



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Revisión

Candidiasis, aspergilosis y otras micosis invasoras en receptores de trasplantes de órgano sólido

Guillermo Quindós

Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Bilbao, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de abril de 2011

Aceptado el 18 de abril de 2011

Palabras clave:

Infecciones fúngicas
Micosis
Receptores de trasplantes
Hongos filamentosos
Mohos
Aspergilosis
Candidiasis
Criptococosis
Mucormicosis
Zigomicosis
Escudosporiosis
Hialohifomicosis
Feohifomicosis

Keywords:

Fungal infections
Mycoses
Transplant recipients
Filamentous fungi
Moulds
Aspergillosis
Candidiasis
Cryptococcosis
Mucormycoses
Zygomycoses
Scedosporioses
Hyalohyphomycoses
Pheohyphomycoses

RESUMEN

Las enfermedades fúngicas invasoras (EFI) son causas importantes de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplantes de órganos sólidos (RTOS). Las modificaciones y mejoras en los procedimientos quirúrgicos de trasplante, los cuidados de apoyo y los avances, tanto diagnósticos como terapéuticos, han provocado cambios importantes en la epidemiología y el pronóstico de las EFI. *Candida* y otras levaduras siguen desempeñando un papel etiológico muy relevante, pero *Aspergillus* y otros hongos filamentosos se han convertido en las principales causas de EFI en receptores de trasplante de pulmón. Este artículo de revisión es una actualización de los hallazgos más relevantes dentro del campo de la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de las EFI en RTOS, pero con un interés más específico en las aspergilosis y candidiasis invasoras.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Candidiasis, aspergilosis and other invasive mycoses in recipients of solid organ transplants

ABSTRACT

Invasive fungal diseases (IFD) are important causes of solid organ transplant-related morbidity and mortality. Modifications and improvements in the transplant surgical procedures, supportive care, and advances in the diagnosis and treatment of these IFD have produced notable changes in their epidemiology and outcome. *Candida* and other yeast genera continue to play an important etiological role, but *Aspergillus* and other filamentous fungi are the cause of most IFD in lung transplant recipients. This review is an update of the relevant findings in the literature related to the epidemiology, diagnosis and treatment of IFD in solid organ transplant recipients, with a main focus on invasive aspergillosis and candidiasis.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Los trasplantes de órganos sólidos (TOS) y de progenitores hematopoyéticos (TPHP) son tratamientos médico-quirúrgicos cada vez

más habituales y han supuesto una importante mejora en la esperanza y la calidad de vida para muchos pacientes con enfermedades graves. El control de la respuesta inmunológica del receptor contra el órgano trasplantado para evitar su rechazo y pérdida, constituía hasta hace pocos años el problema más importante. En los últimos años se han conseguido fármacos inmunosupresores e inmunomodulados

Correo electrónico: guillermo.quindos@ehu.es

res más efectivos, pero el trasplante de órganos se enfrenta al difícil equilibrio que supone controlar el rechazo y evitar que el paciente presente infecciones que ensombrezcan su futuro vital.

En el período inicial o perioperatorio (hasta el primer mes después del trasplante), el mayor riesgo de infección se relaciona con el estado previo del receptor del trasplante y sus enfermedades, con el proceso quirúrgico y con los patógenos que estaban latentes en el paciente o en el órgano trasplantado (citomegalovirus, *Toxoplasma*, *Mycobacterium*, etc.), o por patógenos que aprovechan la rotura de las barreras cutáneo-mucosas, las alteraciones o complicaciones en el órgano trasplantado o el efecto de los inmunosupresores. Entre el primer y el sexto mes después del trasplante, pueden permanecer los efectos y las complicaciones del período perioperatorio, pero el riesgo fundamental se asocia con el estado de inmunodepresión o inmunodeficiencia del paciente. Pueden aparecer infecciones oportunistas cuya etiología, en muchas ocasiones, depende de la profilaxis que recibe el paciente.

El riesgo de infección oportunista va a persistir mientras el paciente necesite concentraciones altas de inmunosupresores. Con una evolución satisfactoria del trasplante, esta inmunosupresión se reducirá al mínimo posible y las infecciones serán muy similares a las de otras personas. Sin embargo, como en los dos períodos previos, permanece el riesgo de reactivación de infecciones latentes.

Las enfermedades fúngicas invasoras (EFI) son uno de los problemas más preocupantes en los receptores de órganos sólidos (RTOS). Su frecuencia es baja y afectan a poblaciones muy concretas de pacientes, pero su morbilidad y mortalidad se mantienen elevadas^{18,131}. Las EFI en RTOS se producen generalmente en el período postoperatorio temprano (< 1 mes) y se relacionan con factores perioperatorios conocidos, como retrasplante, fallo renal, transfusiones importantes, tratamiento inmunosupresor o factores específicos de cada tipo de trasplante, como es el caso de la hepato-yeyunostomía en el trasplante hepático, que pueden suponer una importante agresión tisular^{16,20}. Sin embargo, también se describen EFI en pacientes que han pasado esta fase inicial después de recibir el trasplante, y los factores relacionados con la inmunosupresión y las posibles complicaciones del trasplante son los que tiene más peso en este período. La mayoría de las EFI están causadas por *Candida* y *Aspergillus*, pero otros hongos como *Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Scedosporium* o los mucorales pueden provocar enfermedades devastadoras. Se dispone de fármacos como las formulaciones lipídicas de anfotericina B, las nuevas equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) o los azoles de espectro extendido (voriconazol y posaconazol) que son herramientas excelentes contra los hongos^{112,113}. Sin embargo, estos antifúngicos pueden no ser tan eficaces contra determinados hongos, pueden también aumentar la toxicidad de otros fármacos que esté recibiendo el paciente o alterar la función del órgano recibido.

Epidemiología de las micosis invasoras

Se estima que los hongos aparecieron hace un millón y medio de años y que las especies fúngicas superan el millón, aunque la gran mayoría son todavía desconocidas^{12,62}. Los hongos han sido capaces de adaptarse y sobrevivir en un amplio abanico de nichos ecológicos, sobre todo telúricos, con presencia de tejidos animales y vegetales en descomposición^{63,64,121}. Algunos, como los dermatofitos, *Malassezia*, *Candida*, los microsporidios o *Pneumocystis jiroveci*, se han adaptado a la vida parásita en animales y humanos^{13,30,31}. A pesar de la ubicuidad de los hongos, la mayoría de las personas en contacto habitual con ellos no presentan ningún tipo de infección fúngica³². Sin embargo, está aumentando la población predispuesta a tener una EFI, en la que se incluyen los niños prematuros de bajo peso (por su inmunoinmadurez), las personas de edad avanzada (inmunosenescencia), las personas con enfermedades crónicas o tratadas con terapias médicas intensas o quirúrgicas amplias, los receptores de trasplantes y otros pacientes con inmunodeficiencias^{117,128,131}. Se han descrito EFI causadas por más de 100 especies fúngicas diferentes, pero sólo alrededor

de 20 son relativamente comunes^{55,117}. El conocimiento de la etiología y la epidemiología de las EFI es fundamental para el diagnóstico y el tratamiento más adecuado para cada paciente^{3,19,49}.

El análisis paradigmático de la mortalidad de causa infecciosa en Estados Unidos, entre 1980 y 1997, publicado por McNeil et al⁸², mostraba que las EFI eran la séptima causa más frecuente. *Candida* era la cuarta etiología de infección hematológica nosocomial y sólo la superaban los estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*. Posteriormente, Wisplinghoff et al¹³⁷ estudiaron 24.179 infecciones hematológicas nosocomiales entre 1995 y 2002 en 49 centros médicos dentro del USA Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance Study. El 9,5% de estas infecciones nosocomiales eran micosis, con *Candida* como el cuarto agente etiológico más frecuente. Sin embargo, este estudio, aunque de gran utilidad, no era extrapolable a otros países y se ha observado una gran variabilidad en la frecuencia de las EFI entre países y hospitales. Estas diferencias están asociadas tanto con características locales de las enfermedades y los factores de riesgo, como con las diferentes praxis médicas.

Los estudios de incidencia en la población general de las EFI han proporcionado datos más exactos. Rees et al¹¹⁵ observaron una incidencia anual acumulada de 178 EFI por millón de habitantes en el área de la bahía de San Francisco (California [Estados Unidos]) entre 1992 y 1993. Los patógenos fúngicos implicados más comunes fueron *Candida* (73 casos por millón), *Cryptococcus* (65 casos), *Aspergillus* (12 casos) y los mucorales (2 casos). La alta incidencia de criptococosis era un reflejo del gran número de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en este período anterior al tratamiento antirretroviral de gran actividad. En un estudio danés más reciente de vigilancia de las fungemias durante 2004-2006, se observó una incidencia importante de EFI, con 1.089 episodios que representaban 104 casos anuales por millón de habitantes¹⁴. Hay que resaltar que la mayoría de los estudios son sobre candidemias cuya frecuencia varía entre 25 y 50 episodios por millón y año en las publicaciones europeas y entre 60 y 240 en las estadounidenses^{10,14,110}, pero debemos tener en cuenta que el resto de las EFI pueden cursar con episodios de fungemia infrecuentes y limitados y que los demás hongos, salvo *Fusarium*, son difíciles de aislar en hemocultivo^{38,109,110}. Por esto se estima que las aspergilosis invasoras tienen una incidencia anual de 12-34 infecciones por millón de habitantes en Estados Unidos, pero no se sabe la frecuencia real de otras EFI^{117,130}.

La mayoría de las EFI son causadas por *Candida albicans* y otras especies de *Candida*, sobre todo en RTOS. Sin embargo, la epidemiología de las EFI está en evolución continua y se observa una disminución de las candidiasis invasoras por la mejora en su diagnóstico y profilaxis. *Aspergillus fumigatus* es cada vez más prevalente en RPHP y, dentro de los RTOS, las aspergilosis invasoras son más frecuentes que las candidiasis en pacientes con trasplante pulmonar^{88,89}. Las EFI causadas por *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Pneumocystis*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Scedosporium*, *Trichosporon*, hongos endémicos, mucorales o microsporidios son mucho menos frecuentes, pero la mortalidad es mayor, bien porque se realiza un diagnóstico de certeza tardío, el tratamiento se instaura cuando los daños orgánicos son irreversibles, o porque este tratamiento no es suficientemente eficaz^{16,24,65,71,72,75,81,84,87,116,119,129}.

Neofytos et al⁸⁸ estudiaron la epidemiología y la evolución de las EFI en 429 RTOS adultos de 17 centros norteamericanos de trasplantes, que presentaron 515 episodios de micosis invasora. La mayoría de las infecciones estaban causadas por *Candida* (59%), seguidas de *Aspergillus* (24,8%), *Cryptococcus* (7%) y otros hongos (5,8%). En los receptores de pulmón, las aspergilosis invasoras eran las micosis más frecuentes y, en más de la mitad de los casos, ocurrían un año después de realizarse el trasplante. La supervivencia global de los pacientes había mejorado en relación con la observada en los registros históricos utilizados en la comparación. En este sentido, es importante el estudio de Arthurs et al¹⁶, que revisaron las historias clínicas de los pacientes que habían recibido un trasplante pulmonar en la Clínica Mayo durante el período

1990-2005. El 20% de estos pacientes habían presentado una EFI y el 16% de ellos había fallecido por causa de esta infección. La presencia de micosis era un dato predictor significativo de mortalidad.

En el estudio prospectivo realizado entre 2001 y 2006 por la Transplant Associated Infection Surveillance Network en 23 centros estadounidenses, se observaron 1.208 EFI en 1.063 RTOS⁹⁴. Las EFI más comunes fueron las candidiasis (53%), seguidas de las aspergilosis (19%). La incidencia anual fue de 1,95% para las candidiasis y de 0,65% para las aspergilosis. Otras micosis fueron menos frecuentes: criptococosis (8%), hialohifomicosis y feohifomicosis (8%), micosis endémicas (5%) y mucormicosis (2%). El tiempo medio de aparición de las candidiasis era de 103 días, de 184 en las aspergilosis, llegando hasta 575 días después del trasplante en las criptococosis. Las incidencias acumuladas de EFI según el órgano trasplantado fueron 11,6% (intestino delgado), 8,6% (pulmón), 4,7% (hígado), 4% (corazón), 3,4% (páncreas) y 1,3% (riñón).

Richardson and Lass-Flörl¹¹⁷ han estimado que alrededor de 19.000 de los 99.000 pacientes tratados cada año en Europa de neoplasias hematológicas reciben TPHP o TOS. Alrededor de 6.000 de estos pacientes desarrollan una EFI causada por hongos filamentosos que pueden ser la causa final de su fallecimiento. Sin embargo, las diferencias entre las EFI en RTOS y las observadas en RPHP son importantes, tanto en epidemiología, factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. En los RTOS, la incidencia de EFI es aproximadamente del 5-10%, variando según el tipo de trasplante, con una mortalidad atribuida del 25-35%. Las candidiasis son las micosis más frecuentes en RTOS, pero su incidencia se ha reducido en los últimos años hasta el 2% en el caso de las candidiasis invasoras, con una importante variación según el órgano trasplantado. La incidencia de candidiasis es mayor en los trasplantes de algunos órganos abdominales, como hígado, páncreas e intestino. Se ha descrito que, en un porcentaje pequeño de los casos, la EFI puede asociarse a la presencia de hongos, como *C. albicans* o *Apophysomyces elegans*, en el órgano trasplantado⁷⁸.

Entre las hipótesis más plausibles de este cambio epidemiológico destaca la que relaciona el uso profiláctico de antifúngicos con una reducción significativa de las EFI causadas por *C. albicans*, que sería muy sensible a estos. Además, cuando la profilaxis antifúngica es activa contra otras especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* y contra las especies más frecuentes de *Aspergillus*, el espacio ecológico que dejan estas podría ser ocupado por otros hongos, como los mucorales, que podrían causar ocasionalmente EFI de brecha. De hecho se está observando la descripción de EFI causadas por especies muy diversas de hongos filamentosos y levaduriformes que no pertenecen a los géneros *Aspergillus* y *Candida*. Los cambios introducidos en los procedimientos médico-quirúrgicos empleados en los trasplantes de órganos, como las diferentes fuentes de obtención de células madre, las mejoras quirúrgicas o las diferentes pautas de inmunosupresión empleadas, también desempeñan un papel importante en este cambio epidemiológico^{12,61,76,106,138}.

Hay diferencias apreciables entre los RTOS y los RPHP, tanto en su epidemiología, factores de riesgo, características clínicas, pautas de terapia empírica y mortalidad. Alrededor del 15% de los RTPH alogénicos presentan EFI después del trasplante, con una mortalidad cruda de alrededor del 80%. Las EFI causadas por hongos filamentosos tienen una mortalidad elevada, a pesar de los progresos alcanzados en el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades. La mortalidad cruda varía entre amplios márgenes (25-80%) y llega a ser devastadora (100%) en grupos concretos de pacientes, como los RPHP con neutropenia persistente y aspergilosis del sistema nervioso central^{11,73,76}. En RTOS la incidencia es aproximadamente del 5-10%, dependiendo del tipo de trasplante, y la mortalidad atribuible alrededor del 35%. La mortalidad atribuida directamente a las EFI sería del 25-35% para las candidiasis invasoras, 30-100% para las aspergilosis invasoras, 40-100% para las fusariosis, 40-100% para las escedosporiosis, y 60-100% para las mucormicosis^{70,88-90,92,119,122,126,129}.

La aspergilosis es una micosis con un amplio espectro de presentaciones clínicas que varían desde cuadros alérgicos en personas ató-

picas, pasando por aspergilomas, hasta aspergilosis invasora dependiendo del estado inmunitario del paciente. La aspergilosis invasora se presenta en pacientes con inmunodeficiencia importante en los que suele progresar con rapidez y asociarse a una mortalidad elevada¹²⁴. La población de pacientes predispuestos a tener una aspergilosis invasora está en aumento y se compone de personas con neutropenia prolongada, infección avanzada por el VIH, con inmunodeficiencias hereditarias o receptores de TPHP o trasplante de pulmón.

En dos estudios recientes de la Prospective Antifungal Therapy Alliance^{88,89}, se ha mostrado que la aspergilosis invasora era una de las EFI más común en RPHP adultos (59,2% de los casos) y RTOS adultos (24,8%). Sin embargo, se ha observado una gran variabilidad en la incidencia de aspergilosis invasora entre centros médicos, debido a las diferentes poblaciones de pacientes, metodologías diagnósticas, tratamientos profilácticos y seguimiento de los pacientes después del trasplante^{67,74,125}. Además, se observan muy pocas aspergilosis invasoras en los trasplantes de riñón y páncreas (0,4-5%), son más frecuentes en los trasplantes de corazón e hígado (1-8% y 1-14%, respectivamente), y aún más en los receptores de pulmón (6-16%)^{34,35,128}. En un programa prospectivo de vigilancia que incluyó 110 RTOS de 19 centros norteamericanos^{86,128}, la incidencia acumulada de aspergilosis invasora a los 12 meses fue del 2,4% después del trasplante de pulmón, del 0,8% después del cardíaco, del 0,3% después del hepático y del 0,1% después del renal. En los pacientes pediátricos con factores o enfermedades predisponentes, la frecuencia de aspergilosis invasora parece estar entre el 4 y el 10%, con una mortalidad cruda asociada del 40-95%. La incidencia de aspergilosis invasora, con datos del año 2000, era de 0,4% en niños con inmunodeficiencias en Estados Unidos, con una mortalidad intrahospitalaria global del 18%^{28,139}. La mayoría de estas aspergilosis eran pulmonares invasoras y el 30% con riesgo de diseminación al sistema nervioso central⁵⁷.

Baddley et al²⁰ estudiaron los factores que se asociaban con la muerte de 642 receptores de trasplantes con aspergilosis invasora probada o probable entre pacientes de 23 hospitales estadounidenses, entre marzo de 2001 y octubre de 2005, como parte de la Transplant Associated Infection Surveillance Network. De estos, 317 (49,4%) murieron en el período máximo de estudio (12 semanas). La mortalidad era mayor en RPHP (57,5%) que en RTOS (34,4%). En estos últimos, los indicadores independientes del mal pronóstico fueron insuficiencia hepática, malnutrición y aspergilosis cerebral. El uso de prednisona se asociaba con un riesgo menor de muerte en RTOS que contrastaba con la asociación del empleo de este fármaco con un riesgo mayor de muerte en RPHP. En los RPHP se encontró que también la neutropenia y las insuficiencias hepática y renal eran indicadores de mal pronóstico. En este estudio, la administración de anfotericina B como parte de la terapia inicial también se asoció a un riesgo mayor de muerte. La ruta de adquisición de *Aspergillus* suele ser respiratoria con colonización de senos paranasales y vías respiratorias inferiores. Se estima que alrededor de la mitad de los receptores de trasplante de pulmón son colonizados por *Aspergillus* y que los pacientes colonizados en los primeros 6 meses después del trasplante tiene una probabilidad once veces mayor de presentar una aspergilosis invasora que los no colonizados^{54,79}. Bonatti et al²⁶ describieron una incidencia, en un único hospital, del 0,6% de aspergilosis pulmonar invasora en 143 RTOS (86 con trasplante hepático, 50 con renal, 6 con trasplante de páncreas y 1 con trasplante de pulmón). Sin embargo, la aspergilosis puede presentarse como sinusitis invasora, traqueobronquitis o absceso pulmonar y diseminarse a cualquier órgano, como bazo, hígado, hueso, ojo, piel y riñón. Es importante el tropismo de *Aspergillus* por el sistema nervioso central, que se observa en el 10-20% de los casos de aspergilosis diseminada⁶⁷. Los receptores tardíos de un nuevo trasplante hepático tienen una mayor probabilidad de presentar una aspergilosis cerebral^{127,128}. El signo más relevante de la aspergilosis pulmonar invasora es la angioinvasión, que puede causar trombosis, infartos y necrosis del parénquima pulmonar circundante e incluso provocar hemorragias^{56,117}.

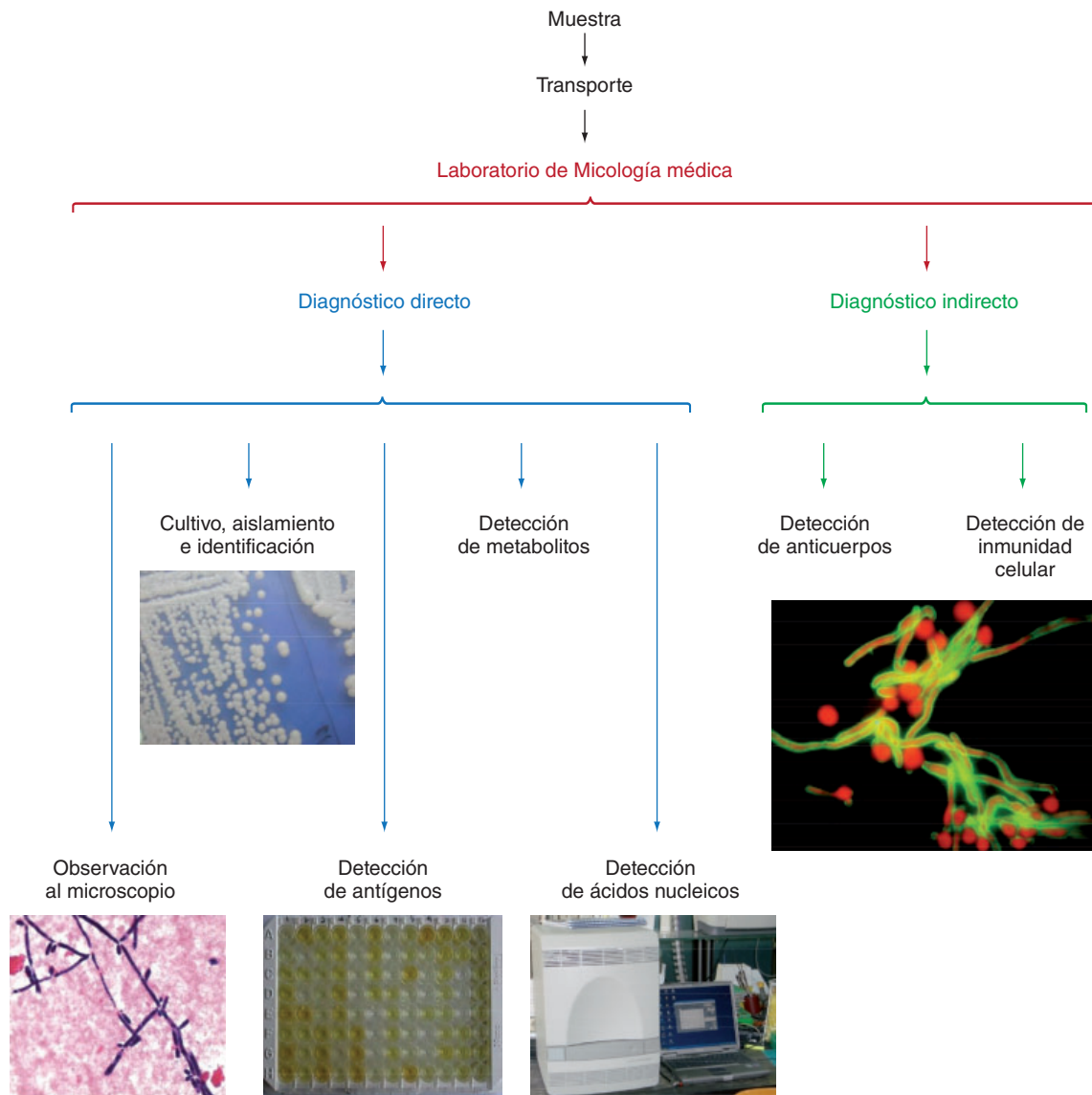


Figura 1. Esquema diagnóstico de las enfermedades fúngicas invasoras en el laboratorio de Micología médica.

Davis et al⁴⁰ describieron 235 casos de criptococosis dentro del estudio de la Prospective Antifungal Therapy Alliance. De estos, 52 pacientes eran RTOS, 107 tenían infección por el VIH y 76 ni eran receptores de trasplante ni presentaban una infección por el VIH. Se observó una meningitis criptocócica en el 48% de los RTOS y en el 84% de los infectados por el VIH, con una mortalidad del 22% entre los primeros y del 16% entre los últimos. La distribución geográfica de la criptococosis en RTOS es muy variable. En el estudio de Osawa et al⁹¹ se observó que en 120 pacientes con criptococosis la forma pulmonar era la más frecuente (64%), seguida por la meníngea (51%) y la cutánea (15%). Sin embargo, la presentación cutánea era la más probable en pacientes del sur de Estados Unidos. Estas influencias geoclimáticas también han sido mencionadas por Panackal et al⁹³ en los casos de aspergilosis invasora en RPHP estadounidenses.

Diagnóstico micológico y tratamiento

Es fundamental desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas que reduzcan de forma significativa la mortalidad atribuida a las EFI. Son puntos fundamentales alcanzar un diagnóstico temprano

no y certero¹⁹, y dilucidar la necesidad de instaurar los tratamientos profilácticos, empíricos, anticipados (en referencia a biomarcadores diagnósticos) o dirigidos (basados en los factores predisponentes y en claves clínicas compatibles) más eficaces y tempranos posibles en pacientes con elevado riesgo de presentar una EFI^{3,49,120}.

Las definiciones revisadas de la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group y el National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG)⁴¹ proponen tres grados de certeza diagnóstica en las EFI: probada, probable y posible (esta última sólo aplicable en RPHP). El diagnóstico de EFI probada exige un diagnóstico anatomo-patológico o el aislamiento del hongo patógeno de muestras clínicas habitualmente estériles. En el caso de la EFI probable los criterios implican tres situaciones: los factores del huésped, la sintomatología y los signos radiológicos que apunten a una micosis, y las evidencias microbiológicas que los apoyen, como cultivos o biomarcadores.

El diagnóstico micológico se basa en la observación de los patógenos o sus componentes antigénicos, nucleicos o metabólicos en las muestras clínicas (fig. 1)⁶⁶ y su aislamiento en medios de culti-

vo adecuados. La baja sensibilidad diagnóstica de la observación al microscopio de elementos fúngicos en las muestras clínicas puede mejorarse con el empleo de tinciones más específicas con calcoflúor, metenamina de plata o ácido peryódico de Schiff; o con anticuerpos policlonales o monoclonales marcados con fluoresceína o con sondas FISH^{30,109}. El aislamiento del hongo en cultivo puro permite realizar su identificación mediante una serie de pruebas morfológicas, bioquímicas, inmunológicas o moleculares (fig. 2) y estudiar la sensibilidad in vitro del hongo a los antifúngicos cuando esto sea necesario^{22,23,109}.

El hemocultivo es el método de referencia para las EFI diseminadas aunque su sensibilidad es baja (alrededor del 50% en el caso de las candidiasis invasoras y menos del 20% en otras micosis)¹⁹. El cultivo de sangre se realiza habitualmente en medios líquidos en aparatos automáticos o semiautomáticos, aunque en ocasiones pueden ser necesarias técnicas más complejas de lisis-centrifugación¹⁰⁰. Otros, como el cultivo de tejidos obtenidos por biopsia, el de líquido cefalorraquídeo y de otras muestras clínicas habitualmente estériles, o el del lavado broncoalveolar, pueden aportar una información diagnóstica esencial^{19,109}. Los hongos crecen bien en la mayoría de los medios de cultivo, pero suele utilizarse el agar glucosado de Sabouraud con o sin antibacterianos, como medio selectivo. Algunos medios de cultivo contienen cromógenos que permiten realizar una identificación presuntiva bastante certera de *Candida* o *Cryptococcus*^{42,44,123}. En determinados casos, puede ser necesaria la utilización de medios específicos para el aislamiento de hongos exigentes, como *Malassezia*.

Los métodos de diagnóstico alternativos al cultivo, como la detección de determinadas moléculas metabólicas, antigénicas o ácidos nucleicos, como biomarcadores de EFI, se consideran útiles, aunque la mayoría de los estudios están realizados en RPHP y hay pocos en RTOS¹⁰⁷. Entre los biomarcadores que más fiabilidad diagnóstica han alcanzado destacan la detección de 1→3-β-D-glucano, que es un marcador panfúngico (con la excepción de *Cryptococcus* y los mucorales), la de glucuroxilomanano en la criptococosis meníngea, y la de galactotomanano en la aspergilosis invasora^{59,97-99}. Fortún et al⁵⁰ estudiaron la utilidad diagnóstica de la detección de galactotomanano en receptores de trasplante de hígado, y encontraron un importante número de falsos positivos. La administración de ampicilina como profilaxis antibacteriana durante los primeros días después del trasplante era una de las causas para obtener un falso positivo. Alexander et al⁹ observaron que la detección de 1→3-β-D-glucano en 756 sueros de 73 receptores de trasplante de pulmón (14 con EFI y 59 sin ella) tenía un alto valor predictivo negativo, pero su bajo valor predictivo positivo limitaba su utilidad diagnóstica. Hay menos experiencia con otros biomarcadores, como manano y anticuerpos antimanano, anticuerpos antimicelio o la detección de ADN, que pueden detectarse por separado o de forma combinada^{83,95,101,134}. Algunos métodos comercializados, como el Light-Cycler® SeptiFast Test (Roch [Estados Unidos]), permiten la detección de ADN de varios patógenos incluidas algunas especies de *Aspergillus* y *Candida*^{27,133,135}. Sin embargo, el diagnóstico temprano de las EFI causadas por hongos menos comunes, como los mucorales, *Scedosporium* o *Fusarium*, plantea problemas más importantes⁴⁸.

La estandarización de los métodos de estudio de la sensibilidad in vitro a los antifúngicos (EUCAST [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing] y CLSI [Clinical Laboratory Standard Institute]) ha permitido conocer el perfil de sensibilidad de muchos aislamientos clínicos a los antifúngicos clásicos y a los más novedosos^{15,36,37,45,46,103,104}. Se han establecido puntos de corte para los aislamientos de *Candida*, pero aunque todavía no se han propuesto para otras especies de levaduras y para los hongos filamentosos, se recomienda no tratar al paciente o ser cautos con el empleo de fármacos que no sean activos in vitro contra la especie causante de la EFI^{19,105,118}. También se han desarrollado varios métodos comerciales y de difusión en agar (fig. 3) que son más prácticos para los laboratorios clínicos^{33,43,114}.

La profilaxis y el tratamiento de las EFI en los RTOS son temas en continuo debate^{39,120}. En este mismo número se describen diferentes

aproximaciones al diagnóstico y al tratamiento de algunas situaciones clínicas problemáticas de EFI en RTOS^{47,80,108,132}. En la profilaxis, parece recomendable el empleo de fluconazol o, como alternativa, una nueva formulación de anfotericina B durante la primera y segunda semanas postrasplante en los pacientes que han recibido un trasplante hepático, pancreático o de intestino^{3,95,96,120}. Las equinocandinas serían una buena alternativa en los pacientes con insuficiencia renal, diálisis, trasplante urgente o retrasplante^{3,51}. En la prevención de las EFI por hongos filamentosos son fundamentales las medidas médico-quirúrgicas para un control adecuado de la inmunosupresión y de la presencia de determinados hongos en el ambiente¹²⁰. Además, el uso de itraconazol, voriconazol o posaconazol, se ha propuesto en receptores de pulmón para prevenir la aspergilosis invasora en otras EFI por hongos filamentosos^{29,68}. Cada vez tienen más respaldo las medidas de profilaxis selectiva que se basan en un análisis adecuado de los riesgos de un paciente concreto para tener una EFI⁴⁹.

El tratamiento antifúngico de las candidiasis invasoras en RTOS sigue las pautas recomendadas para estas infecciones en otros pacientes^{3,95}. El uso de fluconazol está recomendado en RTOS sin neutropenia ni antecedentes de uso previo de antifúngicos azólicos cuando se desconoce la especie que causa la infección. En pacientes neutropénicos y/o que han sido tratados previamente con azoles como profilaxis, es preferible bien el uso de una equinocandina o de una de las nuevas formulaciones de anfotericina B, o bien de voriconazol^{2,3}. Si se conoce la especie de *Candida* que provoca la EFI, es importante realizar un estudio de la sensibilidad in vitro del aislamiento a los antifúngicos. Mientras se conoce la sensibilidad, son útiles el fluconazol cuando la causa es *Candida parapsilosis*, una equinocandina cuando es *Candida glabrata*, y el voriconazol o una equinocandina cuando es *Candida krusei*^{52,53}. Una vez conocida la sensibilidad del aislamiento, debe utilizarse el antifúngico que sea más activo, que menos interactúe con otros fármacos que recibe el paciente y le cause la menor toxicidad posible.

Más complicado resulta el abordaje terapéutico de las EFI causadas por otros hongos, por lo que el conocimiento de la sensibilidad in vitro es primordial. El tratamiento de las criptococosis invasoras (diseminada, cerebral o pulmonar) se realiza con las nuevas formulaciones de anfotericina B en la primera fase del tratamiento (o de inducción) que debe durar entre 4 y 6 semanas¹⁰². El tratamiento de mantenimiento se realiza con fluconazol durante varios meses. El fluconazol puede ser la primera elección terapéutica cuando hay una neumonía criptocócica sin diseminación a otros órganos³. El tratamiento de las EFI causadas por hongos filamentosos es un reto importante para el médico y debe tenerse en cuenta la diferencia de sensibilidad a los antifúngicos entre *Aspergillus* y otros hongos filamentosos⁶⁰. También es muy importante la individualización de la terapia según la enfermedad subyacente y los factores de riesgo que concurren, el tipo de trasplante y órgano trasplantado, la inmunosupresión realizada, la presentación clínica de la micosis y el hongo implicado⁴⁹.

El tratamiento de las aspergilosis invasoras se basa en el uso de voriconazol, reservando la anfotericina B liposómica como alternativa para los pacientes con riesgo de toxicidad hepática, intolerancia o interacciones farmacológicas^{49,136}. También puede utilizarse anfotericina B en nebulización para el tratamiento de la aspergilosis invasora pulmonar^{69,85}. Es aconsejable que se evalúen de forma periódica las concentraciones séricas de voriconazol. El tratamiento debe mantenerse entre 6 y 12 semanas una vez desaparecidos los signos y los síntomas de aspergilosis invasora, aunque puede ser recomendable el mantenimiento del tratamiento con voriconazol oral hasta el sexto mes⁴⁹. Otros antifúngicos, como las diferentes formulaciones lipídicas de anfotericina B, la anidulafungina, la caspofungina, el itraconazol, la micafungina o el posaconazol, pueden ser útiles para el tratamiento de rescate en aquellos pacientes que toleran mal o no responden adecuadamente al tratamiento inicial². Hay que tener en cuenta que *Aspergillus fumigatus* es la especie que causa alrededor de la mitad de los casos de aspergilosis invasora, se-

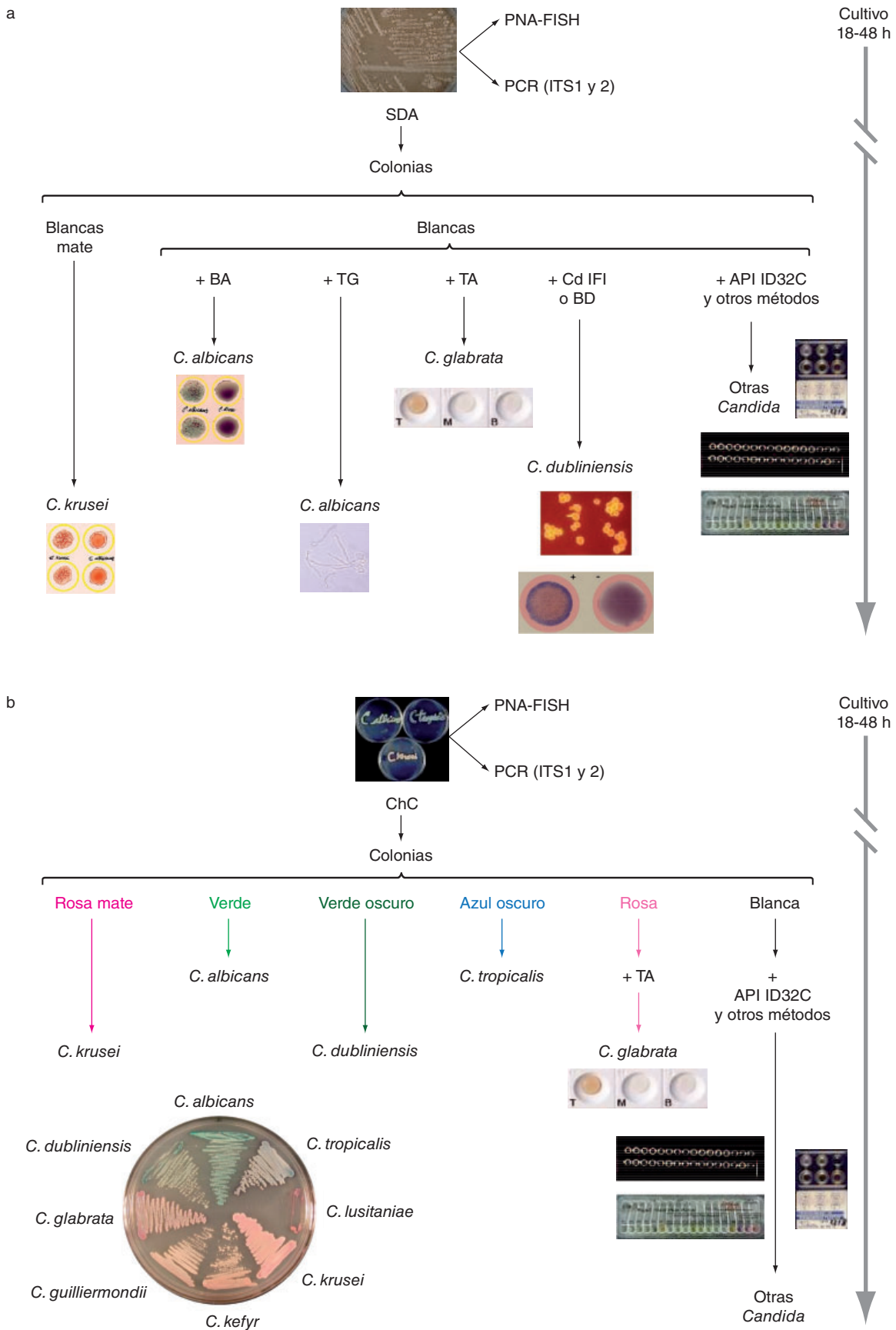


Figura 2. Identificación de las diferentes especies de *Candida* a partir de su aislamiento en agar glucosado de Sabouraud (a) o un medio cromógeno como CHROMagar *Candida* (b). Diseño gráfico e ilustraciones realizadas por Tania Quindós González. BA: Bichro-latex *Albicans*; BD: Bichro-Dubli; CdIFI: inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos anti-*Candida dubliniensis*; ChC: cultivo en CHROMagar *Candida*; PNA-FISH: hibridación in situ fluorescente con sondas de ácido nucleico peptídico; SDA: cultivo en agar glucosado de Sabouraud; TA: Trehalosa (GLABRATA RTT); T6: tubo germinal.

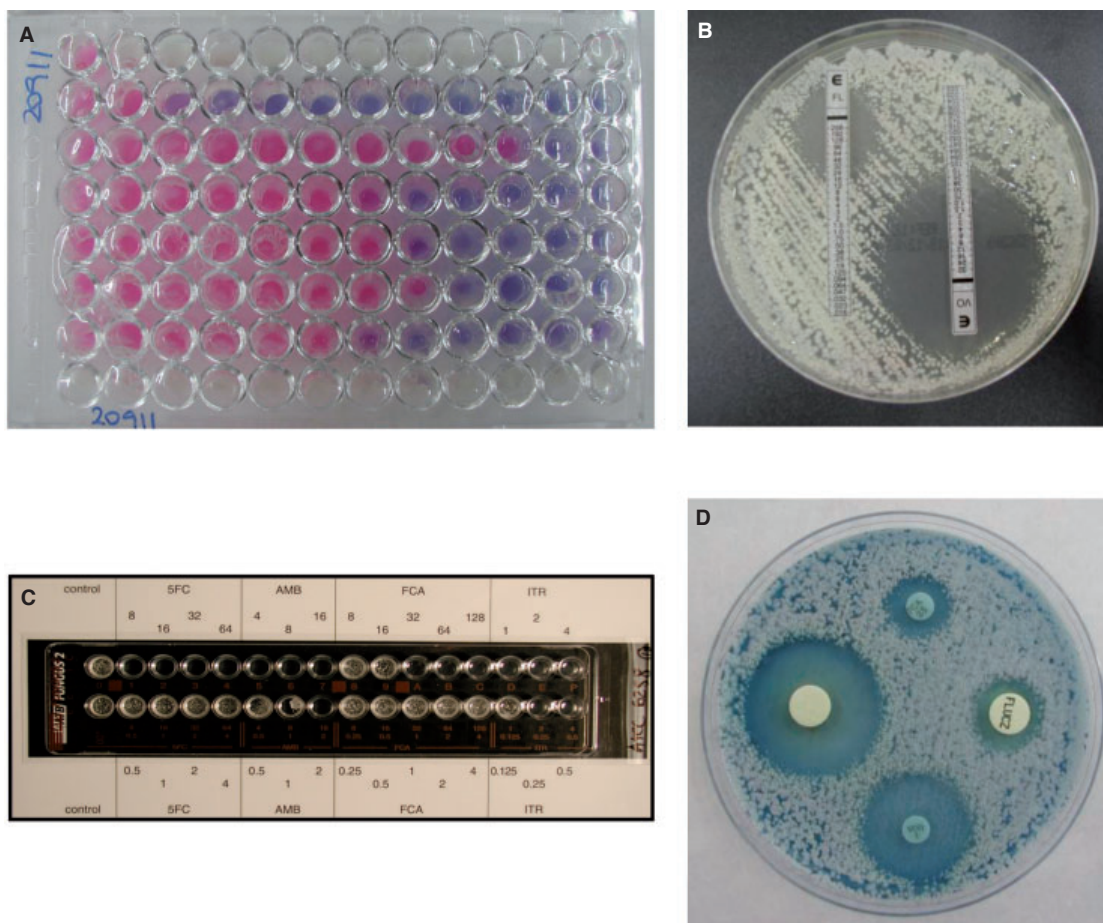


Figura 3. Métodos comercializados para el estudio de la actividad in vitro de los antifúngicos: Sensititre Yeast One (a), Etest (b), ATBFungus (c) y difusión en disco con tabletas NeoSensitabs (d).

guida por *Aspergillus flavus* (9%), *Aspergillus niger* (7%) y *Aspergillus terreus* (5%). Aunque un número reducido de aislamientos clínicos de *A. fumigatus* son resistentes a los azoles^{1,21,60} y los de *A. terreus* muestran resistencia clínica a la anfotericina B^{25,77,78}, la mayoría de los aislamientos clínicos son sensibles a los antifúngicos^{21,60}. Se ha descrito una sensibilidad menor a los antifúngicos en otras especies, como *Aspergillus calidoustus*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus lentulus* y *Aspergillus nidulans*^{5,111-113}. Aunque estos datos pueden ser preocupantes, existe la certeza de que el pronóstico de la aspergilosis invasora depende más del estado real del sistema inmune del paciente y otros factores clínicos concurrentes que de la virulencia o resistencia de las diferentes especies de *Aspergillus*¹¹⁷.

Las dificultades son mayores en el tratamiento de las escedosporiasis, fusariosis y mucormicosis^{4,6}. La cirugía para eliminar tejidos necróticos y la corrección de la inmunosupresión son herramientas terapéuticas esenciales, sobre todo para tratar las mucormicosis. La escedosporiasis puede estar producida por diferentes especies del complejo *Scedosporium-Pseudallescheria*. Mientras que *Scedosporium prolificans* es resistente in vitro a casi todos los antifúngicos, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium aurantiacum* y otras especies de *Scedosporium*, muestran una sensibilidad variable^{58,87,119}. En las EFI producidas por *S. apiospermum* y *S. aurantiacum*, el fármaco más recomendado es el voriconazol. Las fusariosis se tratan con dosis altas de anfotericina B o voriconazol. Finalmente, el tratamiento antifúngico de las mucormicosis se basa en el uso de formulaciones lipídicas de anfotericina B o de posaconazol o de ambas en combinación, como alternativas^{17,49}.

La disminución de la mortalidad y de las complicaciones causadas por las EFI en los RTOS es uno de los objetivos médicos principales. Un buen conocimiento de la etiología y la epidemiología de estas infecciones es la base fundamental para establecer un diagnóstico correcto que permita realizar el tratamiento más adecuado para conseguir la curación del paciente y mantener o mejorar su calidad y esperanza de vida.

Agradecimientos

El trabajo de investigación del autor ha sido parcialmente subvencionado por los proyectos GIC07 123-IT-222 (Departamento de Educación, Universidades e Investigación, Gobierno Vasco), S-PE08UN35 y S-PR09UN01 (Saiotek 2008 y 2009, Departamento de Industria, Comercio y Turismo, Gobierno Vasco) y PI061895/2006 (Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo de España).

Conflicto de intereses

En los últimos 5 años, el autor ha recibido fondos de investigación de la Consejería de Educación, Universidades e Investigación y del Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco-Eusko Jaurlaritz, del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), de la Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, de Astellas Pharma y de Pfizer. Además ha recibido honorarios por ponencias de Astellas Pharma y Pfizer.

Bibliografía

1. Abad A, Fernández-Molina JV, Bikandi J, Ramirez A, Margareto J, Sendino J, et al. What makes *Aspergillus fumigatus* a successful pathogen? Genes and molecules involved in invasive aspergillosis. *Rev Iberoam Micol.* 2010;27:155-82.
2. Aguado JM, Ayats J. Role of anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Suppl 14:29-34.
3. Aguado JM, Ruiz I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29. En prensa.
4. Alastruey-Izquierdo A, Castelli MV, Cuesta I, Zaragoza O, Monzon A, Mellado E, et al. In vitro activity of antifungals against Zygomycetes. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 5:71-6.
5. Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I, Houbraken J, Cuenca-Estrella M, Monzon A, Rodríguez-Tudela JL. In vitro activity of nine antifungal agents against clinical isolates of *Aspergillus calidoustus*. *Med Mycol.* 2010;48:97-102.
6. Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I, Walthert G, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. Antifungal susceptibility profile of human-pathogenic species of Lichtheimia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54:3058-60.
7. Albano L, Bretagne S, Mamzer-Bruneel MF, Kacso I, Desnos-Ollivier M, Guerrini P, et al. Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France. *Clin Infect Dis.* 2009;48:194-202.
8. Alexander BD, Schell WA, Siston AM, Rao CY, Bower WA, Balajee SA, et al. Fatal *Apophysomyces elegans* infection transmitted by deceased donor renal allografts. *Am J Transplant.* 2010;10:2161-7.
9. Alexander BD, Smith PB, Davis RD, Perfect JR, Reller LB. The (1,3)(beta)-D-glucan test as an aid to early diagnosis of invasive fungal infections following lung transplantation. *J Clin Microbiol.* 2010;48:4083-8.
10. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela 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.
11. Alsharif M, Cameron SE, Young JA, Savik K, Henriksen JC, Gulbahce HE, et al. Time trends in fungal infections as a cause of death in hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy study. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:746-55.
12. Alvarez E, Stchigel AM, Cano J, Sutton DA, Fothergill AW, Chander J, et al. Molecular phylogenetic diversity of the emerging mucoralean fungus *Apophysomyces*: Proposal of three new species. *Rev Iberoam Micol.* 2010;27:80-9.
13. Anane S, Attouchi H. Microsporidiosis: epidemiology, clinical data and therapy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34:450-64.
14. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Schonheyder HC, Knudsen JD, Jensen IM, et al. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:487-94.
15. Arendrup MC, Rodríguez-Tudela JL, Park S, García-Effron G, Delmas G, Cuenca-Estrella M, et al. Echinocandin Susceptibility Testing of *Candida* spp. Using EUCAST EDef 7.1 and CLSI M27-A3 Standard Procedures: Analysis of the Influence of Bovine Serum Albumin Supplementation, Storage Time, and Drug Lots. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1580-7.
16. Arthurs SK, Eid AJ, Deziel PJ, Marshall WF, Cassivi SD, Walker RC, et al. The impact of invasive fungal diseases on survival after lung transplantation. *Clin Transplant.* 2009;24:341-8.
17. Ashkenazi-Hoffnung L, Bilavsky E, Avitzur Y, Amir J. Successful treatment of cutaneous zygomycosis with intravenous amphotericin B followed by oral posaconazole in a multivisceral transplant recipient. *Transplantation.* 2010;90:1133-5.
18. Auberger J, Lass-Flörl C, Ulmer H, Nogler-Semenitz E, Clausen J, Günsilius E, et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2008;88:508-15.
19. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la infección fúngica invasora de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:39.e1-39.e15.
20. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1559-67.
21. Baddley JW, Marr KA, Andes DR, Walsh TJ, Kauffman CA, Kontoyiannis DP, et al. Patterns of susceptibility of *Aspergillus* isolates recovered from patients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3271-5.
22. Balajee SA, Borman AM, Brandt ME, Cano J, Cuenca-Estrella M, Dannaoui E, et al. Sequence-based identification of *Aspergillus*, *Fusarium*, and mucorales species in the clinical mycology laboratory: where are we and where should we go from here? *J Clin Microbiol.* 2009;47:877-84.
23. Balajee SA, Kano R, Baddley JW, Moser SA, Marr KA, Alexander BD, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3138-41.
24. Bitar D, Van CD, Lantermier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1395-401.
25. Blum G, Perkhofer S, Grif K, Mayr A, Kropshofer G, Nachbaur D, et al. A 1-year *Aspergillus terreus* surveillance study at the University Hospital of Innsbruck: molecular typing of environmental and clinical isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:1146-51.
26. Bonatti H, Prueett TL, Brandacher G, Hagspiel KD, Housseini AM, Sifri CD, et al. Pneumonia in solid organ recipients: spectrum of pathogens in 217 episodes. *Transplant Proc.* 2009;41:371-4.
27. Bravo D, Blanquer J, Tormo M, Aguilar G, Borrás R, Solano C, et al. Diagnostic accuracy and potential clinical value of the LightCycler SeptiFast assay in the management of bloodstream infections occurring in neutropenic and critically ill patients. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e326-31.
28. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics.* 2008;121:e1286-e1294.
29. Cadena J, Levine DJ, Angel LF, Maxwell PR, Brady R, Sanchez JF, et al. Antifungal prophylaxis with voriconazole or itraconazole in lung transplant recipients: hepatotoxicity and effectiveness. *Am J Transplant.* 2009;9:2085-91.
30. Calderon EJ, Gutierrez-Rivero S, Durand-Joly I, Dei-Cas E. *Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:683-701.
31. Camara B, Martin-Blondel G, Desloques L, Ould MA, Rouquette I, Hermant C, et al. *Pneumocystis jiroveci* infection associated with organizing pneumonia in a kidney transplant patient. *Rev Pneumol Clin.* 2010;66:347-50.
32. Casadevall A. Fungal virulence, vertebrate endothermy, and dinosaur extinction: is there a connection? *Fungal Genet Biol.* 2005;42:98-106.
33. Cejudo MA, Gallego AG, Cantón-Lacasa E, Aller AI, Romero A, Pemán-García J, et al. Evaluation of the VITEK 2 system to test the susceptibility of *Candida* spp., *Trichosporon asahii* and *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B, flucytosine, fluconazole and voriconazole: a comparison with the M27-A3 reference method. *Med Mycol.* 2010;48:710-9.
34. Chou NK, Chi NH, Wu IW, Huang SC, Chen YS, Yu HY, et al. Fungal infection in heart transplant recipients with severe sepsis: single-center experience. *Transplant Proc.* 2010;42:952-4.
35. Clinckart F, Bulpa P, Jamart J, Eucher P, Delaunois L, Evrard P. Basiliximab as an alternative to antithymocyte globulin for early immunosuppression in lung transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:607-9.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 3rd ed. Approved standard M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
37. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Third informational supplement: document M27-S3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
38. Cortes JA, Reyes P, Gomez C, Buitrago G, Leal AL. Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Micol.* 2011. En prensa.
39. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2006;12:850-8.
40. Davis JA, Horn DL, Marr KA, Fishman JA. Central nervous system involvement in cryptococcal infection in individuals after solid organ transplantation or with AIDS. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:432-7.
41. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.
42. Eraso E, Moragues MD, Villar-Vidal M, Sahand IH, González-Gómez N, Pontón J, et al. Evaluation of the new chromogenic medium *Candida* ID 2 for isolation and identification of *Candida albicans* and other medically important *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3340-5.
43. Eraso E, Ruesga M, Villar-Vidal M, Carrillo-Munoz AJ, Espinel-Ingroff A, Quindós G. Comparative evaluation of ATB Fungus 2 and Sensititre YeastOne panels for testing in vitro *Candida* antifungal susceptibility. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:3-6.
44. Eraso E, Sahand IH, Villar-Vidal M, Marcos C, Dolores MM, Madariaga L, et al. Usefulness of *Candida* ID2 agar for the presumptive identification of *Candida dubliniensis*. *Med Mycol.* 2006;44:611-5.
45. EUCAST. EUCAST Technical Note on the method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia-forming moulds. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:982-4.
46. EUCAST. EUCAST Technical Note on voriconazole. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:985-7.
47. Eworo A, Muñoz P, Yáñez JF, Palomo J, Guembe P, Roda J, et al. Aspergilosis cardíaca en una paciente trasplantada de corazón. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28:134-8.
48. Ezzedine K, Wissing KM, Jacobs F, Rodríguez H, Malvy D, Simonart T. Recurrent *Scedosporium apiospermum* skin infection in a renal transplant recipient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:95-6.
49. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, De la Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la infección fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29. [En prensa]
50. Fortún J, Martín-Dávila P, Alvarez ME, Norman F, Sánchez-Sousa A, Gajate L, et al. False-positive results of *Aspergillus* galactomannan antigenemia in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2009;87:256-60.
51. Fortún J, Martín-Dávila P, Montejó M, Muñoz P, Cisneros JM, Ramos A, et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation.* 2009;87:424-35.
52. Fortún-Abete J, Martín-Dávila P. The role of anidulafungin therapy in solid organ transplant recipients. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:129-33.
53. Fortun-Abete J. Micafungin for therapy of invasive candidiasis in solid organ transplant recipients. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:65-8.

54. Garantziotis S, Palmer SM. An unwelcome guest: *Aspergillus* colonization in lung transplantation and its association with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*. 2009;9:1705-6.
55. Garcia-Solache MA, Casadevall A. Global warming will bring new fungal diseases for mammals. *mBio*. 2010;1:e000061-10.
56. Greene RE, Schlam HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007;44:373-9.
57. Groll AH, McNeil GL. Current challenges in the diagnosis and management of invasive fungal infections: report from the 15th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host: Thessaloniki, Greece, 22-25 June 2008. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:101-4.
58. Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca EM, Berenguer J, et al. *Scedosporium apiospermum*: changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. *Med Mycol*. 2006;44:295-327.
59. Guinea J, Jensen J, Pelaez T, Gijón P, Alonso R, Rivera M, et al. Value of a single galactomannan determination (Platelia) for the diagnosis of invasive aspergillosis in non-hematological patients with clinical isolation of *Aspergillus* spp. *Med Mycol*. 2008;46:575-9.
60. Guinea J, Recio S, Pelaez T, Torres-Narbona M, Bouza E. Clinical isolates of *Aspergillus* species remain fully susceptible to voriconazole in the post-voriconazole era. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3444-6.
61. Hadley S, Huckabee C, Pappas PG, Daly J, Rabkin J, Kauffman CA, et al. Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:40-8.
62. Hawksworth DL. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. *Mycol Res*. 2001;105:1422-32.
63. Hawksworth DL. Pandora's mycological box: molecular sequences vs. morphology in understanding fungal relationships and biodiversity. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:127-33.
64. Hawksworth DL, Rossman AY. Where are all the undescribed fungi? *Phytopathology*. 1997;87:888-91.
65. Heath CH, Slavin MA, Sorrell TC, Handke R, Harun A, Phillips M, et al. Population-based surveillance for scedosporiosis in Australia: epidemiology, disease manifestations and emergence of *Scedosporium aurantiacum* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:689-93.
66. Hofman V, Dhoubi A, Butori C, Padovani B, Gari-Toussaint M, Garcia-Hermoso D, et al. Usefulness of molecular biology performed with formaldehyde-fixed paraffin embedded tissue for the diagnosis of combined pulmonary invasive mucormycosis and aspergillosis in an immunocompromised patient. *Diagn Pathol*. 2010;5:1.
67. Horn D, Sae-Tia S, Neofytos D. *Aspergillus* osteomyelitis: review of 12 cases identified by the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63:384-7.
68. Hosseini-Moghaddam SM, Husain S. Fungi and molds following lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:222-33.
69. Husain S, Capitano B, Corcoran T, Studer SM, Crespo M, Johnson B, et al. Intrapulmonary disposition of amphotericin B after aerosolized delivery of amphotericin B lipid complex (Abelcet; ABLC) in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2010;90:1215-9.
70. Iversen M, Burton CM, Vand S, Skovfoged L, Carlsen J, Milman N, et al. *Aspergillus* infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:879-86.
71. Kim JE, Sung H, Kim MN, Won CH, Chang SE, Lee MW, et al. Synchronous infection with *Mycobacterium chelonae* and *Paeclomyces* in a heart transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2011;13:80-3.
72. Kleinschmidt-Demasters BK. Disseminated *Fusarium* infection with brain abscesses in a lung transplant recipient. *Clin Neuropathol*. 2009;28:417-21.
73. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, Ichikawa M, Suzuki D, Ariga T. The clinical feature of invasive fungal infection in pediatric patients with hematologic and malignant diseases: a 10-year analysis at a single institution at Japan. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:886-90.
74. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1091-100.
75. Lanternier F, Boutboul D, Menotti J, Chandresris MO, Sarfati C, Mamzer Bruneel MF, et al. Microsporidiosis in solid organ transplant recipients: two *Enterocytozoon bieneusi* cases and review. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:83-8.
76. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. 2009;52:197-205.
77. Lass-Flörl C, Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Perkhof S, Rodriguez-Tudela JL. In vitro activities of various antifungal drugs against *Aspergillus terreus*: Global assessment using the methodology of the European committee on antimicrobial susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:794-5.
78. 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.
79. Liu M, Worley S, Mallory GB Jr, Arrigain S, Robertson J, Schecter MG, et al. Fungal infections in pediatric lung transplant recipients: colonization and invasive disease. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:1226-30.
80. López García-Gallo C, García Fadul C, Laporta Hernández R, Ussetti Gil P. Traqueobronquitis aspergilar en paciente sometido a trasplante pulmonar. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28:129-33.
81. Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl 4):S227-S233.
82. McNeil 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.
83. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:89-96.
84. Miceli MH, Diaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:142-51.
85. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:523-30.
86. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol*. 2005;43(Suppl 1):S49-S58.
87. Morio F, Horeau-Langlard D, Gay-Andrieu F, Talarmin JP, Haloun A, Treilhaud M, et al. Disseminated *Scedosporium/Pseudallescheria* infection after double-lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1978-82.
88. 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.
89. 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.
90. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Ame S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1176-84.
91. Osawa R, Alexander BD, Forrest GN, Lyon GM, Somani J, Del Busto R, et al. Geographic differences in disease expression of cryptococcosis in solid organ transplant recipients in the United States. *Ann Transplant*. 2010;15:77-83.
92. 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 SEI-FEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91:1068-75.
93. Panackal AA, Li H, Kontoyiannis DP, Mori M, Peregó CA, Boeckh M, et al. Geoclimatic influences on invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1588-97.
94. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50:1101-11.
95. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503-35.
96. Pappas PG, Silveira FP. *Candida* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl 4):S173-S179.
97. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sanchez LB, De Oliveira Costa CD, Schio SM, Camargo SM, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation*. 2010;90:306-11.
98. Pazos C, Moragues MD, Quindós G, Pontón J, Del PA. Diagnostic potential of (1,3)-beta-D-glucan and anti-*Candida albicans* germ tube antibodies for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in neutropenic adult patients. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:209-15.
99. Pazos C, Pontón J, Del Palacio A. Contribution of (1->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol*. 2005;43:299-305.
100. Peman J, Canton E, Camarena Minana JJ, Alcoba FJ, Echeverría J, Navarro OD, et al. Variation in fungemia epidemiology and fluconazole susceptibility in Spain in the last 10 years: results from FUNGEMYCA study. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28:91-9.
101. Pemán J, Zaragoza R, Quindós G, Alkorta M, Cuétara MS, Camarena JJ, et al. Clinical factors associated with a *Candida albicans* germ tube antibody positive test in Intensive Care Unit patients. *BMC Infect Dis*. 2011;11:60.
102. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010;50:291-322.
103. Pfaller M, Boyken L, Hollis R, Kroeger J, Messer S, Tendolkar S, et al. Comparison of the broth microdilution methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and the Clinical and Laboratory Standards Institute for testing itraconazole, posaconazole, and voriconazole against *Aspergillus* isolates. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1110-2.
104. Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Etest methods with the CLSI broth microdilution method for echinocandin susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1592-9.
105. Pfaller MA, Diekema DJ, Ghannoum MA, Rex JH, Alexander BD, Andes D, et al. Wild-type MIC distribution and epidemiological cutoff values for *Aspergillus fumigatus* and three triazoles as determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3142-6.
106. Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(Suppl 5):93-7.

107. Ponton J. Usefulness of biological markers in the diagnosis of invasive candidiasis. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:8-14.
108. Pozo-Laderas JC, Pontes-Moreno A. Candidiasis invasora en receptor de trasplante hepático: tratamiento antifúngico de rescate precoz. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28:124-8.
109. Quindós G. New microbiological techniques for the diagnosis of invasive mycoses caused by filamentous fungi. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(Suppl 7):40-52.
110. Quindós G. Nosocomial candidemias and invasive candidiasis. *Med Clin (Barc).* 2010;134:17-9.
111. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Eraso E, Cantón E, Pemán J. In vitro antifungal activity of voriconazole: New data after the first years of clinical experience. *Rev Iberoam Micol.* 2007;24:198-208.
112. Quindós G, Eraso E. In vitro antifungal activity of anidulafungin. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:83-91.
113. Quindós G, Eraso E, Carrillo-Muñoz AJ, Cantón E, Pemán J. In vitro antifungal activity of micafungin. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:35-41.
114. Quindós G, Sánchez-Vargas LO, Villar-Vidal M, Eraso E, Alkorta M, Hernández-Almaraz JL. Activities of fluconazole and voriconazole against bloodstream isolates of *Candida glabrata* and *Candida krusei*: a 14-year study in a Spanish tertiary medical centre. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31:266-71.
115. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1138-47.
116. Rekha A, Kindo AJ, Sounderarajan P, Ravi A. Infection with *Histoplasma capsulatum* in a renal transplant recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21:1115-7.
117. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(Suppl 4):5-24.
118. Rodríguez-Tudela JL, Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Lass-Flörl C. EUCAST breakpoints for antifungals. *Drug News Perspect.* 2010;23:93-7.
119. Rodríguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, De Hoog GS, et al. Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. *Med Mycol.* 2009;47:359-70.
120. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer BC, Len O, et al. Recommendations of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the prevention of invasive fungal infection due to filamentous fungi. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:172.
121. Ruiz-Herrera J, Ortiz-Castellanos L. Analysis of the phylogenetic relationships and evolution of the cell walls from yeasts and fungi. *FEMS Yeast Res.* 2010;10:225-43.
122. Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:296-302.
123. Sahand IH, Moragues MD, Eraso E, Villar-Vidal M, Quindós G, Ponton J. Supplementation of CHROMagar *Candida medium* with Pal's medium for rapid identification of *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5768-70.
124. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360:1870-84.
125. Sharifipour F, Rezaeetalab F, Naghibi M. Pulmonary fungal infections in kidney transplant recipients: an 8-year study. *Transplant Proc.* 2009;41:1654-6.
126. Shoham S, Hinestroza F, Moore J Jr, O'Donnell S, Ruiz M, Light J. Invasive filamentous fungal infections associated with renal transplant tourism. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:371-4.
127. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol.* 2007;45:305-20.
128. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in lung transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:211-8.
129. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis.* 2009;200:1002-11.
130. Singh N, Husain S. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):S180-S191.
131. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Occupation, lifestyle, diet, and invasive fungal infections. *Infection.* 2008;36:515-25.
132. Solé A. Infección diseminada por *Scedosporium apiospermum* en un receptor de trasplante pulmonar unilateral. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28:139-42.
133. Steinmann J, Buer J, Rath PM, Paul A, Saner F. Invasive aspergillosis in two liver transplant recipients: diagnosis by SeptiFast. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:175-8.
134. Vehreschild JJ, Ruping MJ, Steinbach A, Cornely OA. Diagnosis and treatment of fungal infections in allogeneic stem cell and solid organ transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:95-113.
135. Von Lilienfeld-Toal M, Lehmann LE, Raadts AD, Hahn-Ast C, Orlopp KS, Marklein G, et al. Utility of a commercially available multiplex real-time PCR assay to detect bacterial and fungal pathogens in febrile neutropenia. *J Clin Microbiol.* 2009;47:2405-10.
136. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-60.
137. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39: 309-17.
138. Woo PC, Lau SK, Ngan AH, Tung ET, Leung SY, To KK, et al. *Lichtheimia hongkongensis* sp. nov., a novel *Lichtheimia* spp. associated with rhinocerebral, gastrointestinal, and cutaneous mucormycosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;66:274-84.
139. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics.* 2006;117:e711-e716.