

¹Luis Javier Méndez-Tovar, ²Patricia Manzano-Gayosso,
³Christian Cumplido-Urbe, ²Francisca Hernández-Hernández,
⁴Jesús Ramos-Hernández, ²Rubén López-Martínez

¹Laboratorio de Investigación Médica
en Dermatología y Micología, Hospital de Especialidades

²Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

³Servicio de Patología Clínica, Hospital de Cardiología

⁴Laboratorio Central, Hospital de Especialidades

Autores 1, 3 y 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Micosis invasivas en pacientes inmunodeprimidos con fiebre de origen desconocido

Comunicación con:

Luis Javier Méndez-Tovar

Tel: (55) 5627 6900, extensión 21480

Correo electrónico: ljmt@servidor.unam.mx

Resumen

Introducción: las infecciones micóticas invasivas son frecuentes en pacientes con inmunodepresión severa, en quienes la fiebre de origen desconocido es un dato clínico constante. El objetivo de esta investigación fue conocer la frecuencia de las micosis invasivas asociadas con fiebre de origen desconocido, en pacientes de un hospital de especialidades.

Métodos: a 34 pacientes con fiebre de origen desconocido, se les realizaron estudios inmunológicos y microbiológicos para candidosis, criptococosis, aspergilosis y neumocistosis.

Resultados: de 34 pacientes, 12 (35 %) presentaron micosis (seis candidosis, cuatro aspergilosis y dos criptococosis). Los agentes más frecuentes fueron *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Cryptococcus sp.* Los pacientes con candidosis fueron diagnosticados únicamente por estudios microbiológicos, aquellos con aspergilosis por pruebas inmunológicas y microbiológicas y los pacientes con criptococosis solo por estudios inmunológicos.

Conclusiones: se demuestra la importancia de buscar micosis en pacientes inmunodeprimidos con fiebre de origen desconocido, tanto por pruebas inmunológicas como microbiológicas.

Palabras clave

micosis
fiebre de origen desconocido
inmunosupresión

Summary

Background: fungal invasive infections are frequent in patients with immunosuppression. A common clinical feature is the presence of fever of unknown origin (FUO) in any of its several presentations. The aim of this study was to know the frequency of FUO associated to invasive mycosis in hospitalized patients.

Methods: samples from 34 patients were studied by immunological and microbiological procedures in order to investigate candidiasis, cryptococcosis, aspergillosis and *Pneumocystis* infection.

Results: fungal infection diagnosis was established in 12 (35 %) from 34 patients who full criterion. The fungal species isolated were *Candida albicans* (six), *Aspergillus fumigatus* (four) and *Cryptococcus sp.* (two). All candidiasis cases were diagnosed only by microbiological studies, aspergillosis by immunological and microbiological studies, and cryptococcosis only by immunological studies.

Conclusions: we concluded that is important the searching of mycosis in immunocompromised patients with fever of unknown origin by microbiological and immunological procedures.

Key words

mycoses
fever of unknown origin
immunosuppression

Las micosis oportunistas invasivas son infecciones causadas por hongos de bajo poder patógeno capaces de diseminarse por vía hematógena a diversos órganos, con lo que causan trastornos severos e incluso la muerte. Estas infecciones fundamentalmente se presentan en hospederos con alteración de uno o varios de sus mecanismos de defensa. En las últimas dos décadas, estas infecciones se han incrementado notablemente. Entre 1979 y el año 2000, las micosis oportunistas se incrementaron 207 % en Estados Unidos, lo

que concuerda con los resultados de un estudio realizado entre 1995 y 2002, en el que se identificó 9.5 % de infecciones por hongos en 24 179 infecciones nosocomiales estudiadas.¹ También se ha observado que el espectro etiológico ha cambiado.²⁻⁴

Los principales factores predisponentes para las infecciones fúngicas son los trasplantes de órganos sólidos como los riñones e hígado,⁵ los padecimientos oncológicos,⁶ los tratamientos inmunodepresores,⁷ la diabetes mellitus des-

compensada⁸ y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/sida).⁹

Los géneros de hongos implicados con mayor frecuencia son *Candida*¹⁰ y *Aspergillus*,⁵ pero *Cryptococcus*,^{11,12} *Mucor*⁸ y *Pneumocystis*¹³ han aumentado su incidencia en los últimos años. En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, las principales micosis sistémicas registradas de 1996 a 2006 fueron: 26 % de candidosis, 38.2 % de mucormicosis, 25.7 % de criptococosis y 23.5 % de aspergilosis.¹⁴ La importancia de estas infecciones queda demostrada por la elevada morbilidad que causan en algunos grupos, como el de los pacientes trasplantados, en quienes *Aspergillus* sp. ocasiona casi 37 % de las infecciones micóticas y 43 % de las muertes.⁹

Un dato clínico frecuente en los pacientes inmunodeprimidos es la fiebre de origen desconocido.¹⁵ Durack y sus colaboradores clasificaron la fiebre de origen desconocido en clásica, nosocomial, neutropénica y la asociada con VIH.¹⁶

- **Clásica.** Aparición de picos febriles (≥ 38.3 °C) en diversas ocasiones durante tres semanas, sin foco infeccioso, a pesar del estudio adecuado en tres visitas a la consulta externa o en tres días de hospitalización.
- **Nosocomial.** Temperatura ≥ 38.3 °C comprobada en diversas ocasiones en un paciente hospitalizado y sometido a cuidados intensivos, con ausencia de infección o incubación de ella al ingreso. Ausencia de un diagnóstico después de tres días de estudio, incluyendo dos días de incubación de cultivos microbiológicos.
- **Neutropénica.** Los pacientes presentan fiebre ≥ 38.3 °C en diversas ocasiones; menos de 500 neutrófilos/mm³ en sangre periférica, o con valores superiores pero con tendencia a disminuir por debajo de 500 células en uno o dos días; ausencia de diagnóstico —a pesar de estudio adecuado durante tres días—, que incluye cultivos negativos de dos días de incubación.
- **Asociada con VIH.** Se presenta en pacientes con diagnóstico confirmado como portador de VIH, picos febriles ≥ 38.3 °C en diversas ocasiones durante tres semanas en pacientes hospitalizados y cuatro semanas en externos, y ausencia de diagnóstico —a pesar de estudio adecuado durante tres días—, que incluye cultivos negativos de dos días de incubación.

En el Hospital de Especialidades, los pacientes generalmente presentan una o varias patologías crónicas o graves, lo que condiciona en ellos diversos grados de inmunosupresión. Estos pacientes pueden presentar fiebre de origen desconocido antes o durante su hospitalización, y es probable que en ellos las infecciones fúngicas oportunistas tengan un papel importante como causa de enfermedad o de muerte.

Los objetivos de esta investigación consistieron en determinar, mediante estudios microbiológicos y pruebas in-

munológicas, la frecuencia de aspergilosis, candidosis, criptococosis y neumocistosis, en pacientes con fiebre de origen desconocido; así como evaluar, comparativamente, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas inmunológicas y microbiológicas para esas micosis.

Métodos

De octubre de 2009 a marzo de 2010 se estudiaron todos los pacientes adultos hospitalizados en los servicios de hematología, infectología, unidad de trasplantes, medicina interna y reumatología del Hospital de Especialidades, que presentaban fiebre de origen desconocido y que cursaban con enfermedad o tratamiento inmunodepresor. Se excluyeron los pacientes que no cumplían con los criterios de Durack y Street relativos a fiebre de origen desconocido.¹⁶

De acuerdo con el cuadro clínico de cada paciente, se solicitó suero y una o varias de las muestras siguientes: líquido de lavado bronquioalveolar, orina, aspirado de médula ósea, líquido cefalorraquídeo u otro de interés.

Con excepción del suero, a todas las muestras se les practicó examen directo con KOH (15 %); tinciones de Gram, Ziehl-Neelsen y Giemsa; así como cultivo en agar dextrosa Sabouraud, con y sin antibióticos (cloranfenicol y cicloheximida). Además, para el líquido cefalorraquídeo se hizo un examen microscópico contrastado con tinta china. De acuerdo con las indicaciones médicas, los cultivos de las muestras de sangre fueron procesados en la sección de bacteriología.

La identificación de los aislados de hongos filamentosos se realizó por estudio morfológico macro y microscópico. Para la identificación de las levaduras se realizaron estudios fisiológicos, como inducción de la filamentación en suero (dos horas a 37 °C), prueba de ureasa, formación de clamidoconidios en agar harina de maíz y asimilación de carbohidratos con el sistema Api®-20 C AUX (BioMérieux, Francia).

Estudios microbiológicos

Los criterios para considerar positivos los estudios microbiológicos de cada una de las micosis investigadas fueron los siguientes:

- **Candidosis:** abundantes levaduras, hifas o pseudohifas en exámenes directos o frotis y cultivos positivos de especímenes provenientes de sitios habitualmente estériles.
- **Aspergilosis:** hifas hialinas dicotomizadas y septadas en exámenes directos y con cultivos positivos de los especímenes estudiados.
- **Criptococosis:** levaduras capsuladas en exámenes directos contrastados con tinta china, además de cultivos positivos en agar dextrosa Sabouraud y prueba de ureasa positiva.

- *Neumocistosis*: ascas redondas de 5 a 8 µm de diámetro, en frotis de líquido de lavado bronquioalveolar teñido con Giemsa.

Estudios inmunológicos

- *Aspergilosis*. Se realizó ELISA en el suero para la detección de galactomananos que se producen por degradación de la pared de *Aspergillus*; este antígeno se une al anticuerpo EBA-2 monoclonal de rata ligado a la

peroxidasa. La liberación de galactomananos solo ocurre en la aspergilosis invasiva y la prueba es negativa ante infección superficial.

- *Candidosis*. La detección de antígenos de *Candida* (β1-5 oligomanósidos) con el anticuerpo monoclonal de rata EBCA-1 unido a partículas de látex, se llevó a cabo en el suero con la técnica de inmunoaglutinación.
- *Criptocosis*. En el líquido cefalorraquídeo, el líquido de lavado bronquioalveolar, la orina y el suero, se buscó el antígeno capsular glucoronoxilomanano, compo-

Cuadro I Características de los pacientes con fiebre de origen desconocido y resultados de los aislamientos microbiológicos

Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Tipo de FOD	Tipo de muestra	Agente aislado
27	Femenino	Postransplante renal	Clásica	LLBA LLBA Orina	<i>Candida tropicalis</i> <i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i>
54	Masculino	Diabetes mellitus 2 IRCT	Clásica	Tejido Exudado	<i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus flavus</i>
59	Masculino	Diabetes mellitus 2 Hipertensión arterial sistémica IRCT Leucopenia	Neutropénica	Exudado nasal	<i>Aspergillus fumigatus</i>
77	Femenino	Diabetes mellitus 2 Colecistitis crónica	Nosocomial	LLBA LLBA	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>
62	Femenino	Insuficiencia respiratoria Diabetes mellitus 2	Clásica	LLBA	<i>Candida tropicalis</i>
26	Femenino	Lupus eritematoso sistémico	Clásica	LLBA	<i>Candida albicans</i>
38	Masculino	Anemia aplásica	Neutropénica	LLBA	<i>Candida albicans</i>
57	Femenino	Hipertensión arterial sistémica Diabetes mellitus 2	Clásica	LLBA	<i>Candida albicans</i>
50	Femenino	Hipertensión arterial sistémica Diabetes mellitus 2	Nosocomial	Producto de aseo quirúrgico	<i>Stephanoascus ciferrii</i>
51	Femenino	Hipertensión arterial sistémica Diabetes mellitus 2 Enfisema pulmonar	Clásica	LLBA	<i>Aspergillus fumigatus</i>
42	Masculino	Virus de la inmunodeficiencia humana	VIH	LCR LLBA Orina	Negativo
19	Masculino	Virus de la inmunodeficiencia humana	VIH	LLBA	Negativo

FOD = fiebre de origen desconocido, LLBA = líquido de lavado bronquioalveolar, LCR = líquido cefalorraquídeo

nente de la cápsula de *Cryptococcus spp.* que se une al anticuerpo antiGXM por aglutinación de partículas de látex.

- *Neumocistosis.* Con el líquido de lavado bronquioalveolar se realizó la prueba de inmunofluorescencia directa, que utiliza un anticuerpo monoclonal murino marcado con isotiocianato de fluoresceína contra los antígenos de las formas quísticas de *Pneumocystis jirovecii*.

Todas las pruebas inmunológicas fueron realizadas por duplicado; los sistemas para detección de candidosis, criptococosis y aspergilosis tienen un control positivo y uno negativo. La inmunofluorescencia para la detección de *Pneumocystis jirovecii* no se comercializa con controles; para esta investigación, el sistema fue ensayado con una muestra proveniente de un paciente del Hospital Infantil “Federico Gómez”, que fue positiva con la técnica de PCR anidada para *Pneumocystis jirovecii* y por inmunofluorescencia, por lo que los resultados son confiables.

Análisis estadístico

Los resultados fueron tabulados y se obtuvieron los promedios y porcentajes. Con *t* de Student no pareada se correlacionó la presencia de micosis invasiva con los siguientes factores de oportunidad: edad y grados de linfopenia y neutropenia.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de las pruebas inmunológicas se determinaron por el teorema de Bayes, con el que se compararon los resultados de los estudios inmunológicos y microbiológicos con el diagnóstico clínico.

Resultados

En el periodo estudiado, 34 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión: 17 hombres y 17 mujeres; el rango de edad fue de 18 a 77 años, con un promedio de 40.5 años. La fiebre de origen desconocido fue clásica en 53 %, neutropénica en 38 %, nosocomial en 6 % y asociada con VIH en 3 %.

Se analizaron 104 muestras, a partir de las cuales se realizaron 70 cultivos; 14 fueron positivos (nueve de líquido de lavado bronquioalveolar, cuatro de tejidos y uno de orina). Las especies identificadas fueron *Aspergillus fumigatus* en cuatro, *Aspergillus flavus* en dos, *Candida albicans* en cinco, *Candida tropicalis* en uno, *Candida guilliermondii* en uno y *Stephanoascus ciferrii* en uno. Solo de un paciente se obtuvo triple aislamiento levaduriforme: *Candida tropicalis* y *Candida albicans* del líquido de lavado bronquioalveolar y *Candida glabrata* de orina (cuadro I).

En 18 pacientes se demostró etiología infecciosa y en 12 de estos (35.29 %) se diagnosticó una micosis: candidosis

en seis, aspergilosis en cuatro y criptococosis en dos. Hubo seis pacientes con fiebre de origen desconocido causada por bacterias como único agente. De los seis pacientes con candidosis, cuatro fueron dados de alta después de la respuesta satisfactoria al tratamiento con fluconazol, uno tuvo que regresar a debridación quirúrgica y uno permaneció casi un mes en hospitalización por evolución no satisfactoria. Un paciente con aspergilosis quien sufría enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes mellitus tipo 2, falleció a consecuencia de la micosis, la cual fue demostrada por estudio histopatológico durante la autopsia. Es importante señalar que los hemocultivos fueron negativos en todos los pacientes, aun cuando en algunos se tomaron hasta tres muestras durante los picos febriles.

La sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos fueron variables, por ejemplo: para identificar *Candida*, la inmunoaglutinación tuvo una sensibilidad de 0 %, una especificidad de 95.4 %, un valor predictivo positivo de 0 % y un valor predictivo negativo de 77.8 %; y para *Cryptococcus*, 100, 96.9, 66.7 y 100 %, respectivamente. Por otra parte, para *Aspergillus* el ELISA tuvo 75, 100, 100 y 96.3 %, respectivamente. En los pacientes con candidosis, el estudio microbiológico fue más sensible que el inmunológico, mientras que la criptococosis se diagnosticó únicamente por pruebas inmunológicas. Si bien ambos estudios fueron positivos en los pacientes con aspergilosis, la rapidez del diagnóstico inmunológico permitió prescribir tratamiento unas horas después de haber procesado la muestra.

Todos los especímenes fueron negativos para *Pneumocystis jirovecii*, por tinción e inmunofluorescencia.

Mediante *t* de Student no pareada se analizó la correlación entre la edad, el grado de linfopenia y el grado de neutropenia con el desarrollo de micosis invasiva. El valor de *p* para edad/micosis invasiva fue de 0.09; para linfopenia/micosis invasiva, de 0.31; y para neutropenia/micosis invasiva, de 0.98. No se encontró correlación entre los parámetros estudiados.

Discusión

La fiebre de origen desconocido es una condición frecuente en pacientes con diversos factores de inmunosupresión. En casuísticas de Estados Unidos se calcula en promedio que 30 % de los casos de fiebre de origen desconocido tiene una etiología infecciosa, 30 % está asociado con cáncer y el resto es idiopático o neurológico.¹⁷ Los principales agentes infecciosos han sido *Mycobacterium sp.* y no se ha realizado la búsqueda de agentes fúngicos.¹⁸ En el presente estudio, 18 pacientes tuvieron fiebre de origen desconocido de etiología infecciosa: predominaron los agentes micóticos, ya fuera como agentes únicos (en siete pacientes) o asociados con bacterias grampositivas o gramnegativas (cinco pacientes).

Viscoli¹⁹ estableció una clara relación entre la disminución de los neutrófilos y la infección en 52 % de los pacientes neutropénicos que analizó. En nuestro estudio no se identificó esa correlación, probablemente por los pocos pacientes neutropénicos analizados (ocho) o por el tipo de población seleccionada.

En la literatura especializada no se encontraron datos relacionados con los agentes micóticos asociados con fiebre de origen desconocido, ya que la mayoría de las investigaciones se enfoca a los agentes infecciosos bacterianos.^{20,21} En el presente análisis, el agente micótico más frecuente fue *Candida* sp. y a su vez fue el género más común causante de micosis oportunistas, aislado en 8 a 10 % de los hemocultivos y el causante de 29 a 40 % de las muertes.²²

Es importante señalar que el diagnóstico de candidosis se estableció conforme los resultados de los estudios microbiológicos (frotis, cultivo y pruebas fisiológicas) y no fue de utilidad la prueba inmunológica (Pastorex® *Candida*), aun cuando la casa que la comercializa menciona una especificidad de 99.7 % y una sensibilidad de 32 %. El resultado fue similar al obtenido por Gutiérrez y sus colaboradores,²³ por lo que consideramos que el equipo Pastorex® *Candida* no es adecuado como método diagnóstico. Actualmente se dispone de otra prueba basada en la técnica de ELISA para la determinación de candidosis invasiva, que, de acuerdo con publicaciones recientes, tiene mayor sensibilidad y especificidad.^{24,25}

Han sido publicados diversos casos de infección causados por las formas teleomórficas de algunas especies de *Candida*, uno de ellos relativo a un paciente con otitis media por *Stephanoascus ciferrii* (forma sexual de *Candida ciferrii*), con mala respuesta terapéutica.²⁶ En el presente estudio se identificó un aislado de *Stephanoascus ciferrii* a partir del líquido del lavado quirúrgico de un paciente con diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, que presentaba úlceras cutáneas que no cicatrizaban. Si tomamos en cuenta los casos registrados, *Stephanoascus ciferrii* podría ser considerada como una especie emergente que causa infección fúngica.

Los dos pacientes en los que se diagnosticó criptococosis meníngea (atendidos en la unidad de cuidados intensivos) fueron positivos únicamente por pruebas inmunológicas; en ambos se realizó cultivo seriado a partir del líquido del lavado bronquioalveolar y del líquido cefalorraquídeo, con resultados negativos. Los dos recibieron tratamiento antimicótico conforme a los resultados de las pruebas de aglutinación de látex del líquido cefalorraquídeo, con lo que mejoraron y fueron dados de alta. La limitante de este método diagnóstico estriba que no diferencia la especie de *Cryptococcus* involucrada, ya que las pruebas son positivas para *neoformans* y *gattii*. Debido a que ambos pacientes tenían sida, se consideró la posibilidad de que el agente causal fuera *Cryptococcus neoformans*, ya que es la más frecuente en ese tipo de enfermos.²⁷ La casa fabricante de los reactivos para la prueba in-

munológica estima su sensibilidad en 92 % y su especificidad de 98 %, valores similares a los obtenidos en nuestro estudio.

La aspergilosis representó 33 % de las infecciones micóticas, por encima del promedio de las micosis invasivas reportadas en otras casuísticas.^{5,7} Durante los meses en que se llevó a cabo el estudio, en las calles aledañas al Hospital de Especialidades se realizaron obras de construcción y pavimentación; el número de partículas y aerosoles que se desprendieron probablemente influyeron en la aparición de esta infección.^{28,29}

El hecho de que todos los hemocultivos fueran negativos puede deberse a la baja sensibilidad que tiene este método para las micosis.²² Algunos pacientes recibieron previamente antimicóticos para tratamiento de candidosis bucal o como profilaxis, por periodos y medicamentos variables; probablemente esto explique parcialmente los resultados.

Se concluye que en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en uno de cada tres pacientes inmunodeprimidos, las infecciones fúngicas son la causa de la fiebre de origen desconocido. Este síndrome frecuentemente es ignorado o el médico no lo asocia con las infecciones micóticas. Por otro lado, se carece de pruebas altamente sensibles y específicas para establecer el diagnóstico preciso. Las levaduras del género *Candida* siguen siendo los principales agentes etiológicos de las infecciones invasivas en los pacientes inmunodeprimidos.

Si bien solo en dos pacientes se diagnosticó criptococosis, quedó demostrada la importancia de utilizar las pruebas inmunológicas, las cuales favorecen el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno. Ninguno de los dos pacientes tenía antecedentes de micosis en el sistema nervioso central, ni recibía tratamiento profiláctico antifúngico que explicara la negatividad del cultivo y del examen directo en las tres ocasiones en que se realizaron. El tratamiento con antimicóticos, basado en los resultados inmunológicos, favoreció la curación en ambos pacientes.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio en México que reporta la asociación de las micosis oportunistas con la fiebre de origen desconocido en pacientes inmunodeprimidos. Resaltamos la necesidad de realizar estudios microbiológicos e inmunológicos para la detección temprana de las infecciones micóticas. Es indispensable continuar con este tipo de investigaciones e incluir a todos los pacientes potencialmente susceptibles, por lo que es recomendable que los laboratorios de las unidades médicas de alta especialidad cuenten con los recursos necesarios para hacer el diagnóstico micológico integral.

Agradecimientos

A Bio-Rad (México), por la donación de los equipos para las pruebas inmunológicas realizadas en este estudio.

Referencias

1. Lockhart SR, Diekema DJ, Pfaller MA. The epidemiology of fungal infections. En: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores. *Clinical mycology*. United Kingdom: Elsevier; 2009. p. 1-14.
2. Baer SL, Pappas PG. Hematogenously disseminated fungal infections. En: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores. *Clinical mycology*. United Kingdom: Elsevier; 2009. p. 609-622.
3. López-Martínez R. Introducción. Importancia actual de la micología médica en México. *Gac Med Mex* 2008;144(2):121-122.
4. Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):S487-S491.
5. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Pourfarziani V, Nemati E, Nafar M, Pour-Reza-Gholi F, et al. Invasive fungal infections following renal transplantation: a review of 2410 recipients. *Ann Transplant* 2008;13(4):55-58.
6. García-Ruiz JC. Micosis en los pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:13-16.
7. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 1):S3-14.
8. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(3):617-638vii.
9. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34(8):1098-1107.
10. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-163.
11. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1692-1696. Epub 2001 Oct 12.
12. Bava AJ, Robles AM, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M. Estudio de algunos aspectos epidemiológicos de 253 casos de criptococosis. *Rev Iberoam Micol* 1997;14: 111-114.
13. Wissmann G, Morilla R, Friaiza V, Calderón E, Varela JM. El ser humano como reservorio de *Pneumocystis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(1):38-43.
14. Méndez-Tovar LJ, Ramos-Hernández JM, Manzano-Gayosso P, García-González A, Hernández-Hernández F, Bazán-Mora E, et al. Micosis sistémicas: experiencia de once años en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, México. *Rev Mex Micol* 2007;25:15-19.
15. Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(4):1189-1211.
16. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
17. Knocakaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992;152(1):51-55.
18. deKleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer J; The Netherlands FUIO Study Group. A prospective multicenter study of 167 patients with FUIO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine (Baltimore)* 1997;76(6):392-400.
19. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1071-1079.
20. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011;7(1):5-10.
21. Cagatay AA, Tufan F, Hindilerden F, Aydin S, Elcioglu OC, Karadeniz A, et al. The causes of acute fever requiring hospitalization in geriatric patients: comparison of infectious and noninfectious etiology. *J Aging Res* 2010;2010: doi:10.40612010/380892.
22. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-163.
23. Gutiérrez J, Maroto C, Piédrola G, Martín E, Pérez JA. Circulating *Candida* antigens and antibodies: useful markers of candidemia. *J Clin Microbiol* 1993;31(9):2550-2552.
24. Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, Klingspor L, Grandjean M, Bonnin A, et al. Contribution of the *Platelia Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4551-4558.
25. Ellis M, Al-Ramadi B, Bernsen R, Kristensen J, Alizadeh H, Hedstrom U. Prospective evaluation of mannan and anti-mannan antibodies for diagnosis of invasive *Candida* infections in patients with neutropenic fever. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 5):606-615.
26. Soki H, Nagase Y, Yamazaki K, Oda T, Kikuchi K. Isolation of the yeast-like fungus *Stephanoascus ciferrii* by culturing the aural discharge of a patient with intractable otitis media. Case report. *Kansenshogaku Zasshi* 2010;84(2):210-212.
27. Kronstad JW, Attarian R, Cadieux B, Choi J, D'Souza CH, Griffiths EJ. Expanding fungal pathogenesis: *Cryptococcus* breaks out of the opportunistic box. *Nature Rev Microbiol* 2011;9(3):193-203.
28. Cooper EE, O'Reilly MA, Guest DI, Dharmage SC. Influence of building construction work on *Aspergillus* infection in a hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(7):472-476.
29. Raviv Y, Kramer MR, Amital A, Rubinovitch B, Bishara J, Shitrit D. Outbreak of aspergillosis infections among lung transplant recipients. *Transpl Int* 2007;20(2):135-140.