MICOSIS PULMONARES EN NIÑOS. UN ENFOQUE DIAGNÓSTICO

PULMONARY MYCOSIS IN CHILDREN. A DIAGNOSTIC APPROACH

Dr. Víctor M. Carrillo R.

Neumólogo Pediatra. Profesor Adjunto Universidad Autónoma de Chihuahua, México.
Jefe de Consulta Externa del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

ABSTRACT

Pulmonary mycoses are invasive fungal infections that occur more and more frequently. The rising number of patients with immunodeficiencies, HIV infection, hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, as well as the use of immunosuppressive therapies have increased the incidence of this disease. Diagnosis remains a challenge because the most accurate procedure is the isolation of the germ through culture of body fluids which have low sensitivity and a long development time (4-6 weeks). The diagnosis of pulmonary mycoses is based on the presence of risk factors, clinical and/or radiological symptoms suggestive of fungal infection and a positive microbiological test. Due to the fact that pulmonary mycoses are not usually considered in the differential diagnosis in the initial clinical evaluation of diseases and that the studies to establish the diagnosis are complex, they are diagnosed late when they have already become chronic with a high risk of morbidity and mortality.

Keywords: lung, mycosis, children.

RESUMEN

Las micosis pulmonares son infecciones invasivas que se presentan cada vez con mayor frecuencia en la población. El aumento del número de pacientes con inmunodeficiencias, infección por VIH, receptores de trasplante de células hematopoyéticas y órgano sólido, así como el uso de terapias inmunosupresoras ha incrementado la incidencia de esta enfermedad. El diagnóstico continúa siendo un reto debido a que el estándar de oro es el aislamiento del germen mediante cultivo de líquidos corporales los cuales tienen baja sensibilidad y un tiempo de desarrollo prolongado (4-6 semanas). El diagnóstico de las micosis pulmonares se basa en la presencia de factores de riesgo, cuadro clínico y/o radiológico sugestivo de infección fúngica y el estudio microbiológico positivo. Debido a que las micosis pulmonares habitualmente no se consideran dentro del diagnóstico diferencial en la evaluación clínica inicial de las enfermedades, asociado a la complejidad de estudios para establecer el diagnóstico, las micosis pulmonares se diagnostican en forma tardía cuando ya existe enfermedad crónica, con alto riesgo de morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: pulmón, micosis, niños.

INTRODUCCIÓN

Existen más de cien mil especies de hongos en la naturaleza, de los cuales menos de 100 son patógenos en la especie humana. Son organismos eucariotas, aclorófilos y heterótrofos que se reproducen sexual y asexualmente, envueltos por una pared celular compuesta de quitina glucano, manano y otros polisacáridos y forman parte de un único reino: *Fungi*. Morfológicamente se clasifican en 3 grupos: 1) Hongos unicelulares o levaduras como lo son *Candida sp*, *Cryptococcus sp* y *Pneumocystis sp*, 2) Hongos pluricelulares o filamentosos (mohos) como *Mucor sp*, *Aspergillus sp* y *Fusarium sp*, y 3) Hongos dismórficos como *Histoplasma sp*, *Coccidioides sp* y *Blastomyces sp*, estos últimos ingresan al organismo en forma filamentosa y cambian a levadura durante el proceso infeccioso (1).

Correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez
Servicio de Neumología Pediátrica y Cirugía de Tórax
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Av Pacheco S/N, Colonia Avalos, Ciudad Chihuahua
Chihuahua, México. C.P. 31090
Correo electrónico: victormcarrillo2012@gmail.com

Las micosis son enfermedades infecciosas producidas por hongos y pueden afectar cualquier parte del organismo. Se clasifican en micosis superficiales, en las que el hongo involucra estructuras epiteliales de la piel, micosis muco-cutánea (afecta piel y mucosas) y micosis profundas (o sistémica), en las que el hongo avanza hacia órganos y tejidos adyacentes. El término micosis pulmonar se refiere a una micosis profunda en la que el foco primario está a nivel pulmonar (2). Las micosis también se pueden clasificar, de acuerdo al grado de invasión, en infecciones fúngicas no invasivas las cuales colonizan árbol traqueo bronquial, cavidades, bronquiectasias, es decir, sin afección parenquimatosa (ej. Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica y Aspergiloma), y las infecciones fúngicas invasivas las cuales afectan el parénquima pulmonar y otros órganos (1,2). Existe también una clasificación epidemiológica que divide a las micosis en: endémicas y oportunistas. Las micosis endémicas (Coccidioidomicosis, Histoplasmosis y Blastomicosis) afectan a pacientes inmunocompetentes, mientras que las micosis oportunistas (Aspergilosis, Candidiasis, Mucormicosis, Pneumocystosis) afectan a pacientes inmunocompetentes (3).

EPIDEMIOLOGÍA

Las micosis profundas son enfermedades frecuentes en países en vías de desarrollo y en países desarrollados con áreas en las que las circunstancias ambientales facilitan el desarrollo de los hongos. Norte América es la región donde coexisten las tres micosis pulmonares endémicas más comunes en el mundo (Coccidioidomicosis, Histoplasmosis y Blastomicosis). La zona centro-sur de E.U.A es zona endémica para Histoplasmosis y Blastomicosis, mientras que la zona sur-oeste de E.U.A y Norte de México lo es para Coccidioidomicosis. En México la micosis endémica más frecuente es la Histoplasmosis, seguida de la Coccidioidomicosis. En América del Sur predomina la Paracoccidioidomicosis (Brasil, Argentina, Colombia y Ecuador), mientras que la Coccidioidomicosis y la Histoplasmosis son menos frecuentes. En Chile no se han reportado zonas donde existan micosis endémicas. Las micosis oportunistas tienen distribución mundial ya que los gérmenes que las producen son ubicuos y solo se van a manifestar en pacientes con factores de riesgo (3,4).

La incidencia de las micosis profundas se ha modificado en los últimos 30 años debido principalmente al aumento del número de pacientes inmunodeprimidos como consecuencia de la propagación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH),

aumento de la inmunosupresión iatrogénica para el tratamiento de neoplasias malignas y trasplante de órganos sólidos, y por el uso de agentes biológicos como el Factor de Necrosis Tumoral (FNT). Estas condiciones predisponen al incremento de infecciones por gérmenes oportunistas y a un mayor incidencia de complicaciones en enfermedades endémicas (4).

Existen pocos datos respecto a la incidencia de micosis profundas (endémicas y oportunistas) en América Latina, sin embargo, en el Instituto Nacional de Pediatría (México) se evaluó la incidencia de micosis pulmonares en niños durante un periodo de 10 años (1998-2008) reportándose 100 casos de micosis pulmonares de los cuales el 54% correspondía a Aspergillosis Invasiva, 26% a Pneumocystosis, 7% a Histoplasmosis, 6% a Mucormicosis, y el 7% restante se distribuyó entre candidiasis, coccidioidomicosis y Fusarium (5). Otro estudio realizado en la quinta región de Chile entre el 2007 al 2010 encontrando 39 casos de micosis pulmonar (niños y adultos), de los cuales el 54% correspondía a Pneumocystosis, 44% a Aspergillosis y 2% a Cryptococosis (6). Aunque su incidencia no es demasiado alta, en comparación con las enfermedades bacterianas, virales o parasitarias, al igual que éstas, su propagación puede ser facilitada por los viajes internacionales, emigrantes o la adopción de niños, principalmente en los casos de micosis endémicas (Figura 1).

Figura 1. Distribución geográfica de las micosis endémicas.

FISIOPATOLOGÍA - PATOGENIA

Los pulmones son los órganos que principalmente, y casi siempre, están afectados en las micosis profundas; constituyen además el punto de partida para la diseminación a otros órganos en la mayoría de los casos (7). La vía de infección es a través de la inhalación de esporas (excepto en la candidiasis en la cual la infección es a través de diseminación hematológica o a través de accesos vasculares). Tras la barrera anatómica que constituyen el epitelio respiratorio y las defensas mucociliares, los macrófagos alveolares son la primera línea de defensa fagocítica frente a las esporas inhaladas. En un segundo estadio, las diferentes células del sistema inmune de la sangre periférica, en concreto las células dendríticas, los monocitos y los neutrófilos, llegan al sitio de la infección. Todas estas células juegan un papel primordial tanto en la destrucción inicial del hongo como en la activación de las posteriores etapas de la respuesta inmunitaria. Los macrófagos y monocitos tienen una acción esencial en la fagocitación y la muerte de las esporas, impidiendo así su transición a las formas invasivas de las hifas. Los neutrófilos son imprescindibles en la respuesta del huésped frente a aquellas formas del moho que ya han iniciado el proceso de germinación y frente a las hifas (8).

Cuando la inmunidad está intacta, la inhalación de Mohos (hongos filamentosos) es contenida por los macrófagos alveolares por lo que este tipo de gérmenes tiene baja virulencia y en condiciones normales no producen enfermedad en el huésped. La inhalación de hongos dismórficos (aquellos que en la naturaleza están en forma de micelios o hifas, mientras que en el huésped evolucionan a formas levaduriformes) suelen generar una reacción inflamatoria granulomatosa localizada, que en el 90% de los casos se remite espontáneamente y en el 10% de los casos los gérmenes entran en una fase "latente" (8,9). Esta reacción granulomatosa se conoce como "Primo Infección" y habitualmente da manifestaciones clínicas leves o es subclínica.

Figura 2. Fisiopatogenia de las micosis pulmonares.

Cuando la inmunidad está alterada, no existe mecanismos de contención de los gérmenes y su diseminación es inevitable, condicionando la aparición de infecciones fúngicas invasivas. Las alteraciones en la fagocitosis condicionan la aparición de micosis oportunistas (Aspergilosis, Mucormicosis, Cryptococosis), mientras que la disfunción de las células T condiciona la aparición de formas graves o crónicas de micosis endémicas (Histoplasmosis, Coccidioidomicosis y Blastomicosis). Aquellos pacientes que evolucionaron a una forma "latente" tras la primo infección, pueden desarrollar enfermedad aguda o crónica cuando exista una alteración del sistema inmunológico, similar a lo que sucede a los pacientes con tuberculosis (9,10). La candidiasis se puede presentar en ambos tipos de alteración celular, pero principalmente en disfunción de células T (Figura 2).

DIAGNÓSTICO

De acuerdo a la EORTC/MSG ("European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group), el diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas se basa en 3 aspectos fundamentales (11):

1. Presencia de Factores de Riesgo
2. Cuadro Clínico- Radiológico
3. Estudios Microbiológicos.

Factores de Riesgo para Micosis Profundas

La disponibilidad de múltiples opciones de quimioterapia para pacientes con enfermedades malignas junto con el aumento del número de receptores de trasplante de órganos sólidos y de células madre hematopoyéticas han aumentado significativamente el número de pacientes inmunocomprometidos. Esta población se caracteriza por una alta susceptibilidad a infecciones causadas por organismos oportunistas que suelen tener baja virulencia en pacientes no inmunocomprometidos (12). Sin embargo, en las micosis endémicas se pueden presentar en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes siendo en estos últimos formas subclínicas o de intensidad leve, mientras que en los pacientes inmunocomprometidos pueden presentar formas graves o diseminadas (11).

Se debe de considerar la posibilidad de infección fúngica como diagnóstico diferencial en pacientes que presenten ciertas circunstancias como neutropenia severa (< 500 células/mm³ por > 10 días), neoplasias malignas, receptores de trasplante de células hematopoyéticas u órgano sólido, quimioterapia activa, uso prolongado de esteroides sistémicos (prednisona > 0.3 mg/kg/día por > 3 semanas) o la presencia de cualquier otro factor de riesgo que produzca alteración del sistema inmunológico (12,13). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de micosis pulmonares se describen en la Figura 3.

Figura 3. Factores de riesgo.

Cuadro Clínico – Radiológico

Las manifestaciones clínicas en las micosis pulmonares son similares a las presentadas por infecciones virales, bacterianas y parasitarias, las cuales son inespecíficas y por sí solas tienen baja sensibilidad diagnóstica. Vázquez y cols, en un estudio de 100 pacientes con micosis pulmonares, demostraron que el 100% de los pacientes con micosis pulmonar (independientemente de la etiología) presentaban fiebre, tos (productiva), taquipnea y dificultad respiratoria en algún momento de la evolución de la enfermedad, mientras que otros síntomas inespecíficos como: astenia, hiperoxia, cefalea, diaforesis, disnea y hemoptisis se presentaban con una frecuencia del 30-70% de los pacientes (5, 14).

El diagnóstico de micosis pulmonar debe ser considerado en un paciente que persista con síntomas respiratorios a pesar del tratamiento habitual y en presencia de factores de riesgo para infección fúngica, vivir o viajar a zonas endémicas o la participación de otros órganos y sistemas, por ejemplo: alteraciones del SNC como meningitis o crisis convulsivas (Cryptococosis), lesiones mucocutáneas (Candidiasis), Sinusitis (Aspergillosis), lesiones dermatológicas (blastomicosis), lesiones cutáneas granulomatosas y hepatomegalias (Histoplasmosis) y lesiones cráneo-faciales necróticas (corresponde al signo de la "escara negra" en los pacientes con Mucormicosis) (14). La fiebre elevada por tiempo mayor de 72 - 96 horas en neutropénicos severos o con enfermedades hematológicas malignas, con tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y por tiempo prolongado, debe hacer sospechar infección por hongos (15).

Los estudios de imagen también tienen baja especificidad para el diagnóstico de micosis pulmonares. Los hallazgos radiográficos encontrados en la radiografía de tórax son muy variados que van desde consolidación lobar (43%), nódulos múltiples (35%), cavitación (30%), derrame pleural (25%), adenopatías mediastinales (20%), hasta la presencia de masas (<2%). La mayoría de los pacientes presenta dos o más patrones radiográficos al mismo tiempo. Los hallazgos tomográficos también son inespecíficos, encontrándose frecuentemente engrosamiento bronquial y engrosamiento de septos interlobulillares, los cuales también se pueden observar en enfermedades que afectan el drenaje linfático del pulmón, sarcoidosis, trastornos linfoproliferativos y neumonía criptogénica organizada (16). Sin embargo, el hallazgo que se asocia más comúnmente a infección fúngica pulmonar es la presencia de patrón multinodular. El 90% de los pacientes con factores de riesgo y presencia de patrón multinodular en la tomografía de tórax corresponde a micosis pulmonar invasiva (17). Este patrón se caracteriza por la presencia de 1 o más nódulos, > 1 cms de diámetro, de distribución periférica, comúnmente asociados a consolidación y adenopatías mediastinales; la mayoría de los casos corresponde a aspergillosis pulmonar invasiva. El signo del Halo es un nódulo pulmonar rodeado por un patrón en vidrio despulido que corresponde a una zona hemorrágica secundaria a trombosis por angioinvasión fúngica (Figura 4A). Se observa en infección fúngica invasiva secundaria a Aspergillosis y Mucormicosis. El Signo del Halo Inverso (Figura 4B) es la necrosis hemorrágica de un nódulo pulmonar tras la recuperación del estado inmunológico; más comúnmente observada en la Mucormicosis. Las cavitaciones (Figura 4C) son el tercer hallazgo sugestivo de infección fúngica pulmonar, se originan por la necrosis concéntrica de nódulos pulmonares y se observan frecuentemente en Coccidioidomicosis. Mucormicosis y Aspergillosis (también en la tuberculosis). Si bien, las micosis pulmonares pueden originar una gran variedad de patrones tomográficos, el patrón multinodular es el más sugestivo de infección fúngica invasiva (16,17).

Figura 4. Tomografía de tórax: signo del halo.

A. Signo del Halo (flechas).
B. Signo del Halo Inverso (flecha).
C. Nódulos en fase de cavitación.

Estudio Microbiológico

El estudio microbiológico de las micosis pulmonares puede ser directo e indirecto. Los estudios directos son la microscopia y el cultivo, en donde se determina la presencia de un germen específico; estos se pueden hacer de muestras de tejido (estudio histopatológico, Figura 5), lavado broncoalveolar, esputo y líquido de aspiración. Los estudios indirectos consisten en la detección de antígenos o anticuerpos (IgG e IgM).

La presencia microscópica de hifas, esporas o fragmentos de micelios va a hacer el diagnóstico al examen directo, pero es el cultivo el que confirma definitivamente el diagnóstico porque determina el tipo específico de hongo, ya que pueden existir formas celulares muy similares que pueden ser indistinguible en la microscopia (Ej.: *Aspergillus*, *Fusarium* y *Mucor*) (17). La desventaja es que el reporte del cultivo tarda de 3-6 semanas y la sensibilidad es generalmente baja para todas las micosis pulmonares, por lo que se deben implementar otras estrategias diagnósticas (7,18). La utilidad de los estudios microbiológicos indirectos es variable y depende del germen, forma de presentación clínica de la enfermedad y el tipo de muestra recolectada para la determinación del estudio (sangre, orina, esputo, etc.).

Figura 5. Corte histológico de pulmón teñido con Hematoxilina-eosina.

Hifas septadas, con ramificaciones en ángulo de 90°, compatible con *Mucor sp*

De los estudios microbiológicos para el diagnóstico de la Histoplasmosis la determinación de Antígeno Sérico/urinario mediante ELISA tiene una sensibilidad > 90% en pacientes inmunocomprometidos, mientras que el cultivo y estudio histopatológico tienen una sensibilidad del 70%, los estudios serológicos tienen poca utilidad diagnóstica en la histoplasmosis (19). En la Coccidioidomicosis el estudio serológico tiene alta sensibilidad diagnóstica (> 82%) cuando se determina IgG por inmunodifusión con valores >1:64, sin embargo, existe un periodo de ventana de alrededor de 4 semanas para alcanzar el valor mencionado por lo que la serología es útil para el diagnóstico solo de las formas cónicas de la enfermedad. La determinación de antígeno específico mediante ELISA tiene una sensibilidad 71% y especificidad del 98%, mientras que la sensibilidad de los cultivos y estudio histopatológico tienen baja sensibilidad (<64%). El estudio de elección para diagnóstico de

Blastomicosis es la determinación de antígeno urinario, con una sensibilidad del 93%, el estudio histopatológico también tiene alta sensibilidad (90%) pero no es factible en la mayoría de los casos, mientras que el cultivo tiene baja sensibilidad (60%) y el estudio serológico no tiene utilidad diagnóstica (19,20).

El hemocultivo, aun a pesar de la escasa sensibilidad global (~50%), sigue siendo la mejor técnica para el diagnóstico microbiológico de las fungemias (principalmente de la Candidiasis), sin embargo, el lavado broncoalveolar es la técnica de elección para el diagnóstico de las micosis invasoras oportunistas por hongos filamentosos del tracto respiratorio inferior (principalmente *Aspergillus fumigatus*) en los enfermos inmunodeprimidos, con un valor predictivo positivo ≥80%. El cultivo del lavado broncoalveolar tiene baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad fúngica invasora, ya que los gérmenes oportunistas son patógenos comensales en individuos sanos.

El estudio microbiológico indirecto del lavado broncoalveolar es el que tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de micosis oportunistas, principalmente la detección de antígenos y ácidos nucleicos (20). La determinación de antígeno galactomano en lavado broncoalveolar (>0.86) tiene una sensibilidad del 86% y especificidad de 100% para el diagnóstico de Aspergilosis invasora. La infección pulmonar por *Candida sp.* forma parte de la entidad clínica denominada candidiasis invasiva, que implica afectación multisistémica por *Candida sp.* No existe una forma aislada de Candidiasis pulmonar (invasiva). La determinación de (1-3)-β-D-glucano con valor > 2.119 pg/ml en lavado broncoalveolar es altamente sugestivo de candidiasis invasiva, pero es la determinación de PCR la que tiene mayor valor diagnóstico con una sensibilidad 95% y especificidad 100% (21). La detección del antígeno capsular de *Cryptococcus* (en muestras de sangre, LCR y secreciones corporales) es uno de los métodos alternativos al cultivo que ha demostrado una mayor utilidad diagnóstica en el campo de las enfermedades infecciosas. Títulos > 1:8 indican enfermedad activa con una sensibilidad del 100% en LCR y 95% en sangre y secreciones corporales (22). La determinación de (1-3)-β-D-glucano en lavado broncoalveolar para Mucormicosis es de baja sensibilidad, al igual que el cultivo, por lo que el estudio ideal para el diagnóstico de Mucormicosis es la determinación de PCR en lavado broncoalveolar con una sensibilidad y especificidad del 95% (23). *Pneumocystis jirovecii*, no crece en los cultivos convencionales, por lo que el diagnóstico se ha basado en la microscopia; recientemente se ha desarrollado análisis de PCR (cuantitativa en tiempo real) en lavado broncoalveolar que ha permitido distinguir entre colonización de la infección. En pacientes VIH (+), la sensibilidad y especificidad de estas pruebas superan el 95%. En enfermos VIH (-), la sensibilidad es inferior, con valores predictivos positivos del 50% y negativo del 98% (11,13,24).

De acuerdo a los criterios de la EORTC/MSG, existen tres posibilidades diagnósticas de infección fúngica invasiva:

- 1.- Diagnóstico Posible. Cuando existen factores de riesgo para infección fúngica invasiva asociada a cuadro clínico y radiológico sugestivo de infección fúngica.
- 2.- Diagnóstico Probable. Cuando están presentes factores de riesgo, cuadro clínico y radiológico sugestivo y la presencia de estudios microbiológicos indirectos positivos

para infección fúngica invasiva.

3.- Diagnóstico Probado. Cuando existe evidencia microbiológica directa, es decir, estudio histopatológico y cultivos positivos para hongos.

TRATAMIENTO

No es un objetivo de este artículo revisar el tratamiento de las micosis pulmonares, sin embargo, es importante mencionar que el tratamiento de las micosis pulmonares se basa en tres pilares fundamentales para el éxito terapéutico: 1) Antibioticoterapia, 2) Quirúrgico (debridación) y 3) Control de la enfermedad de base.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de micosis sistémicas continúa siendo un desafío debido a la baja especificidad de las manifestaciones clínicas y radiográficas, y la menor sensibilidad de métodos de cultivo y estudios microscópicos convencionales, esto junto a la dificultad para recopilar muestras para cultivo o histología, especialmente pacientes neutropénicos y trombocitopénicos, lo que representa nuevas limitaciones en el diagnóstico de las micosis sistémicas. El retraso en el diagnóstico de las micosis sistémicas (en general), de debe a que no se consideran como parte del diagnóstico diferencial al inicio de la evaluación clínica, por lo que en la presencia de una evolución clínica no favorable asociada a factores de riesgo que condicionen alteración del estado inmunológico del paciente se debe de iniciar una evaluación clínica, radiológica y microbiológica que tenga como objetivo demostrar la presencia de infección de origen fúngico.

El autor declara no presentar conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Arenas R. Taxonomía y Clasificación. Micología Médica Ilustrada. McGraw-Hill Education, 5a Edición, México, 2014, pag 37-42.
- Fleta J. Micosis Profundas. Med Integr 2001;38:348-54.
- Fleta J, Bueno M. Enfermedades importadas. Bol Pediatr Arag Rioj Sor 1999; 29: 56-57.
- Hsu LY, Ng ES, Koh LP. Common and Emerging Fungal Pulmonary Infections. Infect Dis Clin N Am 2010; 24(3):557-577.
- Vazquez O, Campos T, Ovando J. Micosis en Vías Respiratorias en Niños. Rev Enfer Infec Pediatr 2011;24 (95): 1-3.
- Cruz R, Vieille P, Fuentes D, Ponce E, Pionelli E. Micosis Pulmonares en Pacientes de la Quinta Region. Periodo 2007-2010. Rev Med Chile 2012; 140: 595-601.
- Kappe, R. Fungal pulmonary infections. Curr Opin Infect 1997;10:123-7.
- García-Vidal C, Carratala J. Patogenia de la infección fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(3):151-158.
- Clemons KV, Stevens DA. Overview of host defense mechanisms in systemic mycoses and the basis for immunotherapy. Semin Respir Infect. 2001;16: 60-6.
- Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. Acta Biochimica Polonica. 2009;56:211-24.
- De Pauw b, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008; 46(12): 1813-1821.
- Bassetti M, Righi E. Overview of Fungal Infections. The Italian Experience. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:796-806.
- Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J y cols. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(1):39e1-39e15.
- Gassiot Nuño C, Pino Alfonso PP, Rodríguez Vázquez JC, Ramos Gómez MM, Páez Prats I, Gundián González J. A propósito de las micosis pulmonares. Acta Medica 2000;9(1-2):59-66.
- Crawford SW. Aspergillosis in the ICU: the glass half empty? Intensive Care Med 1996;22:1291-3.
- Tamai K, Koyama T, Kondo T, Takaori A, Mizumoto C, Manabe T, Togashi K. High-resolution Computed Tomography Findings of Diffuse Pulmonary Involvement by Mycosis Fungoides. J Thorac Imaging 2007;22(4):366-368.
- Loren Ketai. Imaging Infection. Clin Chest Med 2015;36(2):197-217
- Walsh TJ. Recent progress and current problems in treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. Clin North Am 1996;90(2):365-400.
- Wheat LJ. Approach to the diagnosis of endemic mycoses. Clin Chest Med 2009; 30(2):379-89.
- Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, et al; AsPICU Study Investigators. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(1):56-64.
- Odabasi Z, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, McGinnis MR, Ostrosky- Zeichner L. Differences in beta-glucan levels in culture supernatants of a variety of fungi. Med Mycol. 2006;44:267-72.
- Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA, Henderson H, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27:937- 43.
- Khot PD, Fredricks DN. PCR-based diagnosis of human fungal infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7:1201-21.
- Huggett JF, Taylor MS, Kocjan G, Evans HE, Morris-Jones S, Gant V, et al. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection of *Pneumocystis jirovecii* DNA in bronchoalveolar lavage fluid of HIV-infected patients. Thorax. 2008;63:154-9.