EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES FÚNGICAS INVASORAS

Xiomara Moreno[1].

[1]Departamento de Microbiología. Instituto Médico la Floresta.
Recibido para publicación el 15 noviembre 2014. Aprobado para publicación el 8 diciembre 2014.

RESUMEN:
Las enfermedades fúngicas invasoras (EFIs) se presentan en la actualidad como un conjunto de afecciones causantes de una morbimortalidad de gran impacto en la medicina contemporánea. Estas EFIs son causadas por hongos levaduriformes como especies de *Candida*, además de otras levaduras de interés clínico y hongos filamentosos como especies de *Aspergillus*, entre otros. El conocimiento de estas especies de hongos causantes de EFIs, permitirán orientar el diagnóstico clínico preventivo, el tratamiento de las mismas y el incremento epidemiológico de cada centro de salud, el cual va a depender del tipo de pacientes con sus respectivas patologías clínicas.

Palabras claves: Epidemiología, enfermedad fúngica invasora, hongos levaduriformes, hongos filamentosos.

EPIDEMIOLOGY OF INVASIVE FUNGAL DISEASES

SUMMARY
Invasive fungal diseases (EFIs) are presented today as a set of conditions that cause a great impact on morbidity and mortality in contemporary medicine. These EFIs are caused by yeast such as *Candida* species, and other clinically relevant yeasts and filamentous fungi such as *Aspergillus* species, among others. Knowledge of these species of fungi causing EFIs, help guide preventive clinical diagnosis, treatment and epidemiological them increase each health center, which will depend on the type of patients with their clinical conditions.

Key words: Epidemiology, invasive fungal disease, yeast fungus, filamentous fungus.

Introducción

Los hongos son organismos eucariotas, unos se caracterizan por la formación de estructuras filamentosas y otros por presentar estructuras unicelulares como las levaduras, estas estructuras van a ser las formas invasivas patógenas para el humano produciendo alergias o infecciones fúngicas (1). En las últimas décadas las infecciones por micosis invasoras se han presentado como un importante problema de salud pública, bien sea de origen nosocomial o asociadas a cuidados sanitarios (2), en gran parte también por el aumento de la población en riesgo. Las enfermedades fúngicas invasoras (EFIs) están asociadas a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad debido a lo dificultoso que es hacer un diagnóstico precoz, lo que conlleva a un retraso en la aplicación del tratamiento adecuado (3).

Entre los pacientes susceptibles a desarrollar una EFI se encuentran los huéspedes inmunosuprimidos por quimioterapia, presencia de tumores sólidos, hematológicos con o sin ausencia de neutropenia y disfunción cualitativa de neutrófilos, receptores de trasplantes hematopoyéticos o de órganos sólidos, los que presentan disfunción en la inmunidad celular debido al uso prolongado de corticosteroides e inmunosupresores, infectados por VIH, cirugías de gran investidura, pacientes con enfermedades autoinmunes, los que reciben terapias biológicas, prematuros, en edad avanzada y críticamente enfermos (2,3,4). Esta diversidad en la inmunidad y los avances en la medicina ha conllevado a cambios significativos en la epidemiología de las infecciones por hongos y en la utilización de los antifúngicos para la prevención y tratamiento empírico de estas micosis (5).

Las EFIs más frecuentes en estos pacientes es la causada por *Candida* spp., que a veces es clínicamente indistinguible de la septicemia bacteriana, seguida aunque en menor frecuencia de micosis respiratorias o diseminadas causadas por hongos filamentosos como *Aspergillus, Scedosporium, Fusarium, Acremonium, Zigomicetos y Pneumocystis,* y hongos pertenecientes a la división Zygomycota. También se encuentra involucrado *Pneoumocystis jirovecii* (6). En la actualidad la candidiasis invasora es la cuarta causa de infección nosocomial en los EE.UU y Europa, además de ser el

Solicitar copia a: Xiomara Moreno Calderón (e-mail: x.morenoc@hotmail.com)

tercer agente microbiano en aislarse de hemocultivos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), su mortalidad se ha atribuido en un 25-38%. La aspergilosis invasora se presenta en 1,25% en paciente de UCI, pero con una alta incidencia de mortalidad que puede ir de un 40-100% (7). En la presente revisión se analizarán aspectos epidemiológicos y ciertos tópicos clínicos de los agentes fúngicos más relevantes y comúnmente aislados en las EFIs, específicamente en pacientes que presentan una alteración en el sistema inmunológico.

Epidemiología de las levaduras como causantes de EFIs

La candidiasis de mucosa (orofarígea, vaginal y esofágica) han disminuido por la aparición de los antirretrovirales de alta eficacia. *Candida albicans (C. albicans)* sigue siendo la más identificada, pero debido a la aplicación preventiva con antifúngicos se han incrementado aislamientos de *Candida* no *albicans* entre ellas tenemos: complejo *Candida glabrata (C. glabrata), Candida krusei (C. krusei)*, complejo *Candida parapsilosis (C. parapsilosis), Candida tropicalis (C. tropicalis), Candida dubliniensis (C. dubliniensis)*, etc (7). El género *Candida* es el más aislado como causante de fungemias, se le atribuye una tasa de mortalidad de un 39% en pacientes con cáncer (8).

La candidiasis invasiva sigue presentándose como la micosis más oportunista en el mundo y una de las principales causantes de fungemia nosocomial (5). McNeil et al (9), en un estudio realizado en Estados Unidos reseñó que las EFIs eran la séptima causa más frecuentes de infecciones causadas por microorgansimos y que *Candida* era la cuarta causa de infección en pacientes hematológicos. Arendrup et al. (10), en un estudio sobre fungemias durante un período de dos años (2004-2006), presentaron una alta incidencia, refiriendo 1.089 episodios que reflejan 104 casos anuales por millón de habitantes.

En América Latina, específicamente la red Brasileña de candidemias reportó una incidencia global de 2.49 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios o 0.37 casos por 1.000 pacientes-día (11). En los Estados Unidos oscila entre 60 y 240 episodios por millón mientras que en las publicaciones Europeas varía entre unos 25 y 50 episodios por millón en un año (12). Canadá presenta 0,45 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios, Europa: 0,20 a 0.38 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios, Francia: 0,17 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios, Noruega: 0,17 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios, Hungría: 0,20 a 0,40 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios, Italia: 0,38 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios, España: 0,76 a 0,81 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios, una UCI pediátrica en Argentina señaló 1.09 casos por 1.000 ingresos hospitalarios (11). En España-Barcelona, obtuvieron 51% de aislamientos de *C. albicans* de 345 episodios de candidemias, seguidas por *C. parapsilosis* con 23% y *C. tropicalis* con 10%, produciendo una incidencia anual de 4,3 casos/100.000 habitantes, además de que el 89% de estos pacientes tenían catéter venoso central (13).

Un estudio Brasileño reseña que *C. albicans* representó un 49,9%, *C. tropicalis* 20,9%, *C. parapsilosis* 20,5% y *C. glabrata* solo un 4,9%; esta misma distribución se ha presentado y ha permanecido en Brasil, Argentina y Chile a través del tiempo (14). Otro estudio multicéntrico realizado en Colombia, Ecuador y Venezuela, la proporción fue de 62% para *C. albicans*, 11% para *C. parapsilosis,* 8,5% *C. tropicalis* y 3,5% para *C. glabrata* (15). Los resultados de estos estudios son diferentes a los presentados por investigadores de los Estados Unidos, donde *C. glabrata* es la más aislada, mientras que *C. parapsilosis* se relaciona con los recién nacidos; en América Latina *C. parapsilosis* se distribuye en todas las edades (5, 7,11). También existen otro tipo de levaduras que no son usuales pero que se están incrementando específicamente en pacientes inmunocomprometidos y con dispositivos intravasculares como son los géneros *Trichosporom* spp., *Geotrichum* spp. y *Rhodotorula* spp., causantes de fungemias (7).

En Venezuela un estudio piloto donde participaron diversos centros de salud públicos y privados, específicamente del área metropolitana, identificaron 154 aislados provenientes del torrente sanguíneo, donde *C. tropicalis* (60) fue la mayormente aislada, seguida de *C. parapsilosis* (40), *C. albicans* (29), *C. glabrata, C. lusitaniae* (7), *C. krusei* (4) y *Candida* spp. (2), (16). Moreno et al (17); en un estudio de un centro privado de salud procesaron 14935 hemocultivos, de los cuales 125 resultaron positivos para Candida refiriendo el siguiente orden: *C. parapsilosis* (55), *C. tropicalis* (27), *C. glabrata* (18), *C. albicans* (14), *C. krusei* (6) y 5 de otras especies de *Candida*. Otros estudios sobre candidemia en Venezuela han reportado porcentajes variables de aislamientos de *Candida* spp. como causantes de infección nosocomial. Estos aislamientos de *Candida* causantes de fungemias van a depender del centro hospitalario en estudio. (18,19,20,21).

La criptococosis es otro tipo de infección micótica, causada por especies levaduriformes del Complejo *Cryptoccocus neoformans*, que ha tenido su incremento antes de la terapia antirreotroviral en los pacientes con VIH y su forma diseminada afecta del 5 al 10% en estos pacientes. La meningitis subaguda o la meningoencefalitis es la presentación clínica más común (22).

Un estudio en América Latina sobre criptococosis donde participaron países como Colombia, Chile, México, Perú, Guatemala, Argentina, Venezuela y España, con un total de 340 aislamientos clínicos, veterinarios y ambientales, 177 aislados clínicos provenían de pacientes con SIDA 86% eran serotipo A, 7,4% fueron hibrido serotipo AD, 3,4% fueron serotipo D y el resto pertenecían a los serotipos B y C (11). Un estudio realizado durante 12 años en Colombia, evaluaron 178 aislados clínicos, donde el 91,1% pertenecían al serotipo A, 8,4%, al serotipo B y 0,5% al serotipo C. No se encontraron serotipos D o AD (23).

Singh et al. (24); reportan un estudio de 111 trasplantados hepáticos, donde la criptococococis se instauro después de los 21 meses de haberse realizado el trasplante. 54% (60/111) tuvieron afección pulmonar, 52,2% (58/100) presentaron afección en el sistema nervioso central y 8,1% (15/111) la infección se evidenció en piel, tejidos blandos y sistema osteoarticular. La tasa de mortalidad en esta investigación a los 90 días de instaurarse la criptococosis fue de 14% (16/111).

Otro estudio presentado por Rees et al (25); observaron durante un año 178 EFIs por millón de habitantes en San Francisco-California, describiendo 73 casos de *Candida* y 65 casos de *Cryptococcus*, por millón de habitantes. Cabe destacar que el alto número de aislamientos de *Cryptococcus* se debe a pacientes infectados por VIH antes de ponerse en boga el tratamiento antirretroviral de gran efectividad.

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de alta capacidad se ha observado una disminución en la incidencia de infecciones oportunistas principalmente la criptococosis. Un estudio realizado en Brasil reporta que en pacientes con SIDA para el año 1995, existía un 7,7% con esta infección la cual se redujo para el año 2001 a 3,1% (26). Otro estudio chileno que evaluó 1.057 pacientes VIH señaló que la prevalencia por meningitis criptococócica se redujo de 3,4% a 0% (11).

David et al. (27), reportaron 235 casos de criptococosis, 52 casos eran pacientes con trasplante de órganos sólidos, 107 tenían VIH y 76 no eran trasplantados ni presentaban infección por VIH, y 48% de los trasplantados presentaron meningitis criptococica.

Epidemiología de la aspergilosis como causante de EFIs

La aspergilosis invasora (AI) es un problema en ascenso en pacientes con el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH), así como pacientes trasplantados de órganos sólidos y neoplasias hematológicas, el principal agente fúngico involucrado es Complejo *Aspergillus fumigatus (A. fumigatus)*, también se describen casos por Complejo *Aspergillus flavus y Aspergillus terreus* (12, 28); en un estudio sobre la epidemiología y la evolución de las EFIs en pacientes con receptores de órganos sólidos adultos en 17 centros asistenciales norteamericanos de trasplante, presentaron 515 episodios de micosis invasoras, *Candida* ocupó el primer lugar con un 59%, seguida de *Aspergillus* con un 24,8%, *Cryptococcus* un 7% y otros hongos de diferentes especies un 5,8% (28). La supervivencia sobre todo en pacientes oncohematológicos y en trasplantados de órganos sólidos debido a mejoras en los normas de acondicionamiento, diagnóstico y profilaxis han ido en aumento, pero las tasas de mortalidad por *Aspergillus* spp., van de 35-95% (6). La incidencia de aspergilosis invasora oscila de 2,6% al 6,9%, pero en América Latina no son muchos los datos que se disponen sobre esta enfermedad. En una encuesta prospectiva en receptores hematológicos y pacientes con leucemia mieloide aguda en 8 centros de salud en Brasil, la mayoría recibió profilaxis con fluconazol; 460 pacientes, 30 (6,5%) padeció de aspergilosis invasora y su prevalencia fue mayor en los pacientes con leucemia mieloide aguda (2,11). En México durante los años 1976 a 1990, mediante estudios histológicos se demostraron 5 muertes a causa de aspergilosis invasora en 925 pacientes pediátricos. Mediante autopsia otro estudio en Cuba (1986-1997), demostró que de 307 pacientes con SIDA, 7 (2,2%) fue debido a aspergilosis invasora. En 2 hospitales de Sao Paulo, Brasil (1993-1998), 64 receptores de medula ósea, recibieron profilaxis con fluconazol, 5 desarrollaron EFI; 2 (5%) tuvieron aspergilosis invasora (11). El pronóstico de la aspergilosis invasora va a depender más del estado real del sistema inmunológicos del paciente y otros factores clínicos asociados, que de la virulencia o resistencia de este hongo a los antifúngicos.

Un diagnóstico precoz mediante la utilización del test para la detección del Galactomanano aumentaría la sobrevivencia en la AI (12).

El complejo *A. fumigatus* es más frecuente en receptores de órganos sólidos, por lo que la AI es más frecuente en pacientes con trasplante pulmonar que la candidiasis (12, 28). En pacientes trasplantados de riñón y páncreas la aspergilosis varia de 0,4-5%, en trasplantes de corazón e hígado puede ir desde 1-8% y 1-14% respectivamente. Y más común en trasplantados de pulmón donde se presenta de 6-16%. (12).

Epidemiologia de otros hongos oportunistas como causantes de EFIs

Las EFI causadas por hongos hialinos como *Fusarium* spp., y *Scedosporium* spp., son más frecuentes de lo que imaginamos, sobre todo en pacientes con hematopatías, receptores de trasplante hematológico y de órganos sólidos. Se describe que los complejos de *Fusarium solani* (50%), *Fusarium oxysporum* (20%), *Fusarium verticillioides* (10%) y *Fusarium moniliforme* (10%) son los más aislados como causantes de EFIs. De igual manera *Scedosporium apiospermun y Scedosporium prolificans* también son los más aislados, despues de *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp. Estos dos géneros diferentes a *Aspergillus* spp., se pueden aislar con facilidad de muestras provenientes de hemocultivos, calculando una infección diseminada de 75% para la fusariosis y 40% para la scedosporiosis. La mortalidad por *Scedosporium* spp., puede alcanzar un 78% en pacientes con receptores de médula ósea y trasplantados de órganos sólidos (3). Un estudio realizado con 84 pacientes hematooncológicos, 30 presentaron fusariosis y 18 fueron por Complejo *Fusarium solani*, solo 21 sobrevivieron al cumplir 90 días después del diagnóstico (29).

Las hialohifomicosis, además de incluir las especies de hongos descritas anteriormente, agrupan un determinado número de otras especies que no representan un determinado síndrome clínico, sino que las causas son muy heterogéneas, encontrándose ciertos hongos saprófitos y fitopatógenos, su puerta de entrada puede ser inhalatoria o cutaneomucosa (8, 11,30). Este tipo de hongos puede causar micosis cutáneas y subcutáneas, queratitis, sinusistis como también micosis sistémicas, entre ellos tenemos: *Scopulariosis brevicaulis*, *Acremonium* spp., *Paecilomyces lilacinus*, *Trichoderma* spp. y *Penicillium* spp. (31).

La zigomicosis es una enfermedad micótica oportunista, comprende 11 órdenes y solo 2 son de importancia médica: Mucorales y Entomophthorales. Son hialinos, cenocíticos, son saprófitos de la tierra, en desechos vegetales y en la biota anemófila. Su forma de contagio puede ser por inhalación, inoculación directa e ingestión. Trasciende diseminación hematógena desde cualquier foco primario de infección, debido a que tiene tropismo por los vasos sanguíneos (30,31, 32).

Los factores de riesgo bien conocidos como las neoplasias hematológicas, la neutropenia, tratamiento con inmunosupresores, trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, quemaduras, traumatismos, malnutrición, entre otros son propensos a este tipo de infeciones micóticas que engloba a los géneros *Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, Apophysomyces, Cunninghamella* y *Saksenaea*, produciendo invasión vascular con necrosis tisular; esta enfermedad es letal (32,33). Un metanálisis donde incluyeron 929 casos de zigomicosis, las más frecuentes fueron la rinosinusal con un 39%, pulmonar con 24% y cutánea 19%; la enfermedad diseminada se presentó en un 23% de los casos. La mortalidad general de estos pacientes fue del 54% con afectación diseminada y causada por *Cunninghamella* spp., (34).

Un interesante estudio prospectivo en 23 centros estadounidenses, encontraron que en 1.208 pacientes con trasplante de órganos sólidos, 1.063 presentaron una EFI, reportando un 53% de candidiasis seguida de un 19% de aspergilosis, 8% de criptococosis, 8% de hialohifomicosis y feohifomicosis, 5% de micosis endémicas y 2% de mucormicosis (35).

Las EFIs causadas por feohifomicosis u hongos dematiáceos no son muy comunes en infecciones clínicas (33), pero un estudio de un año de duración 1996-1997 en Río de Janeiro Brasil, se produjeron 23 casos de fungemias causadas por *Exophiala jeanselmi* (fuente causal por agua contaminada del hospital) (11). En pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en receptores de trasplante de médula ósea, la mayoría de casos descritos son infecciones de piel y tejidos blandos. Un estudio retrospectivo en 34 pacientes trasplantados, la infección por hongos demateáceos fue del 79% afectando piel, tejidos blandos y hueso, mientras que el 21% presentó diseminación sistémica afectando principalmente el sistema nerviosos central, dicha infección comenzó 22 meses después de haber sido trasplantados (36). Cabe destacar que el tratamiento de estas micosis todavía no está muy claro (33).

Otro hongo oportunista atípico con una importante relevancia clínica es *Pneumocystis jirovecii* el cual

es causante de neumonía o neumocistosis, (37). Actualmente la neumocistosis presenta una incidencia de 9,5 episodios por 100 personas al año en pacientes infectados por el VIH; se observa en más de 50 % de los pacientes con sida (38). Esta infección se desarrolla también en pacientes con cáncer, ciertas enfermedades autoinmunes, pacientes con artritis reumatoide y quienes han están en tratamiento intensivo con esteroides (8, 37,39). En Venezuela Cermeño et al. (40); en un estudio en el oriente del país reportaron en pacientes con VIH (15%; n=6), con insuficiencia renal crónica (5%; n=2), transplante renal (2.5%; n=1) y neumopatía crónica (12.5%; n=5). Panizo et al. (41) describe la detección de un 38% de *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con cáncer, 36,6% en pacientes con Sida y un 10,4% en pacientes con infección respiratoria baja. Otros estudios venezolanos en pacientes con cáncer demostraron la enfermedad en un 25% y 52% (42,43).

Conclusiones

La evolución de la epidemiología de las micosis en especies de *Candida*, hongos filamentosos y oportunistas causantes de EFIs, va a depender de las diversas patologías clínicas, que se han incrementado en los últimos años, existiendo una variante en el agente fúngico de acuerdo a los diversos lugares hospitalarios. Las EFIs actuales presentan características y condiciones diferentes a las de hace un par de décadas, en el tiempo de duración de las mismas, los factores de riesgo, los antimicrobianos existentes y la susceptibilidad. Se deben plantear nuevas estrategias epidemiológicas que conduzcan a aumentar la profilaxis empírica más apropiada para las especies fúngicas que predominen en cada institución de salud. Por eso es importante conocer la epidemiología de cada centro hospitalario para este tipo de hongos causantes de EFIs y de esta manera poder contribuir en el diagnóstico y manejo terapéutico de estos hongos. El conocimiento de estas micosis, su diagnóstico e instauración precoz del tratamiento contribuirán a una disminución de la mortalidad por estos hongos, dependiendo del agente etiológico y los fatores de riesgo en cada paciente.

Referencia

1. Guarro Josep. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30(1):33-39.
2. Nucci M, Marr K.A. Emerging fungal disease. Clin Infect Dis 2005;41:521-526.
3. Pemán, J. Salavert, M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongo Filamentosos y levaduras. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013;31(5):328-341.
4. Wisplinghoff H. Bischoff T. Tallent S. Seifert H. Wenzel R. Edmon M. Nosocomial bloodstream Infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39:309-317.
5. Salavert M, Jarque I, Pemán J. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clinicoterapéuticas Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24:36-45.
6. Pemán, J. Aspectos epidemiológicos de las micosis en el paciente crítico. Rev Esp Quimioter 2008; 21 (Núm Ext 1): 7-8.
7. Pfaller M.A, Diekema D.J. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. Clin Microbiol Rev 2007;20(1):133-163.
8. García-Ruiz J, Amutio E y Pontón J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes. Rev Iberoam Micol 2004;21:55-62.
9. McNeil M, Nash S, Haijeh R, Phelan M, Conn L, Plikaytis B. Trends in mortalitity due to invasive mycoticv diseases in the United States, 1980-1997. Clin Infect Dis 2001;33:641-647.
10. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Schonheyder H, Knudsen J, Jensen I. Semi-national surveillance of fungemia in Denmark 2004-2006; in creasing incidence of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. Clin Microbiol Infect 2008;14:487-494.
11. Nucci M, Queiroz-Tellez F, Tobón A, Restrepo A, and Colombo A. Epidemiology of Oportunistic Fungal Infections in Latin America. Clinical Infectious Diseases 2010; 51(5):561-570.
12. Quindós G. Candidiasis, aspergilosis y otras micosis invasoras en receptores de trasplante de órgano sólido. Rev Iberoam Micol 2011;28(3):110-119.
13. Almirante B, Rodriguez D, Park B.J, Cuenca-Estrella M, Planes A.M, Almela M, et al, and the Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveinllance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005;43:1829-1835.
14. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, et al. Epidemiolgy of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical center. J Clin Microbiol 2006;44:2816-2328.
15. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi I, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. PLoS One. 2013; 8:e59373. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601956/. Acceso: 5 de marzo de 2015.
16. Dolande ME, Reviákina V, Panizo MM, Macero C, Moreno X, Calvo A, y col. Distribución y sensibilidad a

los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas-Venezuela (Años 2003-2005). Rev Iberoam Micol 2008;25:17-21.

17. Moreno X, Macero C, Grau G, Camacho D, Camacho G. Actualización de los nuevos puntos de corte frente a los antifungicos según el CLSI en candidemias del IMLF. X Congreso Venezolano de Infectología. XIV Jornadas Centro-Occidentales de Infectología 2012; Barquisimeto-Venezuela.
18. Panizo MM, Reviakina V, Dolande M, Selgrad S. *Candida* spp. in vitro susceptibility profile to four antifungal agents. Resistance surveillance study in Venezuelan strains. Med Mycol 2009;47:137-143.
19. Dolande ME, Panizo M, Reviakina V, Ferrara G, Moreno X, Macero C, y col. Candidemia en Venezuela. Red de Vigilancia a los Antifúngicos. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas-Venezuela. XVII Jornadas Nacionales y XV Zulianas de Infectología. Bol Venez Infectol 2009;20:63.
20. Calvo B, Mesa L, Peroso A, Pineda M, Beltrán-Luengo H. Cambios en la distribución de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos en pacientes del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. Kasmera 2010;38:106-117.
21. Moreno X, Martínez G, Macero C. Complejo *Candida* parapsilosis como principal agente causal de fungemias en el Instituto Médico La Floresta. Caracas-Venezuela. Memorias del VIII Congreso Latinoamericano de Micología, Medellín, Colombia, 2014. Actualidades Biológicas 2014;36(Suppl 1):371.
22. Arenas R. Micología Médica Ilustrada. 4ª. Ed. McGraw-Hill-Interamericana, México, DF, 2011.
23. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Hyunh M, Castañeda E. Molecular typing of IberoAmerican *Cryptococcus neoformans* isolates. Emerg Infec Dis 2003;9:189-195.
24. Singh N, Alexander B, Lortholary O, Dromer F, Gupta K, John G, del Busto R, Klintmalm G, et al., and the Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group *Cryptococcus neoformans* in Organ Transplant Recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality. J Infect Dis 2007;195:756–64.
25. Rees J, Pinner R, Hajjeh R, Brandt M, Reingold A. The epidemiological features if invasive mycotic in the San Francisco Baya rea. 1992-1993: results of population-based laboratoty active surveillance. Clin Infect Dis 1998;27:1138-47.
26. Pappalardo CSM, Melhem MSC. Cryptococccosis a review of the Brazilian experience for the disease. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2003;45:299-305.
27. Davis J, Horn D, Marr K, Fishman J, Central nervous system involvement in cryptococcal infection in individuals after solid organ transplantation or with AIDS. Transpl Infect Dis 2009;11:432-437.
28. Neofytos D, Fishman J, Horn D, Anaissie E, Chang C, Olyaei A. Epidemiology and outcome of invasive fungal Infections in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis 2010;12:220-229.
29. Nucci M, Anaissie E, Queiroz-Tellez F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. Cáncer 2003;315-319.
30. Cuenca-Estrella M, Berenguer J. Infecciones por *Fusarium y Scedosporium.* Otras hialohifomicosis y feohifomicosis. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. 1a ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2006. P.653-663.
31. Afeltra J. Micosis oportunistas I. 8/20/2012. Disponible en: www.fmed.uba.ar/depto/microbiologia/teo2010.pdf. Acceso: 30 de abril de 2015.
32. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoramycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. Clin Microbiol Infect 2004;10 Suppl 1:31-47.
33. Castón JJ, Rivero A, Torre-Cisneros J. Espectro y factores de riesgo de la infección fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25(7):467-76.
34. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41:634-653.
35. Pappas P, Alexander B, Andes D, Hadley S, Kauffman C, Freifeld A and et al. Invasive fungal Infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infections Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis 2010;50:1101-1111.
36. Singh N, Chang F, Gayowski T, Marino J. Infection due to dematiaceous fungi in organ transplant recipients: case report and Review. Clin Infect Dis 1997;24:369-374.
37. Calderón E, de Armas Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii* cien años de historia. Rev Cubana Med Trop 2011;63(2):97-116.
38. Russian DA, Levine SJ. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without HIV infection. Am J Med Sci 2001;321(1):56-65.
39. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2002;34(8):1098-1107.
40. Cermeño J, Hernández de Cuesta I, Alcalá F, Áppice M. *Pneumocystis jiroveci* en centros hospitalarios del Estado Bolívar, Venezuela. Rev Biomed 2006;17:169-174.
41. Panizo MM, Reviákina V, Navas T, Casanova K, Sáez A, Guevara N, Cáceres A, Vera R, Sucre C, Arbona E. Neumocistosis en pacientes venezolanos: diagnóstico y epidemiología (2001-2006). Rev Iberoam Micol 2008;25:226-231.
42. Moreno. X, Reviakina. V, Panizo.M, León M. Diagnóstico de neumocistosis en pacientes oncológicos por la técnica de inmunofluorescencia directa. Rev Venez Oncol 2010; 22(4):222-231.
43. Moreno X, Macero C, Camacho G, León M, Cáceres A, Guzmán M, Figuera M. Pneumocystosis in cancer patients by direct immunofluorescence. Mycoses-ISHAM 2012; 55(4):P341.