderos^{41,42}.

La AI permanece en los últimos 15 años como la principal causa de EFI causada por mohos⁴³. Las razones de esta predominancia radican en el continuo incremento de las poblaciones con riesgo más alto de padecerla (tablas 1-6), entre las cuales se incluyen: pacientes con neoplasias hematológicas, enfermos con neumopatía crónica grave (como los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva, fibrosis quística, o bronquiectasias), receptores de TOS, personas infectadas por el VIH (con bajos recuentos de linfocitos CD4) y pacientes con tumores sólidos (debido a los regímenes de quimioterapia o anticuerpos monoclonales)^{44,45}. En los pacientes sometidos a TPH, especialmente en los alotrasplantados, se ha observado una presencia bimodal de la AI tras el alo-TPH, apreciando cada vez más la aparición de formas de inicio tardío de AI^{28,46}. Los factores específicos promotores de un mayor riesgo en estas poblaciones más susceptibles son muy variados e incluyen (tablas 1, 3 y 5): neutropenia (recuento de polimorfonucleares < 500/ μl), antibioterapia prolongada de amplio espectro, tratamiento con corticoides, quimioterapia citotóxica, otros agentes inmunosupresores, la colonización por *Aspergillus*, la infección por citomegalovirus o por *Pneumocystis jiroveci*, la fuente de progenitores hematopoyéticos, la enfermedad del injerto frente al huésped (EICH), el grado de concordancia en el HLA del TPH, el uso de terapias biológicas y de análogos de nucleósidos⁴⁷⁻⁴⁹. La presentación clínica de la AI difiere entre los pacientes neutropénicos y los no-neutropénicos; en éstos últimos la AI se caracteriza por una mayor pobreza en la semiología (solo fiebre, tos, dolor torácico), más casos de neumonía y una tasa de mortalidad más alta que en los neutropénicos.

La AI se ha asociado durante décadas a una alta tasa de mortalidad; sin embargo, existen evidencias de que las tasas de supervivencia se han mejorado en los últimos años, al menos en la población de pacientes oncohematológicos y en los sometidos a TPH, tal vez influidas por los regímenes de acondicionamiento menos mieloablativos, el uso de fuentes de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, los medios de diagnóstico más precoces y el empleo de regímenes de profilaxis y de tratamiento antifúngico más eficaces y mejor tolerados⁵⁰. Se ha constatado una mejora en el pronóstico de la AI en pacientes con leucemia aguda, como muestra un estudio del grupo italiano en el que se redujo de forma significativa la tasa de mortalidad atribuible, del 60% (en el periodo de 1987-1988) al 32% (entre 2002-2003)⁵¹. En otros estudios multicéntricos consecutivos, Pagano et al. demostraron un decremento en la tasa de mortalidad de la AI, del 48% (periodo 1987-1998) al 38,5% (periodo 1999-2003) y al 27% (periodo 2004-2007)^{52,53}. Aun así, las tasas de mortalidad de la AI son altas, oscilando entre un 35% en enfermos con leucemia mieloide aguda hasta un 95% en determinados pacientes sin neutropenia^{54,55}. La epidemiología de la AI en pacientes con EPOC era poco conocida hasta el momento, pero se han aportado datos muy interesantes en los últimos años y, entre ellos, se describen tasas de mortalidad cercanas al 100%⁵⁶. Las formas de enfermedad diseminada, la coinfección con otros patógenos oportunistas (como *P. jiroveci* y/o citomegalovirus) o la presencia de neumonía bacteriana intercurrente se han identificado como factores de mal pronóstico en estos pacientes. La mortalidad de la AI varía en relación con la forma de presentación y localización anatómica, además de la extensión o progresión de la misma. En el trabajo de Lin et al.⁵⁷ la tasa de mortalidad media global de los 1.941 casos incluidos fue del 57%, y la mayor mortalidad correspondió a las formas localizadas en sistema nervioso central (88%), seguidas de las formas diseminadas multifocales (67%) y de las aspergilosis pulmonares invasivas (60%). En este magno trabajo sobre mortalidad de la AI basado en la revisión sistemática de la literatura, si bien pertenece a una década anterior a la actual, se pudo establecer una fotografía comparativa respecto al pronóstico y supervivencia entre los distintos grupos de población de enfermos, siendo la mortalidad más alta en los pacientes con TPH (86,7%), seguida de los pacientes infectados por el VIH o con sida (85,7%), con trasplante hepático (67,6%), trasplante renal (62,5%), oncohematológicos con leucemias o linfomas (49%) y, por último, los trasplantados de corazón/pulmón (43%). Probablemente estas tasas de mortalidad han cambiado en la actualidad, dependiendo de cada centro y área geográfica, así como de la complejidad de los pacientes y de la introducción de nuevos antifúngicos⁵⁸.

Otras levaduras y mohos emergentes de interés

Las EFI causadas por nuevos mohos y levaduras emergentes distintos de *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. se han incrementado en frecuencia y gravedad en las últimas dos décadas, asociadas a tasas muy elevadas de morbilidad y mortalidad (65-90%), especialmente en los grupos de pacientes más inmunodeprimidos. Específicamente, y casi en un cierto orden de frecuencia, que puede variar en los distintos huéspedes (según sean por neoplasias hematológicas, trasplantados, infectados por el VIH, sometidos a corticoterapia prolongada o a nuevas terapias biológicas) destacan las siguientes familias o géneros: zigomicetos (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Absidia* spp.), otros mohos (*Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Acremonium* spp., *Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp. y *Trichoderma* spp.), especies de *Cryptococcus* y otras levaduras (*Trichosporon* spp., *Blastochytrium* spp., *Geotrichum* spp., *Malassezia* spp., *Saccharomyces* spp., *Hansenula* spp. y *Rhodotorula* spp.). Aunque estas EFI por hongos emergentes son infrecuentes, gran parte de su importancia reside en la virulencia de su comportamiento, en el grado de

inmunosupresión del huésped en el que asientan y en las opciones limitadas del tratamiento antifúngico debido a su amplio perfil de resistencia a la mayoría de los fármacos disponibles, en ocasiones hasta de pan-resistencia. Por ello, la combinación de varios antifúngicos, y ocasionalmente de otras medidas adyuvantes como la cirugía, es el tratamiento más apropiado de estas micosis emergentes con elevada letalidad intrínseca⁵⁹.

Bibliografía

- Erjavec Z, Kluin-Nelemans H, Verweij PE. Trends in invasive fungal infections, with emphasis on invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:625–33.
- Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360:1870–84.
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1695–703.
- Morace G, Borghi E, Iatta R, Amato G, Andreoni S, Brigante G, et al. Antifungal susceptibility of invasive yeast isolates in Italy: the GISA3 study in critically ill patients. *BMC Infect Dis.* 2011;11:130.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol.* 2010;36:1–53.
- Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007;45:321–46.
- Sutton DA. Rare and emerging agents of hyalohyphomycosis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2008;2:134–42.
- Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:265–73.
- Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:220–9.
- Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16:935–64.
- Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24:273–83.
- Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Haraldsson G. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. *Clin Infect Dis.* 2008;47:e17–24.
- Hernández-Castro R, Arroyo-Escalante S, Carrillo-Casas EM, Moncada-Barrón D, Alvarez-Verona E, Hernández-Delgado L, et al. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source. *Eur J Pediatr.* 2010;169:783–7.
- Mikulska M, Bassetti M, Ratto S, Viscoli C. Invasive candidiasis in non-hematological patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3:e2011007.
- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med.* 1989;149:2349–53.
- Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer.* 2008;112:2493–9.
- Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50:243–60.
- Pemán J, Cantón E, Camarena Miñana JJ, Florez JA, Echeverría J, Ortega DN, et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad a fluconazol de los aislamientos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28:91–9.
- Pemán J, Cantón E, Orero A, Viudes A, Frassetto J, Gobernado M. Epidemiología de la candidemia en España. Estudio multicéntrico. *Rev Iberoam Micol.* 2002;19:30–5.
- Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, French Mycosis Study Group. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:532–8.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med.* 2009;37:1612–8.
- Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fuursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol.* 2011;49:325–34.
- Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004–2007. *BMC Infect Dis.* 2010;10:312.
- Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol.* 2011;49:26–31.
- Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Boyken L, Tendolkar S, Kroeger J, et al. A global evaluation of voriconazole activity tested against recent clinical isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63:233–6.
- Cisterna R, Zepeleta G, Telleria O, Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010;48:4200–6.
- Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez De Pipaon M, Márquez-Solero M, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011.
- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis.* 2007;44:531–40.
- Cornely OA. Aspergillus to Zygomycetes: causes, risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections. *Infection.* 2008;36:296–313.
- Pagano L, Fianchi L, Caira M. Pulmonary aspergillosis in hematologic malignancies: lights and shadows. *Haematologica.* 2008;93:1611–6.
- Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1998;26:781–803.
- Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16:875–94, vi.
- Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002;100:4358–66.
- Mortensen KL, Mellado E, Lass-Flörl C. Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* and other aspergilli in Austria, Denmark, and Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4545–9.
- 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.
- Snelders E, Van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA, et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med.* 2008;5:e219.
- Pfaller M, Boyken L, Hollis R, Kroeger J, Messer S, Tendolkar S, et al. Use of epidemiological cutoff values to examine 9-year trends in susceptibility of *Candida* species to anidulafungin, caspofungin, and micafungin. *J Clin Microbiol.* 2011;49:624–9.
- Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al. Frequency and evolution of Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1068–76.
- Howard SJ, Pasqualotto AC, Denning DW. Azole resistance in allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* bronchitis. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:683–8.
- Verweij PE, Mellado E, Melchers WJG. Multiple-triazole-resistant aspergillus. *N Engl J Med.* 2007;356:1481–3.
- Snelders E, Huis In't Veld RA, Rijs AJ. Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75:4053–7.
- Verweij PE, Howard SJ, Melchers WJG, Denning DW. Azole-resistance in *Aspergillus*: proposed nomenclature and breakpoints. *Drug Resist Updat.* 2009;12:141–7.
- Alangaden CJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2011;25:201–25.
- Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:44–69.
- Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Influximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-*Candida* invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood.* 2003;102:2768–76.
- Martino R, Subirá M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol.* 2002;116:475–82.
- Post MJ, Lass-Flörl C, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single-center study of 166 transplanted patients. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:189–95.
- Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:181–94.
- Arnold TM, Sears CR, Hage CA. Invasive fungal infections in the era of biologics. *Clin Chest Med.* 2009;30:279–86, vi.
- Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, et al. The Nationwide Austrian *Aspergillus* Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;1–6.
- Pagano L, Caira M, Picardi M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute leukemia: update on morbidity and mortality—SEIFEM-C Report. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1524–5.
- 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;95:644–50.
- Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1161–70.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006;91:1068–75.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43:577–84.

56. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;30:782–800.
57. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32:358–66.
58. Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades. *Clin Infect Dis.* 2011;52:726–35.
59. Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. *Drugs.* 2007;67:1803–12.