

Javier Pemán¹
Rafael Zaragoza²
Miguel Salavert³

Control y prevención de las infecciones nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios causadas por especies de *Candida* y otras levaduras

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

³Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

RESUMEN

El reconocimiento de la epidemiología general y local de las enfermedades fúngicas invasivas (EFI) causadas por hongos levaduriformes (preferentemente *Candida* spp.) en ambientes concretos, como el entorno de cuidados sanitarios, permitirá establecer los niveles de actuación que son necesarios para la prevención de las infecciones fúngicas invasivas de origen nosocomial (IFI-NOS). Para ello, un primer paso es identificar los grupos de pacientes con mayor riesgo de EFI, para lo cual deben establecerse cuáles son los factores de riesgo determinantes, vigilar los periodos de mayor peligro o episodios de superior compromiso y analizar el perfil epidemiológico propio en cuanto a géneros y especies, así como sus patrones de resistencias. También deben programarse los mecanismos para evitar la exposición intensa o persistente a los patógenos fúngicos potenciales, determinando qué, cómo y cuáles deben ser las áreas protegidas y qué medidas son recomendables tanto dentro como fuera del hospital. Para ello, un elemento clave es el control del entorno ambiental, con el fin de conseguir estándares de calidad óptimos en el tratamiento del aire y del agua, y de otros productos o medios capaces de originar brotes epidémicos. Por último, en grupos de pacientes seleccionados de muy alto riesgo donde, pese a la implementación correcta y completa de todas las medidas de prevención, éstas pueden ser insuficientes, debe considerarse la indicación de profilaxis farmacológica con antifúngicos y aceptar la orientación de los documentos o guías de recomendaciones al respecto.

Palabras clave: enfermedad fúngica invasiva, levaduras, *Candida* spp., prevención.

Correspondencia:
Miguel Salavert Lletí.
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Boulevard sur s/n; 46026; Valencia
E-mail: Salavert_mig@gva.es

Prevention and control of nosocomial and health-care facilities associated infections caused by species of *Candida* and other yeasts

ABSTRACT

Knowledge of the epidemiology of invasive fungal diseases caused by yeasts (*Candida* spp., especially) in health care settings allows the establishment of the levels necessary for its prevention. A first step is to identify groups of patients at high risk of nosocomial invasive fungal infections, establish accurate risk factors, observing the periods of greatest risk, and analyze the epidemiological profile in genera and species as well as the patterns of antifungal resistance. Secondly, mechanisms to avoid persistent exposure to potential fungal pathogens must be programmed, protecting areas and recommending measures such as the control of the quality of the air and water, inside and outside the hospital, and other products or substances able to cause outbreaks. Finally, apart from the correct implementation of these measures, in selected patients at very high risk, the use of antifungal prophylaxis should be considered following the guidelines published.

Key words: invasive fungal disease, yeasts, *Candida* spp., prevention

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha producido un incremento global de las infecciones fúngicas invasivas de origen nosocomial (IFI-NOS) y de las asociadas a cuidados sanitarios, a consecuencia de los avances en las terapias médicas y quirúrgicas y del amplio uso de modalidades de tratamiento muy eficaces pero tal vez más agresivas¹. Las enfermedades fúngicas invasivas (EFI) se asocian a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad debidas, en muchos de los casos, a la dificultad para realizar un diagnóstico precoz y seguro de las mismas, e iniciar un tratamiento apropiado con suficiente rapidez. Entre los pacientes hospitalizados con mayor riesgo para desarrollar una EFI destacan los huéspedes inmunodeprimidos por quimioterapia, tumores sólidos o cánceres hematológicos (con o sin neutropenia, o disfunción cualitativa

de neutrófilos), los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o de órganos sólidos (TOS), los que reciben dosis altas y prolongadas de corticoides u otros inmunosupresores causantes de disfunción de la inmunidad celular, los pacientes infectados por el VIH en situación avanzada sin tratamiento antirretroviral, los intervenidos de cirugía mayor gastrointestinal o con pancreatitis graves, aquellos con disrupción de la integridad de mucosas, los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes que reciben nuevas terapias biológicas, los prematuros, los pacientes de edad más avanzada y los enfermos en situación crítica^{2,3,4}.

Sin lugar a dudas, la infección sistémica por *Candida* spp., con o sin candidemia asociada, es la EFI más frecuente en todas las latitudes. La prevalencia de mayor uso de dispositivos biomédicos invasivos, especialmente de catéteres intravasculares (CIV), ha facilitado el incremento de las fungemias relacionadas con catéteres, preferentemente de la candidemia y de las candidiasis diseminadas⁵. Por su parte, *Cryptococcus neoformans* es otra levadura que se sigue aislando como causa de EFI, principalmente en pacientes infectados por el VIH que no reciben tratamiento antirretroviral. En menor medida que las EFI por hongos levaduriformes, los hongos filamentosos, o mohos, también han incrementando su prevalencia, sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos. La exposición a patógenos fúngicos de ori-

gen ambiental y vehiculizados por vía aérea dentro (y fuera) del hábitat hospitalario, especialmente durante periodos de obras y construcciones, ha causado brotes de EFI por hongos filamentosos, principalmente de aspergilosis, en los pacientes más inmunodeprimidos y en riesgo⁶. Concretamente, las especies del género *Aspergillus* son actualmente la principal causa de EFI por mohos en los enfermos receptores de TPH y TOS, seguidas a mayor distancia por otros mohos considerados emergentes, como *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. o los zigomicetos^{7,8}.

Sin embargo, en esta revisión atenderemos única y especialmente la actual epidemiología de las IFI-NOS causadas por levaduras en pacientes adultos, con alguna referencia a la población pediátrica, y haciendo un mayor énfasis en la candidiasis invasiva (CI) y en la candidemia, aprovechando muchas de las recientes guías y recomendaciones publicadas para describir las principales y esenciales medidas de control y prevención de estas EFI.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD FÚNGICA INVASIVA NOSOCOMIAL CAUSADA POR LEVADURAS

La lista de microorganismos patógenos causales de EFI oportunista aumenta día a día, aunque *Candida* spp., *C. neo-*

Tabla 1 Poblaciones de riesgo y factores condicionantes en la producción de candidiasis invasiva y candidemia

Factores de riesgo generales	Gravedad de la enfermedad aguda*
	Dispositivos invasivos
	Edad: < 1 año o > 65 años
	Comorbilidades: diabetes mellitus, cirrosis, malnutrición, etc.
	Cirugía (gastrointestinal) previa
	Estancia prolongada en UCI
	Nutrición parenteral
	Catéter vesical
	Ventilación mecánica
	Transfusiones múltiples
Población de mayor riesgo o con condicionantes interindividuales	Antibióticos de amplio espectro*
	Colonización previa por <i>Candida</i> spp.*
	Insuficiencia renal y/o hemodiálisis*
	Uso prolongado de catéter venoso central*
	Neutropenia*
	Quimioterapia, corticoides e inmunosupresores
	Pancreatitis, perforación visceral, etc.
	Gran quemado
Politraumatismo	
Neonato con corta edad gestacional, Apgar bajo, uso de anti-H2, malformaciones congénitas, enfermedad gastrointestinal o shock	

* Factores de riesgo que actúan como variables independientes en estudios específicamente diseñados.

formans y *Pneumocystis jirovecii* son los patógenos más habituales entre las levaduras. Otros hongos levaduriformes emergentes se aíslan cada vez con más frecuencia, como son *Trichosporon* spp., *Saccharomyces* spp., *Rhodotorula* spp. o *Saprochaeta* spp.^{9,10}.

Las EFI por levaduras afectan habitualmente a determinadas poblaciones de pacientes a riesgo o con diversos factores condicionantes. En las tablas 1 y 2 se resumen las características individuales actualmente reconocidas que favorecen el desarrollo de CI y candidemia, así como las unidades de hospitalización preferentes y el perfil de población más expuesta a las mismas.

Género *Candida*

Si bien se han descrito algo más de cien especies diferentes de *Candida*, el 95-97% de todas las IFI-NOS causadas por levaduras de este género están producidas tan solo por cinco especies, que son: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*.

La principal fuente de infección por *Candida* spp. es por vía endógena (previa colonización de piel o mucosas), aunque también puede transmitirse a través de material infectado, personal sanitario o desde otros pacientes^{11,12}. La supresión de la microbiota bacteriana fecal habitual del tracto intestinal, por la acción de antibacterianos de amplio espectro, facilita la proliferación de levaduras en el tubo digestivo y, con ella, se incrementa el riesgo de paso a la circulación sanguínea por fenómenos de translocación a través del epitelio intestinal. La mayoría de los factores de riesgo descritos que favorecen una infección sistémica por levaduras (tabla 1) son muy habituales en los pacientes hospitalizados (diabetes mal controlada, corticoterapia prolongada, alteraciones inmunitarias de los mecanismos básicos de defensa) o bien alteran la integridad de la piel o de la mucosa digestiva (CIV, nutrición parenteral, fenómenos de isquemia y necrosis, perforación de víscera hueca o pancreatitis necrotizante)^{13,14}. Además de los factores de riesgo comunes para todas las especies de *Candida*, también

se han detectado otros factores específicamente asociados con determinadas especies, como son la neutropenia y/o el TPH con *C. tropicalis* y *C. krusei*, el uso previo de fluconazol como factor selector de *C. krusei* y/o *C. glabrata*, o bien la nutrición parenteral, el CIV y/o ser paciente neonato con *C. parapsilosis*, entre otros.

La diversidad y variabilidad geográfica en la distribución de especies causantes de candidemia es un hecho ampliamente reconocido. Puesto que la sensibilidad a los antifúngicos de las distintas especies no es uniforme, es aconsejable conocer la epidemiología próxima al entorno del paciente antes de instaurar un tratamiento antifúngico empírico. En el estudio epidemiológico multicéntrico sobre fungemia realizado en España en 2009 (FUNGEMYCA) en el que participaron 43 centros hospitalarios y se incluyeron 1.357 episodios, la incidencia global fue de 0,925 episodios por cada 1000 admisiones. En este estudio, *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (44,7%), seguida de *C. parapsilosis* (26,6%), *C. glabrata* (11,5%), *C. tropicalis* (8,2%), *Candida orthopsilosis* (2,2%) y *C. krusei* (2,0%)¹⁵. Estos hallazgos contrastan discretamente con los de otros estudios multicéntricos europeos o americanos donde *C. glabrata* sigue siendo la segunda especie aislada, después de *C. albicans* y por delante de *C. parapsilosis*. También fue llamativa la incidencia de *C. orthopsilosis* (especie antes incluida dentro del complejo *C. parapsilosis*) y que en este estudio superó a *C. krusei*. En el estudio FUNGEMYCA la distribución de las especies aisladas no fue uniforme u homogénea en todo el país, encontrando diferencias relevantes según la comunidad autónoma y/o el centro estudiado (figura 1). La Comunidad Valenciana y Andalucía fueron las comunidades autónomas donde la tasa de aislamientos de *C. albicans* fue más baja (35%). Por su parte, *C. parapsilosis* se aisló de manera más llamativa en la Comunidad Valenciana (40%) y de forma muy inferior a la media nacional (29%) en Cataluña (12%), donde también se advirtió un mayor porcentaje de aislamientos de *C. glabrata* (17%). Cuando se analizó la distribución de las especies causales en función de la unidad de hospitalización se observó que aunque *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*

Tabla 2 Distribución de los principales patógenos fúngicos (levaduras y hongos filamentosos) según la unidad de hospitalización o condiciones previas del paciente (adaptado de Pfaller & Diekema⁴)

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

Med G: medicina general o interna; Hematol: hematología; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TPH: receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos; UCI neo: Unidad cuidados intensivos neonatales; TOS: receptor de trasplante de órganos sólidos

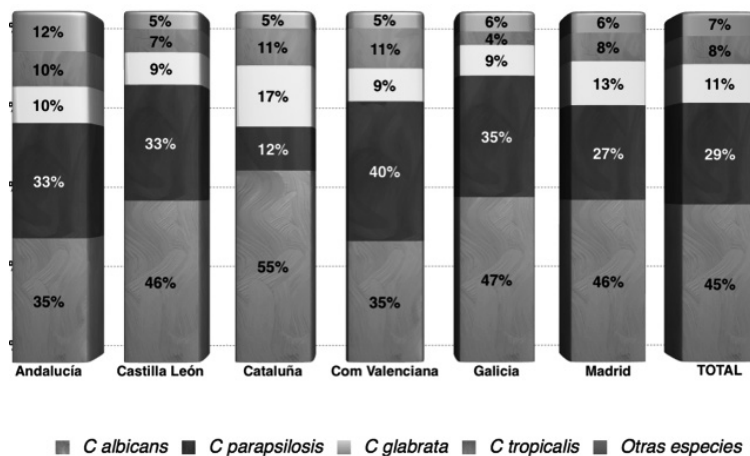


Figura 1 Estudio FUNGEMYCA: distribución de las principales especies de *Candida* aisladas e identificadas en las Comunidades Autónomas que proporcionaron un mayor número de aislamientos

Tabla 3 Comparación de la distribución de especies causales de candidemia en estudios epidemiológicos poblacionales similares en diferentes años

Estudio/Autor	Años estudio	Nº episodios	Porcentaje (%) de aislamientos					
			<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	Otras especies
Pemán ¹⁸	1997-99	290	43	30	8	10	3	6
Fungemyca ¹⁵	2009-10	1377	45	29	11	8	2	5
Almirante ¹⁷	2002-03	345	51	23	9	10	4	3
Candipop*	2010-11	127	51	22	11	6	5	5

*Únicamente resultados sólo de la ciudad de Barcelona (datos aún no publicados)

fueron las tres especies mayoritarias en casi todas las unidades de hospitalización, y en este mismo orden preciso, *C. parapsilosis* fue la especie predominante en los servicios de Neonatología y de Pediatría general, aislándose con mayor frecuencia que *C. albicans* (46 vs. 43% y 59 vs. 19%, respectivamente)¹⁶.

En el estudio poblacional prospectivo de candidemia más reciente realizado en 29 hospitales de 5 ciudades españolas en los años 2010 y 2011 (estudio CANDIPOP) se registraron 752 episodios de candidemia en 729 pacientes, lo que estima una incidencia de 10,4 episodios/10⁵ habitantes/año (datos aun no publicados). *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (45,4%), seguida de *C. parapsilosis* (24,9%), *C. glabrata* (13,4%), *C. tropicalis* (7,7%), *C. krusei* (2,0%) y otras especies (6,5%). En el estudio CANDIPOP también se encontraron diferencias en la distribución de las especies causales de candidemia entre los distintos centros participantes así como en los diferentes servicios o áreas de hospitalización. Al comparar, por ejemplo, los resultados de la ciudad de Barcelona con los obtenidos 8 años antes en un estudio similar en la misma ciudad¹⁷, se observa cómo la distribución de las principales especies no ha variado prácticamente a pesar de la incorporación

de varios nuevos antifúngicos en este periodo de tiempo. Esta misma coincidencia de resultados entre estudios también se detecta al comparar la distribución de las especies en el estudio FUNGEMYCA con la de otro estudio de ámbito nacional realizado 10 años antes^{15,18} (tabla 3). Estos resultados subrayan el escaso o mínimo impacto epidemiológico que ostentarían los nuevos fármacos antifúngicos sobre la distribución de las especies causales de candidemia en nuestro país.

En la tabla 4 se resumen algunos de los principales factores de riesgo y tasas de mortalidad asociadas a las IFI-NOS causadas por levaduras distintas a *C. albicans*.

Otras levaduras diferentes a *Candida*

En las últimas dos décadas las EFI causadas por levaduras distintas al género *Candida* han aumentado en frecuencia y gravedad, especialmente en los grupos de pacientes más inmunodeprimidos. Las dos principales especies del género *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*) son la segunda causa de EFI por levaduras después de *Candida* spp., presentando una epidemiología y morbi-mortalidad muy

diferentes. *C. gattii* afecta indistintamente tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, con tasas de mortalidad muy bajas. Por su parte, el 90% de las infecciones por *C. neoformans* (en sus dos variedades: *grubii* y *neoformans*) acontecen en huéspedes inmunodeprimidos (pacientes con sida, receptores de TPH o TOS, neoplásicos, tratamientos con corticoides u otros inmunosupresores, etc.) y cursan con elevadas tasas de mortalidad^{4,19} (tabla 4).

Por otro lado, las EFI causadas por levaduras de otros géneros aún más raros en patología infecciosa humana, como *Trichosporon*, *Saprochaeta*, *Geotrichum*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Hansenula* y *Rhodotorula* (habitualmente aislados como colonizadores de piel y mucosas), se observan en pacientes inmunodeprimidos sometidos a presión selectiva de fármacos antifúngicos, sobre todo enfermos oncohematológicos o trasplantados que reciben regímenes de profilaxis y/o de tratamiento empírico con azoles o con candidinas (tablas 4 y 5)^{9,10}. Aunque estas EFI emergentes son infrecuentes como IFI-NOS, su importancia reside en la virulencia de su comportamiento, en el grado de profunda y prolongada inmunosupresión del huésped en el que asientan y en las opciones limitadas del tratamiento antifúngico debido a su perfil de amplia resistencia⁴.

P. jirovecii es un hongo levaduriforme oportunista atípico de distribución universal que causa neumonías graves en huéspedes inmunodeprimidos con afectación severa de la inmunidad celular, sobre todo en los pacientes infectados por el VIH (en los que aún es criterio definitorio de sida). Sin embargo, en los países más desarrollados se ha observado un incremento de las EFI causadas por *P. jirovecii* en pacientes no infectados por el VIH. Especialmente estos huéspedes son receptores de órganos o progenitores hematopoyéticos, pacientes con enfermedades autoinmunes, neoplasias hematológicas o de órgano sólido y, recientemente, en pacientes receptores de terapia corticoidea o con agentes biológicos (fármacos anti-TNF alfa, alemtuzumab, o rituximab)²⁰. Esta singular levadura se trasmite de persona a persona, principalmente por vía aérea, actuando como reservorios los pacientes con neumonía por *P. jirovecii* (NPJ) y también los sujetos colonizados (con o sin inmunosupresión). Las modernas técnicas de detección molecular de *P. jirovecii* en secreciones respiratorias han demostrado una prevalencia elevada de colonización (10-55%) tanto en población general y personal sanitario, como en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, infectados por el VIH o hematológicos²¹.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS NOSOCOMIALES CAUSADAS POR LEVADURAS

La carga global de enfermedad causada por las IFI-NOS y su impacto sanitario es muy importante²², al incrementar en tres veces la mortalidad, la estancia hospitalaria y el consumo de recursos, frente a pacientes que no padecen EFI durante su ingreso hospitalario²³. Las limitaciones aún existentes en los métodos diagnósticos actuales para conseguir un diagnóstico precoz de EFI y la emergencia de patógenos fúngicos con re-

sistencia a algunos de los antifúngicos disponibles, hacen que las medidas de prevención de las IFI-NOS hayan adquirido una relevancia muy importante. Es evidente que estas estrategias de control de la infección son diferentes según el objetivo sea prevenir la EFI causada por hongos levaduriformes o por mohos, aunque en algunos aspectos, tipos de pacientes expuestos a riesgo y episodios o momentos de contacto con la asistencia sanitaria pueden converger. Por ello, las estrategias dirigidas a reducir las IFI-NOS causadas por especies de *Candida*, especialmente la candidemia, enfatizan medidas como la higiene de manos²⁴ y la adherencia a las guías de prevención de las infecciones relacionadas con los CIV^{25,26}. Sin embargo, la prevención de las EFI causadas por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos en el ambiente hospitalario radica en la pureza y limpieza del aire, pudiendo minimizar la exposición aérea a esporas de hongos filamentosos con la implementación de las recomendaciones basadas en el control ambiental²⁷ y en otras medidas específicas de prevención que se dirigen especialmente a los pacientes receptores de un TPH con alto riesgo de EFI²⁸.

Estrategias de prevención de la candidiasis invasiva y candidemia nosocomial

Las medidas de prevención de las infecciones invasivas localmente o diseminadas por vía hematogena causadas por el género *Candida*, o incluso por otras levaduras, se fundamentan en el posible origen fisiopatogénico de su modo de aparición. Aunque estas EFI coincidan en pacientes de grupos de riesgo similares (críticos, trasplantados, oncohematológicos), dependiendo de si el mecanismo de producción de la IFI-NOS se debe a un origen "exógeno" (por ejemplo, CIV) o a un origen "endógeno" (colonización del tracto digestivo), las medidas de prevención a escoger pueden variar en relación a los objetivos de control deseados, aunque en bastantes ocasiones tales medidas se complementan o adicionan.

a) Prevención de la candidemia relacionada con catéteres intravasculares. Han sido publicadas diferentes guías con exposición de medidas para la prevención de las IFI-NOS relacionadas con CIV^{29,30}. Las recomendaciones que se exponen, basadas en la mejor evidencia posible, resaltan una serie de aspectos: 1) Educación y formación de los profesionales sanitarios que implantan y deben hacer los cuidados de mantenimiento de los CIV, 2) Máximo uso de las precauciones de barrera estériles, correctas y completas, durante la inserción de un CIV, 3) Empleo de clorhexidina al 2% en la antisepsia de la piel, 4) Evitar recambios rutinarios de los CIV, especialmente de los catéteres vasculares centrales (CVC), y 5) Empleo de CVC impregnados de antisépticos o antibióticos en caso de ocurrir altas tasas de infección de los CIV pese a la práctica de muchas de las recomendaciones.

Los factores clave por los cuales un CIV colonizado llega a ser el foco de origen de una bacteriemia o fungemia incluyen los siguientes: bacteriemia o fungemia de alto grado (múltiples hemocultivos positivos), inicio brusco de la fiebre y de la semiología (especialmente si existe shock), síntomas y signos de sepsis (p. ej., hipotensión) sin otro foco evidente (no se apre-

Tabla 4 Factores de riesgo, características clínicas y de morbimortalidad de las principales especies de *Candida* y de otras levaduras emergentes causantes de fungemia o de EFI

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

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

cia fuente de origen identificable), evidencia de tromboflebitis séptica de la vena central en la que reside el CIV, bacteriemia o fungemia continuada o sostenida pese al tratamiento antimicrobiano apropiado, semiología de sepsis más la disfunción o malfunción del catéter, y bacteriemia o fungemia causada

por determinados microorganismos (entre ellos hongos como *Candida* spp. o *Malassezia* spp., aparte de estafilococos, corinebacterias y micobacterias).

Las principales medidas de prevención de las IFI-NOS que se originan en CIV y diseminan por vía hematológica, descritas

Tabla 5 Factores de riesgo de enfermedad fúngica invasiva en pacientes oncohematológicos relacionados con el ambiente y la profilaxis antiinfecciosa previa

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

por las principales sociedades científicas y calificadas con una mayor fuerza de recomendación, han sido debatidas profundamente en recientes publicaciones³¹.

La efectividad de tales estrategias en la prevención de las fungemias originadas en CIV, utilizando 5 procesos esenciales como son principalmente la higiene rigurosa de manos, la antiseptia con clorhexidina, las precauciones óptimas de barrera, el uso preferente de implantación del CIV por vía subclavia, y la retirada de aquellos CVC no necesarios, ha sido evaluada en un estudio multicéntrico en más de cien unidades de cuidados intensivos (UCI) en EE.UU.³². Se observó que la tasa media de infecciones hematógenas diseminadas durante los 18 meses después de la implementación fue reducida en un 66%, pasando de 2.7 a 0.0 por cada 1.000 catéteres-día. Una disminución similar en estas tasas ha sido comunicada en UCI quirúrgicas tras la aplicación de este tipo de guías³³.

Experiencias similares muy favorables en prevención y reducción de la bacteriemia asociada al uso de CIV en pacientes críticos acaban de ser comunicadas en otros centros tomando como referencia la intervención de múltiples enfoques y acciones complementarias que caracterizan al Proyecto Keystone³⁴. En ella se incluyen un programa de seguridad, una estrategia de prevención de infecciones asociadas a CIV y la monitorización e informe de estas infecciones. La tasa media (mediana) global de bacteriemia asociada a CIV (en 17 UCI de 14 hospitales, 104.695 días de catéter) disminuyó de 1.8 (1.8) infecciones por cada 1.000 catéteres-día en el momento basal del estudio a 1.1 (0) en el séptimo cuatrimestre (21 meses) del periodo de implementación de esta intervención. Estos datos demuestran que incluso en centros o áreas geográficas cuyas UCI tienen

ya una tasa de bacteriemia asociada a CIV inferior a la media nacional, las tasas pueden reducirse aún más y quedar muy por debajo de los niveles de referencia comparativos en el país³⁵. En nuestro entorno, la aplicación de "paquetes de medidas" (*bundles*) específicas con este objetivo en el proyecto nacional de "Bacteriemia Zero" ha conseguido reducciones muy significativas sobre las bacteriemias y fungemias originadas en CIV³⁶, al menos en población adulta. Sin embargo, estos programas educacionales para prevención de infección hematógena diseminada de origen en CIV en UCI de población pediátrica no han influido de forma similar a lo ocurrido en adultos en cuanto a prevención y control de estas infecciones, no consiguiendo una reducción significativa de su densidad de incidencia³⁷.

b) Prevención de la candidiasis invasiva y candidemia de origen endógeno. Los factores de riesgo anteriormente descritos en el apartado de epidemiología promueven diferentes grados de riesgo para el desarrollo de CI y de candidemia de origen distinto al CIV en los huéspedes más susceptibles a estas IFI-NOS. En muchas de estas candidemias "endógenas" confluyen tres elementos esenciales en su promoción, como son: La presión selectiva ejercida por el empleo de antibacterianos de amplio espectro y en usos prolongados, la colonización progresiva de distintos aparatos y sistemas por especies de *Candida* que dan lugar al fenómeno de asentamiento multifocal de un inóculo crítico en el que son implicadas las áreas mucosas y muy especialmente la de tracto gastrointestinal y, por último, la afectación del estado inmunitario del huésped, tanto innato como adquirido, y tanto local (cirugía, p. ej.) como general (inmunosupresión).

Tabla 6 Incidencia de EFI y distribución de sus agentes causales en receptores de TOS (adaptado de Pfaller & Diekema⁴)

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

EFI: enfermedad fúngica invasiva; TOS: trasplante de órgano sólido; Nd: No disponible

Por lo tanto, aparte de las medidas de prevención expuestas en la sección anterior relacionadas con el CIV, aquí es determinante una estrategia de instauración de profilaxis antifúngica. Sin embargo, la dificultad no radicaría tanto en elegir "con qué" antifúngico realizar la profilaxis primaria, sino "qué y cuáles" subgrupos de enfermos se verían especialmente beneficiados de esta práctica y "en qué momento o episodio de mayor riesgo". Más aun, cuando una estrategia de profilaxis antifúngica se podría enfrentar con cierta perspectiva a otras posibles, como el tratamiento precoz, bien de tipo anticipado o de tipo empírico. Conocer y seleccionar en qué tipo de pacientes es rentable y coste-efectiva la profilaxis antifúngica no es materia fácil y ha sido motivo de controversia durante las últimas dos décadas. El cálculo de un número de pacientes necesario a tratar (NNT), en este caso de profilaxis a realizar, depende de la prevalencia de la IFI-NOS en cada medio y grupo de enfermos, y estos aspectos que pueden sumar bastante heterogeneidad, tan sólo añaden más complejidad y confusión en la toma de decisión, o de consenso, sobre si implementar o no esta medida. Este problema ha sido recientemente abordado en diferentes guías y artículos de revisión de la literatura^{38,39}.

Los principales factores de riesgo de los pacientes con neoplasias hematológicas, uno de los principales grupos diana de padecer una EFI, pueden agruparse en tres categorías: factores propios del huésped, factores ambientales y factores relacionados con la profilaxis anti-infecciosa utilizada. Los factores del huésped comprenden varios tipos de situaciones de riesgo: el estado neto de la inmunosupresión, la disfunción de órganos vitales, la colonización microbiana y la reactivación de infecciones latentes. Los factores de riesgo relacionados con el entorno circundante del paciente y con los esquemas de profilaxis antimicrobiana seleccionados se describen en la tabla 5. Basándose en estos factores, los pacientes pueden estratificarse en tres grandes grupos, de alto, intermedio o de bajo riesgo para padecer una EFI.

Es obvio que en los pacientes oncohematológicos de más alto riesgo de EFI, la necesidad de realizar una profilaxis antifúngica cuya cobertura se extienda sobre los hongos filamentosos (especialmente de *Aspergillus* spp.), los cuales constituyen

el verdadero problema actual, llevará implícita la inclusión en su espectro de protección a muchas de las levaduras potencialmente causantes de IFI-NOS⁴⁰. Se acepta como grupos de alto riesgo para realizar profilaxis antifúngica aquellos con una frecuencia de EFI superior al 10% y esencialmente están constituidos por pacientes con leucemia mieloide aguda, receptores de alo-TPH, aquellos con episodio previo de EFI, quimioterapias de rescate en pacientes con leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos y aquellos con anemias aplásticas graves⁴¹. Se consideran grupos de riesgo intermedio los pacientes con leucemias linfoblásticas agudas, los sometidos a auto-TPH y los enfermos con mielomas o linfomas en tratamiento de rescate; en estos, es más discutida la instauración de profilaxis antifúngica.

La práctica de profilaxis antifúngica sigue siendo controvertida en los pacientes sometidos a TOS y depende de la epidemiología (frecuencia y distribución) de los distintos tipos de EFI en cada modalidad de trasplante (tabla 6). No obstante, es ampliamente recomendada en los enfermos con trasplante pulmonar o cardiopulmonar en el periodo post-operatorio y en aquellos momentos o ante presencia de factores que añaden un mayor riesgo de EFI (rechazo agudo, bronquiolitis obliterante, colonización reiterada ya conocida, EFI previa, presencia de virus inmunomoduladores como CMV, etc.)⁴². De nuevo aquí, ante el importante riesgo de EFI por hongos filamentosos en los trasplantados pulmonares, las profilaxis antifúngicas elegidas podrán extender su actividad e incluir a muchos de los hongos levaduriformes. En otros tipos de TOS probablemente no está indicada la profilaxis universal frente a las IFI-NOS, especialmente en trasplante renal y cardíaco, pero sí se admite una profilaxis adaptada al riesgo y seleccionada frente a pacientes con un peligro incrementado, como pueden ser algunas subpoblaciones de enfermos sometidos a trasplante hepático⁴³, las cuales deben ser bien identificadas para prevenir el desarrollo de la EFI (sería así la profilaxis razonable en situaciones de retrasplante, indicación de trasplante por fallo hepático fulminante, insuficiencia renal asociada con técnica de reemplazo de función renal, fallo primario del injerto, altos requerimientos transfusionales y uso de determinados anticuerpos monoclonales en la pauta de inmunosupresión).

En pacientes graves que requieren cuidados críticos, médicos o post-quirúrgicos, tanto de población pediátrica como adulta, la práctica de profilaxis antifúngica suscita también un gran debate acerca de los interrogantes derivados sobre su indicación, o no, según los tipos de enfermos potencialmente más beneficiados con esta estrategia o que podrían ser derivados a estrategias de tratamiento anticipado o empírico, según la disponibilidad de diferentes biomarcadores o marcadores subrogados⁴⁴. Aunque generalmente no es recomendada la profilaxis antifúngica en pacientes críticos, aquellos con perforación gastrointestinal alta, fistulas digestivas anastomóticas, relaparotomizados con dehiscencias de sutura o peritonitis terciaria, intensa colonización por especies de *Candida* (densidad alta, multifocalidad) o con pancreatitis aguda grave podrían beneficiarse de la misma⁴⁵. En las guías europeas recientemente publicadas sobre diagnóstico y manejo de la EFI causada por *Candida* spp. en pacientes críticos adultos no neutropénicos se establece una gradación de la calidad de las recomendaciones emitidas sobre la profilaxis antifúngica basándose en la fuerza o en la limitación de las evidencias disponibles. En ellas, se recomienda la profilaxis antifúngica (con fluconazol [B-I] o caspofungina [C-II]) en población con cirugía abdominal reciente y perforación gastrointestinal recurrente o fistulas anastomóticas, con el fin de prevenir la infección intra-abdominal por *Candida* spp.⁴⁶ Con una menor fortaleza en las evidencias, se apoya marginalmente la recomendación de profilaxis antifúngica con fluconazol en pacientes críticos quirúrgicos con una duración de estancia esperada en la UCI > 3 días con el fin de demorar el posible momento de IFI-NOS (C-I) y en pacientes con ventilación mecánica mayor a 48 h. en los que se esperan ventilaciones prolongadas superiores a 72 h. con el fin de prevenir la candidemia o CI. Con este mismo objetivo, obtiene un mínimo apoyo la recomendación de profilaxis con caspofungina (C-II) en pacientes críticos con ventilación mecánica > 3 días, que reciben antibióticos y tienen implantado un CVC, además de uno de los siguientes factores extra: nutrición parenteral, diálisis, cirugía mayor, pancreatitis, corticoides o inmunosupresión. Estaría contraindicada la profilaxis antifúngica con otros azoles (ketoconazol, itraconazol) o con nistatina en pacientes críticos quirúrgicos (D-I).

En la prevención de la CI de población pediátrica, especialmente en neonatos, la profilaxis antifúngica puede ser una estrategia apropiada, sobre todo en los pacientes más vulnerables, como los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (con < 1.000 g). Evitar la transmisión horizontal en las UCI neonatales es un objetivo primordial y requiere de rigurosas medidas de control de la infección⁴⁷. El tratamiento de la candidiasis vaginal de la madre antes del parto puede prevenir la colonización neonatal posterior. El uso racional de antimicrobianos de amplio espectro (cefalosporinas de tercera generación, carbapenemas) y de los CVC es probablemente importante, si bien no hay evidencias concretas que apoyen tales actitudes en esta población. Los grupos europeos han evaluado tres estrategias profilácticas de la CI en neonatos prematuros⁴⁸: a) Agentes antifúngicos no absorbibles por vía oral, como nistatina (B-II) o gel de miconazol (D-II); b) Administración oral de *Lactobacillus* y lactoferrina, solos o com-

binados (B-II); y c) Administración de fluconazol por vía oral o iv. Esta última medida es la que mejor ha demostrado reducción en la colonización por *Candida* y en la tasa de IFI-NOS, pero no ha influido en la mortalidad global. En UCI neonatales con alta frecuencia de CI, la administración de fluconazol (3-6 mg/kg, 3 veces por semana, iv. u oral) a todos los neonatos de < 1.000 g es recomendada con categoría A-I. Cuando la frecuencia de CI en estas UCI para neonatos de bajo peso es baja (< 2%), la categoría otorgada es B-II en aquellos con factores de riesgo (CIV, antibioterapias de amplio espectro).

Entre los principios generales de la prevención de la CI y de la candidemia en la población infantil, la profilaxis primaria es también una estrategia ampliamente aceptada en los pacientes con alto riesgo de este tipo de IFI-NOS. De nuevo, la incidencia subyacente de CI es el factor más importante para determinar si la profilaxis antifúngica es una estrategia razonable, siendo utilizado el punto de corte del 10% como medida de valor favorable en el análisis riesgo-beneficio. La incidencia en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda, leucemia recurrente y alo-TPH se sitúa entre el 5-15%^{49,50}. En pacientes con leucemia linfoblástica aguda o tumores sólidos que reciben quimioterapia de altas dosis, con o sin auto-TPH, las tasas de incidencia comunicadas son menores al 5%⁵¹. Además de estas consideraciones generales, la epidemiología local de cada institución es el factor más relevante a considerar en el diseño de un adecuado régimen profiláctico. Las recomendaciones recientemente instituidas en esta población oncohematológica pediátrica son muy similares para los pacientes con alo-TPH o con leucemia mieloide aguda y/o recurrente, y puede ser usado como profilaxis (A-I) fluconazol (8-12 mg/kg QD por vía iv. u oral, día 0 a +75) basándose en los diferentes ensayos clínicos de población adulta extrapolados y que han demostrado una reducción en las EFI por *Candida*, un beneficio de supervivencia persistente, en los datos farmacocinéticos y de seguridad en pediatría y en la aprobación de agencias reguladoras. Sin embargo, este fármaco (fluconazol) debería ser empleado sólo cuando el riesgo de EFI causada por mohos es muy bajo o se combina con un programa de cribado y detección precoz de estos hongos filamentosos (*Aspergillus* spp, sobre todo). Si el riesgo de desarrollo de estas IFI-NOS oportunistas causadas por mohos es significativo deberían considerarse otras opciones de profilaxis antifúngica (itraconazol, posaconazol, voriconazol, micafungina).

Los pacientes pediátricos sometidos a auto-TPH tras una quimioterapia de altas dosis, aquellos con neutropenia profunda y prolongada (< 500 polimorfonucleares durante > 10 días) pese a los factores estimulantes de colonias y/o con mucositis severa, pueden beneficiarse de profilaxis antifúngica, aunque el riesgo de desarrollar una EFI por mohos es menor del 5% y ello influiría en la elección del antifúngico⁵². Aunque no se pueden hacer recomendaciones generales en el caso de la leucemia linfoblástica aguda *de novo*, algunos pacientes concretos que muestran neutropenia profunda y prolongada o reciben dosis altas de corticoides podrían beneficiarse de profilaxis antifúngica. Sin embargo, como en muchas ocasiones se comparten factores de riesgo para EFI por mohos oportunistas,

algunos autores prefieren un antifúngico activo frente a hongos filamentosos (C-III).

Debido a que no se dispone de datos concluyentes sobre la epidemiología y factores de riesgo en población pediátrica sometida a TOS o niños en estado crítico no neutropénicos, es difícil realizar recomendaciones firmes en cuanto a la prevención de la CI. La elección del agente antifúngico más apropiado en la profilaxis depende de la incidencia subyacente de aspergilosis invasiva, la cual a su vez está en función del tipo de trasplante, de factores de riesgo adicionales y de la incidencia institucional de IFI-NOS por mohos. Si la incidencia de aspergilosis invasiva es razonablemente baja, podría elegirse fluconazol en muchos de los casos o episodios (sin poder calificar la recomendación). Una incertidumbre similar existe en la población infantil crítica grave ingresada en las UCI pediátricas. Igualmente, no pudiendo establecer recomendaciones basadas en evidencias, la opción de fluconazol parece razonable en la prevención de la CI en pacientes críticos no neutropénicos, especialmente en casos de cirugía abdominal mayor o importante.

Con todo ello, la elección de la familia de antifúngicos con los que llevar a cabo la estrategia de profilaxis primaria en cada grupo de enfermos adultos o pediátricos sobrepasa la extensión y objetivos de esta revisión y, aunque generalmente se opta por distintos tipos de azoles (reservando candidinas y polienos para estrategias de tratamiento), depende de factores inherentes al huésped, a las características del fármaco elegido, a la epidemiología local de especies aisladas y del perfil de resistencias en cada institución^{53,54,55}.

Prevención de otras levaduras emergentes

Este otro grupo de levaduras diferentes al género *Candida* es más inhabitual, pero no por ello menos importantes, y son causa ocasional tanto de episodios esporádicos como de brotes hospitalarios⁵⁶. Podemos tomar dos ejemplos muy elocuentes, como son los derivados de brotes de EFI causada por *Saprochaeta capitata* (antes denominada como *Blastoschizomyces capitatus* o *Trichosporon capitatum*) o los casos esporádicos de fungemia causados por *Saccharomyces cerevisiae*.

Se han descrito brotes nosocomiales, especialmente en pacientes oncohematológicos con leucemia aguda, de EFI por *S. capitata*, cuyo origen en muchos de los episodios ha estado relacionado con la leche o derivados lácteos contaminados, y especialmente con los termos o contenedores de distribución, cuando la investigación de los mismos mediante la epidemiología tradicional y la molecular han permitido documentarlos con certeza a partir de los reservorios ambientales⁵⁷. *S. capitata* es una levadura ubicua que se encuentra en el suelo, agua, plantas y derivados lácteos, y también como colonizador del cuerpo humano en la piel y tractos orofaríngeo, digestivo y respiratorio. Algunos aislamientos son capaces de producir biofilms y ello confiere importancia en la producción de casos de colonización e infección de CIV en pacientes con neoplasias hematológicas. Causa EFI preferentemente en pacientes con leucemias agudas y neutropenias prolongadas, bien como fungemia diseminada (en ocasiones

de brecha bajo profilaxis antifúngica con candidinas) o con afectación de órganos diana por diseminación metastásica, como pulmón (infiltrados, nódulos), hígado, bazo, músculos, huesos o piel, entre otros⁵⁸, y su mortalidad es elevada (> 50%). En los casos de brotes hospitalarios, deben investigarse las relaciones epidemiológicas entre los pacientes para determinar el foco potencial de adquisición, por lo cual es necesario tomar cultivos de vigilancia de todos los enfermos y del entorno ambiental, del aire, superficies inanimadas, muestras de alimentos y líquidos, productos sanguíneos y fármacos quimioterápicos. En los brotes descritos por *S. capitata* no se ha demostrado transmisión por contacto directo entre pacientes, pero sí ha sido aislada la levadura en termos distribuidores de productos lácteos a los enfermos. La comparación de aislamientos ambientales con los procedentes de los pacientes mediante distintos métodos de tipado molecular ha permitido confirmar la similitud genética entre cepas y la diseminación clonal, pudiendo implementar con el conocimiento de estos datos las medidas oportunas de control de brote, como la retirada de los termos de leche y cambios en los procedimientos de distribución en el trabajo mencionado.

Se han descrito casos de fungemia causados por cepas de *S. cerevisiae* (levadura bien conocida en la industria de la panadería y en la de elaboración de cerveza) con mortalidad cercana al 35%, cuyo origen ha sido relacionado con la administración de determinados fármacos probióticos en pacientes hospitalarios, sobre todo en enfermos ingresados en UCI con síndromes diarreicos (especialmente con diarreas asociadas a antibióticos y/o causadas por toxina de *Clostridium difficile*), como es el caso de *Ultralevura*[®] (producto constituido por *Saccharomyces boulardii*)⁵⁹. Generalmente, los pacientes recibieron el producto a través de una sonda nasogástrica durante una media de 8 días antes del hemocultivo positivo. Las cepas procedentes de las cápsulas del agente probiótico y las de los aislamientos clínicos mostraron huellas genéticas de ADN idénticas. Los cultivos de vigilancia en pacientes control ingresados al mismo tiempo que los casos no mostraron en ellos portadores de esta levadura. Otros factores predisponentes son compartidos con los de la CI, como la presencia de CIV y antibiogramas prolongadas de amplio espectro, entre los más frecuentes⁶⁰. Es posible que la transmisión de esta levadura, principalmente en los pacientes que no toman la preparación del probiótico, se deba a una adquisición nosocomial en la que serían los CIV la probable puerta de entrada a causa de su contaminación mediante propagación de contacto desde las manos que los manipulan. La interrupción del uso del producto, y especialmente de la manipulación de las cápsulas para introducirlo por la sonda nasogástrica (muchos recibían nutrición enteral o parenteral), llegó a detener el brote de infección en las unidades implicadas. Por ello, es evidente que el uso de agentes probióticos, como *S. cerevisiae*/*S. boulardii*, no es inocuo y debe evaluarse cuidadosamente en cada caso y en cada entorno, sobre todo en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos^{61,62}.

Prevención de la pneumocistosis

Aunque durante décadas se ha creído que la pneumocistosis,

como infección oportunista, se debía a la reactivación de la infección latente durante periodos de inmunodepresión profunda y prolongada de células T, las últimas investigaciones indican que la enfermedad clínica puede resultar de la infección reciente y sugieren la posible transmisión de la misma por vía aérea de persona a persona^{63,64,65}. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han identificado ADN de *P. jirovecii* en contactos cercanos a pacientes con infección por VIH y NPJ, incluyendo trabajadores sanitarios. Es más, los pacientes previamente infectados pueden ser reinfectados con nuevas cepas de *Pneumocystis*. Las pruebas de tipado molecular han identificado la transmisión de *P. jirovecii* de persona a persona como la causa probable de brotes de NPJ, especialmente entre receptores de trasplante renal^{66,67,68}. Debe tenerse en cuenta que muchos de estos trasplantados de riñón no reciben profilaxis anti-*Pneumocystis*⁶⁹, a diferencia de otros pacientes inmunodeprimidos, u otros tipos de TOS o de TPH. No obstante, los estudios poblacionales no han detectado un riesgo incrementado de infecciones por *P. jirovecii* entre los contactos de personas seropositivas al VIH⁷⁰. Las guías actuales no recomiendan medidas específicas de aislamiento para los cuidados de pacientes hospitalizados en relación con la NPJ⁷¹. Aunque ni los CDC (*Centers for Diseases Control*) norteamericanos ni muchos hospitales contemplan las precauciones de tipo respiratorio en relación a los pacientes con NPJ, algunos clínicos consideran lógico que los receptores de TPH, por ejemplo, deberían evitar la exposición a pacientes con NPJ (C-III). En muchos centros no se implantan medidas de aislamiento respiratorio en los pacientes con NPJ, los cuales podrían ser fuente de riesgo de transmisión de la enfermedad directamente a otros pacientes inmunodeprimidos o de infectar al personal sanitario, el cual serviría a su vez de reservorio de cepas de *Pneumocystis*⁷². Sin embargo, no se dispone de recomendaciones basadas en datos que permitan orientar sobre la duración del tiempo en que los pacientes con NPJ deberían permanecer aislados⁷³. Mucho más complejo y controvertido es el aspecto de si existen, o serían detectables, reservorios ambientales de *P. jirovecii* en el medio hospitalario, dado que se han documentado esos nichos en otros entornos no sanitarios (tanto en espacios abiertos como cerrados) y al parecer dependiendo de condiciones geográficas y de factores climáticos especiales. De nuevo, estos hechos son importantes, puesto que los pacientes en riesgo de NPJ deberían ser aconsejados para evitar exposiciones a estos reservorios, si bien en la actualidad no es fácil dictar recomendaciones a este respecto.

Sin embargo, es importante no olvidar que los grupos principales de pacientes a riesgo de pneumocistosis se benefician de la instauración de una profilaxis sencilla, efectiva y habitualmente bien tolerada. La profilaxis anti-*Pneumocystis* se recomienda en receptores de TPH y de TOS durante los periodos de inmunosupresión de mayor riesgo, especialmente en los primeros 100 días tras el trasplante, aunque en algunos alo-TPH se alarga hasta los 6 meses. El régimen preferido es la administración de las pautas establecidas con cotrimoxazol (trimetoprima / sulfametoxazol), siendo agentes alternativos la pentamidina en aerosol nebulizada, o la dapsona y la atovacuona, ambas por vía oral⁷⁴. Los programas de trasplante y los de cribado o calibrado del riesgo infeccioso en otros huéspedes inmunosuprimidos (te-

rapias biológicas, p. ej.) deberían tener sistemas vigorosos que aseguren la práctica de prescripción de la profilaxis frente a la NPJ y la adherencia de los pacientes a la misma (A-II). Aun así, estas medidas de quimioprofilaxis van encaminadas más a la prevención de la NPJ del paciente individual que a la prevención de brotes de pneumocistosis, cuya ocurrencia no deja de ser incluso un raro evento en población inmunocomprometida a riesgo por no recibir la profilaxis. Por consiguiente, parece que se requeriría la presencia de un conjunto de condiciones específicas para temporalmente elevar la reproducción del número de casos a categoría de acúmulo o de brote⁷⁵.

CONCLUSIONES

Varios artículos recientes en la literatura alcanzan una mayor profundidad y profusión de detalles sobre las EFI asociadas a cuidados sanitarios y pueden poner en mejor perspectiva la visión actual y la complejidad de aspectos tanto conocidos como no resueltos en la prevención de las IFI-NOS^{76,77}. Entre ellas, las candidemias y las CI pueden ser atenuadas y dominadas mediante la implantación de estrategias de prevención y medidas de control de la infección. Con la puesta en práctica de gran parte de las recomendaciones más acreditadas por las evidencias disponibles y por la experiencia contrastada podrían prevenirse muchas de las candidemias relacionadas con los CIV y restringir en los pacientes de mayor riesgo la exposición a otras levaduras en el ambiente hospitalario. Adicionalmente, en poblaciones seleccionadas de pacientes graves recibiendo cuidados críticos y en enfermos inmunodeprimidos de alto riesgo de EFI, debería considerarse la administración de un esquema de profilaxis antifúngica adaptado y escogido de forma óptima a cada momento, contexto y ocasión.

ADENDUM

Las categorías habituales utilizadas para gradación de la evidencia, tanto en cuanto a calidad de los estudios y datos disponibles (I, II, III) como respecto a la fuerza y valor de la recomendación (A, B, C, D, E), son similares a las empleadas en las guías y documentos de consenso de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) o de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica), respectivamente, los cuales están incluidos entre algunas de las referencias bibliográficas de este artículo para poder ser consultados.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Grado	Definición
I	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico, aleatorizado y controlado
II	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico no-aleatorizado, o estudio de cohortes o casos-control, preferiblemente demás de un centro
III	Recomendación de expertos, basada en experiencia clínica o descripción de casos

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Categoría	Definición
A	Buena evidencia para recomendar su uso
B	Moderada evidencia para recomendar su uso
C	Pobre evidencia para recomendar su uso
D	Moderada evidencia para desaconsejar su uso
E	Buena evidencia para desaconsejar su uso

BIBLIOGRAFÍA

- Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1455–60.
- Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. *Infect Dis Clin North Am*. 2002; 16: 935–64.
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie E, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695–703.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol*; 2010; 36: 1–53.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309–17.
- Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect* 2006; 63: 246–54.
- Neofytos D, Fishman J, Horn D, Anaissie E, Chang C-H, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 220–9.
- 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 Multi-center Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 265–73.
- Caira M, Treccarichi EM, Tumbarello M, Leone G, Pagano L. Uncommon yeast infections in hematological patients. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2011; 9: 1067–75.
- Micelli MH, Diaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 142–51.
- Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e17–24.
- Hernández-Castro R, Arroyo-Escalante S, Carrillo-Casas EM, Moncada-Barrón D, Alvarez-Verona E, Hernández-Delgado L, et al. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 783–7.
- Mikulska M, Bassetti M, Ratto S, Viscoli C. Invasive candidiasis in non-hematological patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3: e2011007.
- Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50: 243–60.
- Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba-Flórez J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1181–7.
- Pemán J, Cantón E, Camarena Miñana JJ, Alcoba-Flórez J, Echeverría J, Navarro Ortega D, et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad a fluconazol de los aislamientos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Rev Iberoam Micol* 2011; 28: 91–9.
- 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.
- Pemán J, Cantón E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 23–30.
- Bovers M, Hagen F, Boekhout T. Diversity of the *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: S4–12.
- Calderón EJ, Gutiérrez-Rivero S, Durand-Joly I, Dei-Cas E. *Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 683–701.
- Calderón EJ. Epidemiology of *Pneumocystis* infection in Human. *J Med Mycol* 2009; 19: 270–5.
- Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 201–25.
- Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Perfect JR, Langston AA, Danna RP, Papadopoulos G. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 1711–7.
- Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-16):1–45 [quiz: CE41–4].
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1–29.
- Marschall J, Mermel LA, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (Suppl 1):S22–30.
- Schulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in healthcare facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-10):1–42.
- Tombly M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143–238.

29. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e162-e193.
30. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011; 39 (4 Suppl 1): S1-34.
31. Weber DJ, Rutala WA. Central line-associated bloodstream infections: Prevention and management. *Infect Dis Clin N Am* 2011; 25: 77-102.
32. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355: 2725-32.
33. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, Hobson D, Earsing K, Farley JE, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32: 2014-20.
34. Hong AL, Sawyer MD, Shore A, Winters BD, Masuga M, Lee H, et al; On behalf of the On the CUSP: Stop BSI Program. Decreasing Central-Line-Associated Bloodstream Infections in Connecticut Intensive Care Units. *J Healthc Qual* 2013 Jan 24. doi:10.1111/j.1945-1474.2012.00210.x.
35. Lipitz-Snyderman A, Needham DM, Colantuoni E, Goeschel CA, Marsteller JA, Thompson DA, et al. The ability of intensive care units to maintain zero central line-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2011; 171: 856-8.
36. Palomar Martínez M, Alvarez Lerma F, Riera Badía MA, León Gil C, López Pueyo MJ, Díaz Tobajas C, et al.; Grupo de Trabajo del Estudio Piloto «Bacteriemia Zero». Prevention of bacteriemia related with ICU catheters by multifactorial intervention: a report of the pilot study. *Med Intensiva* 2010; 34: 581-9.
37. Guembe M, Pérez-Parra A, Gómez E, Sánchez-Luna M, Bustinza A, Zamora E, et al; GEIDI Study Group. Impact on knowledge and practice of an intervention to control catheter infection in the ICU. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(10):2799-808.
38. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 503-35.
39. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M, Viudes A, Solé A, Jarque I, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 1261-80.
40. Cornely OA, Aversa F, Cook P, Jones B, Michallet M, Shea T, et al. Evaluating the role of prophylaxis in the management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancy. *Eur J Haematol*. 2011; 87: 289-301.
41. Rogers TR, Slavin MA, Donnelly JP. Antifungal prophylaxis during treatment for hematological malignancies: are we there yet? *Br J Haematol* 2011; 153: 681-97.
42. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 243-53.
43. Salavert M. Prophylaxis, pre-emptive or empirical antifungal therapy: which is best in non-lung transplant recipients? *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 Suppl 2: S149-53.
44. Pemán J, Zaragoza R. Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings. *Mycoses* 2010; 53: 424-33.
45. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M. Is the use of antifungal management advisable in critical patients with positive isolation of *Candida* spp. from intraabdominal clinical samples?. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 203-7.
46. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary et al., for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
47. Kaufman DA. Challenging issues in neonatal candidiasis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1769-78.
48. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC et al., for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 38-52.
49. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 1092-7.
50. Hale KA, Shaw PJ, Dalla-Pozza L, MacIntyre CR, Isaacs D, Sorrell TC. Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant. *Br J Haematol* 2010; 149: 263-72.
51. Tragiannidis A, Dokos C, Lehrnbecher T, Groll AH. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic hsc: review of the literature and options for clinical practice. *Drugs* 2012; 72: 685-704.
52. Groll AH, Tragiannidis A. Update on antifungal agents for paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1343-53.
53. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al.; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 345-61.
54. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piáppón M, García-Cabrera E. Invasive fungal infection in critically ill patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 338-43.
55. Cervera C. Candidemia and invasive candidiasis in the adult: clinical forms and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 483-91.
56. Repetto EC, Giacomazzi CG, Castelli F. Hospital-related outbreaks due to rare fungal pathogens: a review of the literature from 1990 to June 2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2897-904.
57. Gurgui M, Sanchez F, March F, Lopez-Contreras J, Martino R, Cotura A, Galvez ML, Roig C, Coll P. Nosocomial outbreak of *Blastoschizomyces capitatus* associated with contaminated milk in a haematological unit. *J Hosp Infect*. 2011; 78: 274-8.
58. Martino R, Salavert M, Parody R, Tomás JF, de la Cámara R, Vázquez L, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 335-41.
59. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1625-34.
60. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005; 45: 1559-68.

61. Herbrecht R, Nivoix Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an adverse effect of *Saccharomyces boulardii* probiotic administration. Clin Infect Dis 2005; 40: 1635-7.
62. Bouza E, Muñoz P. *Saccharomyces cerevisiae*: el final de la inocencia. Rev Esp Quimioter 2004; 17: 227-31.
63. Manoloff ES, Francioli P, Taffe P, Van Melle G, Bille J, Hauser PM. Risk for *Pneumocystis carinii* transmission among patients with pneumonia: a molecular epidemiology study. Emerg Infect Dis 2003; 9: 132-134.
64. Schmoltdt S, Bader L, Huber I, et al. Molecular evidence of *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. Int J Med Microbiol 2007; 297: 64-5.
65. de Boer MG, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Gaasbeek A, et al. An outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients: inter-human transmission or a common environmental source?. Clin Infect Dis 2007; 44: 1143-9.
66. Gianella S, Haeberli L, Joos B, et al. Molecular evidence of interhuman transmission in an outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients. Swiss Med Wkly 2009; 139 (9-10): 5S.
67. Rabodonirina L, Vanhems P, Couray-Targe S, et al. Molecular evidence of interhuman transmission of *Pneumocystis* pneumonia among renal transplant recipients hospitalized with HIV-infected patients. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1766-73.
68. Hocker B, Wendt C, Nahimana A, et al. Molecular evidence of *Pneumocystis* transmission in pediatric transplant unit. Emerg Infect Dis 2005; 11: 330-2.
69. Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, Yazaki H, Kutty G, Ma L, et al. Outbreaks of *Pneumocystis* pneumonia in 2 renal transplant centers linked to a single strain of *Pneumocystis*: implications for transmission and virulence. Clin Infect Dis 2012; 54: 1437-44.
70. Wohl AR, Simon P, Hu YW, et al. The role of person-to-person transmission in an epidemiologic study of *Pneumocystis carinii* pneumonia. AIDS 2002; 16: 1821-5.
71. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004; 53(RR-3):1-36.
72. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 297-317.
73. Gea-Banacloche J, Masur H, Arns da Cunha C, Chiller T, Kirchhoff LV, Shaw P, et al.; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2009; 44: 489-94.
74. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1143-238.
75. de Boer MG. Linking *Pneumocystis* epidemiology, transmission, and virulence. Clin Infect Dis 2012; 54: 1445-7.
76. Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. Infect Dis Clin North Am 2011; 25: 201-25.
77. Partridge-Hinckley K, Liddell GM, Almyroudis NG, Segal BH. Infection control measures to prevent invasive mould diseases in hematopoietic stem cell transplant recipients. Mycopathologia 2009; 168:329-37.