

Aspergilosis resistente a azoles: un nuevo reto diagnóstico y terapéutico en pediatría. Serie de casos

Azole-resistant aspergillosis: a new diagnostic and therapeutic challenge in pediatrics. Case series

Anna Creus-Costa,^{*,‡} María Pinyol-Sarrias,^{*,‡} Diego Lozano-Durán,[§] Elena María Rincón-López,^{¶,||} María Luisa Navarro,^{¶,||} Jesús Guinea,^{**} Begoña Carazo-Gallego,[§] Pere Soler-Palacín,^{*,‡} Natalia Mendoza-Palomar,^{*,‡} María Teresa Martín-Gómez^{‡,‡‡}

* Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Servicio de Pediatría, Vall d'Hebron Barcelona, Hospital Campus. Barcelona, Catalunya, España.

‡ Vall d'Hebron Institut de Recerca. Barcelona, Catalunya, España.

§ Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría Hospitalaria. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga, España.

¶ Sección Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

|| Área de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Centro de Investigación Biomédica en Red del Instituto de Salud Carlos III (CIBERINFEC). Madrid, España.

** Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

‡‡ Servicio de Microbiología, Vall d'Hebron Barcelona, Hospital Campus. Barcelona, Catalunya, España.

RESUMEN

Introducción: la aspergilosis invasora (AI) representa una de las infecciones fúngicas invasoras más frecuentes en pacientes pediátricos con factores de riesgo. En los últimos años, se ha observado un aumento de los casos de AI resistente a azoles en pacientes adultos. El objetivo de este estudio es presentar una serie de seis casos de pacientes pediátricos con esta patología. **Material y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, recogiendo datos de pacientes con AI resistente a azoles probable o probada entre enero de 2019 y junio de 2024 en tres hospitales terciarios pediátricos de España. **Resultados:** se describen seis casos, todos ellos en pacientes con factores de riesgo para AI (cuatro con patología hematológica y dos con trasplante cardiaco). Tres de ellos recibían profilaxis con posaconazol y dos con anfotericina B liposomal. La especie más frecuentemente aislada fue *A. fumigatus*. Aunque el diagnóstico de resistencia fue relativamente tardío, todos los pacientes recibieron algún antifúngico activo desde el diagnóstico de la AI. Pese a ello y al tratamiento multimodal, la mortalidad atribuible fue alta (4/6 pacientes). **Conclusiones:** la AI resistente a azoles se debe sospechar en pacientes pediátricos con factores de riesgo, especialmente si presentan mala evolución o profilaxis previa con azoles. La realización de pruebas invasivas, así como de

ABSTRACT

Introduction: invasive aspergillosis (IA) represents one of the most frequent invasive fungal infections in pediatric patients with risk factors. An increase in cases of azole-resistant IA has been reported in adult patients. The aim of this study is to present a series of six cases of pediatric patients with this pathology. **Material and methods:** a retrospective descriptive study was conducted, collecting data from patients with probable or proven azole-resistant IA between January 2019 and June 2024 in three tertiary pediatric hospitals in Spain. **Results:** six cases are reported, all patients with risk factors for IA (four with hematologic diseases and two with heart transplant). Three of them were receiving prophylaxis with posaconazole and two with liposomal amphotericin B. The most frequently isolated species was *A. fumigatus*. Although azole resistance was detected relatively late, all patients received some active antifungal treatment from the diagnosis of IA. Despite this and the multimodal treatment, the attributable mortality was high (4/6 patients). **Conclusion:** azole-resistant IA should be suspected in pediatric patients with risk factors, especially if they show poor clinical evolution or have received azole prophylaxis. The performance of invasive tests, as well as species identification and resistance testing, is essential to optimize treatment.

Citar como: Creus-Costa A, Pinyol-Sarrias M, Lozano-Durán D, Rincón-López EM, Navarro ML, Guinea J et al. Aspergilosis resistente a azoles: un nuevo reto diagnóstico y terapéutico en pediatría. Serie de casos. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (4): 149-155. <https://dx.doi.org/10.35366/118314>

Recibido: 23-09-2024. Aceptado: 08-10-2024.



identificación de especie y resistencias, son fundamentales para optimizar su tratamiento.

Palabras clave: aspergilosis pulmonar invasora, resistencia a antifúngicos, aspergilosis de brecha.

Abreviaturas:

AI = aspergilosis invasora.

IFI = infecciones fúngicas invasora.

RIQ = rango intercuartílico.

INTRODUCCIÓN

La aspergilosis es una de las infecciones fúngicas invasoras (IFI) más frecuentes en pacientes pediátricos con factores de riesgo, siendo *Aspergillus fumigatus* la especie más prevalente. Tanto en adultos como en pediatría el tratamiento de elección se basa en el uso de triazoles, particularmente de voriconazol.¹ No obstante, en el curso de las últimas dos décadas se ha observado un aumento de descripciones de casos de aspergilosis invasora (AI) en pacientes adultos asociados a cepas de *A. fumigatus* resistentes a triazoles y especies de *Aspergillus* con resistencia intrínseca a esta familia de antifúngicos.^{2,3} La emergencia de AI producida por cepas y especies resistentes es motivo de alarma global al relacionarse con una peor respuesta al tratamiento y una mayor mortalidad.^{4,5} Aunque actualmente se han documentado en los cinco continentes, el grueso de casos se ha descrito en Europa, especialmente en Reino Unido, Países Bajos y Alemania.^{6,7}

La expansión de casos de AI causada por cepas y especies resistentes se puede vincular a dos factores. El primero es el extenso uso de triazoles en clínica humana, tanto en indicación profiláctica como terapéutica al haberse incrementado el espectro de situaciones y grupos de pacientes de riesgo.^{8,9} En todos ellos, el uso de triazoles expone a los pacientes a infecciones de brecha por cepas no sensibles o al desarrollo de resistencia en el curso de tratamientos excesivamente prolongados.

El segundo factor está relacionado con el uso de antifúngicos azólicos en el entorno, lo que contribuye a la aparición de micronichos de generación de resistencia.¹⁰ Pese a que *A. fumigatus* no es un fitopatógeno, su contacto en el medio ambiente con fitosanitarios azólicos (protioconazol o tebuconazol, entre otros) ha provocado el desarrollo de mutaciones de resistencia en esta especie, que se propaga por vía aérea, haciendo que se incremente el riesgo de inhalación de conidias de cepas no sensibles con

Keywords: *invasive pulmonary aspergillosis, fungal drug resistance, breakthrough aspergillosis.*

posterior desarrollo de AI por parte de pacientes de riesgo.^{2,4} Ya en 2013, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) publicó un documento en el que alertaba de este problema, así como su relación con el genotipo TR34/L98H, el más aislado en el medioambiente.¹¹

La aparición de este nuevo escenario pone de manifiesto la necesidad de la actualización constante de la epidemiología de la AI para ir adaptando las estrategias de prevención y tratamiento empírico, justifica la importancia del uso de pruebas de diagnóstico microbiológico que ayuden a hacer una detección precoz de estos patógenos y evidencia cuan prioritario es poder disponer de nuevos antifúngicos eficaces y seguros que amplíen el parco arsenal terapéutico disponible actualmente.^{12,13} Hasta la fecha, en nuestro conocimiento, sólo se han publicado tres casos de AI resistente a azoles en pacientes pediátricos.¹⁴⁻¹⁶

En esta revisión se presenta una serie de seis casos pediátricos de AI probada o probable por especies resistentes a azoles, diagnosticados en tres hospitales pediátricos españoles, poniendo énfasis en las características del huésped, la dificultad para el diagnóstico, el tratamiento recibido y su evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Identificación y recogida de datos

Se incluyeron pacientes pediátricos (≥ 18 años) con criterios de AI probada y probable por *Aspergillus* spp. con patrón de resistencia a azoles, entre enero de 2019 y junio de 2024. Los casos fueron identificados de forma retrospectiva por medio de registros médicos y microbiológicos de los tres hospitales españoles pediátricos de tercer nivel participantes en el estudio. Se recogieron datos demográficos, clínicos, microbiológicos y de evolución de los pacientes.

Definiciones

La AI se definió como probada o probable según los criterios descritos por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses*

Study Group (EORTC/MSG).¹⁷ Las infecciones se categorizaron como pulmonares o extrapulmonares, considerando la localización pleural como pulmonar. El tiempo de tratamiento empírico se definió como los días transcurridos desde el inicio del tratamiento antifúngico hasta la obtención del resultado de antifungigrama (en el caso de *A. fumigatus*) o de identificación de especie (en caso de especies intrínsecamente resistentes a azoles). La respuesta al tratamiento se clasificó como respuesta completa, respuesta parcial, estabilidad de la enfermedad, progresión de la enfermedad o exitus, de acuerdo de nuevo con los criterios EORTC/MSG.¹⁸

Microbiología

La identificación de especie y el perfil de sensibilidad *in vitro* a azoles se realizaron utilizando técnicas de laboratorio apropiadas: morfología, espectrometría de masas y/o secuenciado en el caso de la identificación; antifungigrama mediante técnica de difusión en elipse o microdilución con interpretación de resultado con base con los puntos de corte clínicos y epidemiológicos (ECOFFs) establecidos por la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (EUCAST) o CLSI según la práctica de cada centro.¹⁹ Los aislados de *A. fumigatus* sólo se catalogaron como *sensu stricto* si se pudo verificar la identificación mediante técnica molecular.^{20,21}

La determinación de galactomanano (quimiluminiscencia -*Aspergillus Galactomannan* Ag VirClic[®], Vircell España-, o enzimoimmunoanálisis -Platelia *Aspergillus* Bio-Rad, Francia-) y β -D-glucano (Fujifilm Wako β -Glucan Assay, FUJIFILM Wako Chemicals Europe GmbH, Neuss, Deutschland), se realizó según técnica disponible en cada centro y siguiendo las instrucciones de los respectivos fabricantes. La detección de *Aspergillus spp.* mediante PCR se realizó mediante técnica en tiempo real *in-house* según disponibilidad en cada centro.

RESULTADOS

Los datos de los pacientes se presentan en la [Tabla 1](#).

Se incluyeron seis pacientes con una edad mediana de 14.5 años (RIQ 7-17 años). Todos tenían factores de riesgo para IFI: cuatro patología hematológica (dos trasplante de progenitores hematopoyéticos [TPH]) y dos trasplante cardiaco. La mayoría (5/6) habían recibido profilaxis antifúngica, tres de ellos con posaconazol.

Todos los pacientes presentaron AI de localización pulmonar, con imágenes radiológicas compatibles, pero muy variables entre individuos. Se realizó estudio de biomarcadores en suero, con resultado positivo de galactomanano en tres pacientes y β -D-glucano en tres (ambos positivos en un solo paciente). *A. fumigatus* fue la especie más frecuentemente aislada. El antifungigrama permitió poner de manifiesto la resistencia a azoles en todos los casos, que presentaron fenotipo salvaje respecto a equinocandinas y anfotericina B.

En el caso del paciente cuatro, cabe destacar que, aunque se sospechó inicialmente una posible resistencia a azoles ante la evolución tórpida del paciente, las muestras tomadas en sucesivos lavados broncoalveolares (LBA) fueron positivas a *A. fumigatus* y a *A. terreus*, ambos con fenotipo salvaje respecto a azoles. Las técnicas convencionales no permitieron identificar la presencia de *A. fumigatus* resistente a azoles hasta pasados cuatro meses de tratamiento con combinación de antifúngicos e interferón gamma.

Los pacientes recibieron una mediana de 17 días (RIQ 9-25.8 días) de tratamiento antifúngico empírico; en tres casos recibieron tratamiento coadyuvante inmunomediado, y dos de ellos quirúrgico (biopsia pulmonar excisional al evidenciarse progresión pese a tratamiento antifúngico empírico).

Se registró una alta tasa de mortalidad asociada a AI (4/6), mayoritariamente de forma tardía respecto al diagnóstico.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha sólo se han publicado tres casos aislados de pacientes pediátricos afectos de AI con resistencia a azoles. Los seis casos aquí presentados constituyen, por tanto, la primera serie exclusivamente pediátrica publicada en relación con esta patología. Con ello se pretende dar a conocer una nueva realidad en la práctica clínica y destacar la necesidad de valorar un escenario de posible resistencia a azoles en infecciones invasoras por *A. fumigatus*, al menos en áreas en las que esta resistencia haya sido identificada en otros perfiles de pacientes.

Nuestra serie refuerza la idea de que, aunque el desarrollo de una IFI de brecha depende de la concurrencia de varios factores (la inmunosupresión del huésped, el nivel de exposición ambiental o la presencia de un foco no controla), uno de los más importantes a tener en cuenta, especialmente a la

Tabla 1: Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de seis pacientes pediátricos con aspergilosis invasiva resistente a azoles.

	Paciente (año)					
	1 (2019)	2 (2022)	3 (2022)	4 (2023)	5 (2024)	6 (2024)
Hospital	HUVH	HUVH	HUVH	HUVH	HRUM	HGUGM
Sexo	Mujer	Mujer	Hombre	Hombre	Hombre	Mujer
Edad al diagnóstico (años)	18	5	16	12	17	3
Patología de base	Linfoma linfoblástico T, TPH +1 año	Síndrome de Shwachman-Diamond, LMA	Trasplante cardiaco < 1 mes	Trasplante cardiaco < 1 mes	LMA, TPH +3 años, con EICR pulmonar +9 meses	LLA-B (RI) en fase de inducción
Profilaxis antifúngica	Posaconazol	Posaconazol	ABL	ABL	Posaconazol	No
Localización de la IFI	Pulmonar	Pulmonar	Pulmonar	Pleuropulmonar	Pulmonar	Pulmonar
TC torácica al diagnóstico	Nódulo con vidrio deslustrado en LSD y otro en LMD	Zona pseudonodular parenquimatosa de 3.8 mm en LSI	Condensación en LII y LSI; colección en cisura izquierda 50 × 26 mm	Afectación parenquimatosa bilateral sin captación con áreas quísticas. Derrame pleural bilateral	Lesión cavitada en LSD	Extenso infiltrado en vidrio deslustrado con áreas de morfología nodular/ pseudonodular bilateral
Clasificación β-D-glucano sérico (técnica, valor)	Probada No realizado	Probada Negativo (Wako, < 3,022 pg/mL)	Probable Positivo (Wako, 66,290 pg/mL)	Probada Positivo (Wako, 23,780 pg/mL)	Probable Negativo (Wako < 3,022 pg/mL)	Probable Positivo (Wako, 24,68 pg/mL)
GM sérico (valor, técnica)	Positivo (1,259, EIA)	Negativo (0,477, EIA)	Positivo (2,618, EIA)	Negativo (0,268, EIA)	Positivo (0,204, CLIA)	Negativo (0,12, EIA)
Muestra	Biopsia pulmonar	Biopsia pulmonar	LBA	LBA, líquido pleural	LBA	LBA
GM en LBA (valor, técnica)	NA	NA	Negativo (0.061, EIA)	Negativo (0.075, EIA)	Positivo (1.051, CLIA)	Negativo (0.57, EIA)
PCR <i>Aspergillus</i> spp.	No realizada	Positiva	No realizada	No realizada	Positiva	Positiva
Cultivo	<i>A. calidoustus</i>	<i>A. fumigatus sensu stricto</i>	<i>A. fumigatus sensu stricto</i>	<i>A. fumigatus sensu stricto</i> * <i>A. terreus</i>	<i>A. fumigatus sensu stricto</i>	<i>A. fumigatus complex</i>
Tiempo de tratamiento empírico	28	26	10	122	44	9
Tratamiento empírico	Voriconazol Caspofungina	Voriconazol ABL	ABL	Isavuconazol	ABL	ABL
Tratamiento antifúngico dirigido	Voriconazol Caspofungina Terbinafina	ABL Anidulafungina Posaconazol [†] ABL nebulizada	ABL	Isavuconazol Anidulafungina ABL	ABL Anidulafungina ABL nebulizada Olorofim	ABL
Tratamiento coadyuvante	Resección quirúrgica G-CSF	Resección quirúrgica Infusión de granulocitos TPH G-CSF	No	Interferón gamma	No	No

Conitnúa la Tabla 1: Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de seis pacientes pediátricos con aspergilosis invasiva resistente a azoles.

	Paciente (año)					
	1 (2019)	2 (2022)	3 (2022)	4 (2023)	5 (2024)	6 (2024)
Evolución	Respuesta parcial Exitus por otras causas	Exitus por IFI tres meses tras diagnóstico	Exitus por IFI seis días tras diagnóstico	Exitus por IFI cuatro meses tras el diagnóstico	Exitus por IFI cuatro meses tras el diagnóstico	Respuesta completa. Vivo

ABL = anfotericina B liposomal. CLIA = inmunoensayo quimioluminiscente. EIA = inmunoensayo enzimático. EICR = enfermedad de injerto contra receptor. ESP = España. G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos. GM = galactomanano. HGUGM = Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. HRUM = Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. HUVH = Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. IFI = infección fúngica invasiva. LBA = lavado broncoalveolar. LII = lóbulo inferior izquierdo. LLA-B (RI) = leucemia aguda linfoblástica de células B de riesgo intermedio. LMA = leucemia mieloide aguda. LMD = lóbulo medio derecho. LSD = lóbulo superior derecho. LSI = lóbulo superior izquierdo. NA = no aplica. PCR = reacción en cadena de la polimerasa. TC = tomografía computarizada. TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos.

* Se detectaron dos cepas de *A. fumigatus sensu stricto*, una con fenotipo salvaje y otra con resistencia a azoles.

† A pesar de la resistencia conocida a los azoles, se añadió posaconazol debido a un potencial efecto sinérgico con otros antifúngicos.

hora de pautar la terapia empírica, es el antifúngico que se utiliza en la profilaxis.²²⁻²⁴ En esta serie es destacable que la mayoría de los pacientes (5/6) recibían profilaxis antifúngica, tres de ellos con posaconazol. La profilaxis previa con azoles es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de AI de brecha con resistencia a azoles.²⁵⁻²⁹

A pesar de que, como era de esperar, *A. fumigatus* fue la especie más frecuentemente aislada,³⁰ el patrón de sensibilidad natural esperable de esta especie es favorable a azoles, lo que apoya la necesidad de verificar el perfil de sensibilidad en determinadas situaciones (ej: infecciones de brecha o con mala evolución causadas por especies intrínsecamente sensibles).²⁵ En *A. calidoustus*, por el contrario, la existencia de un perfil de sensibilidad natural desfavorable a azoles es bien conocida. En la serie que aquí se presenta se describen dos pacientes (P3 y P6) en los que el agente causal era resistente a azoles, ninguno de éstos con criterio de sospecha, lo que sumado al desconocimiento de la prevalencia actual de la AI resistente a azoles en nuestro país, nos llevaría a apoyar la práctica de un estudio de sensibilidad en todos los casos de AI dada la posibilidad de presencia de un agente causal con un patrón de sensibilidad diferente del natural.^{2,3,31} También se debe tener en cuenta que pueden coexistir varios fenotipos de resistencia en un mismo cultivo,² como se observó en el paciente P4. En la opinión de

los autores, esta cepa resistente estaba presente desde el inicio, pero sólo se pudo identificar tras haber reducido la cepa sensible con el tratamiento antifúngico.

La prevalencia real de AI resistente a azoles en nuestro medio es desconocida ya que los pocos datos de los que se dispone hasta la fecha se basan en los resultados obtenidos mediante cultivo, con las limitaciones que ello conlleva. En comparación con lo reportado en trabajos realizados en nuestro país desde aproximadamente 10 años, series recientes han revelado un aumento de aislamientos de *Aspergillus* resistentes a triazoles.³² Un estudio a nivel nacional identificó una prevalencia de 6.6% de aislamientos correspondientes a *Aspergillus* de la sección fumigati resistentes a azoles en muestras clínicas independientemente de su significado.

En nuestra serie, se observó una mediana de siete días (rango intercuartílico 9-25.8) desde la sospecha clínica hasta la detección de un fenotipo microbiológico de resistencia, tras lo cual se ajustó el tratamiento antifúngico. Esta variabilidad refleja la realidad de la práctica clínica, influenciada por factores como la demora en la realización de procedimientos diagnósticos invasivos, la baja sensibilidad de los cultivos o la posibilidad de coinfecciones ocultas. A pesar de ello, todos los pacientes habían recibido tratamiento empírico con anfotericina B liposomal y/o caspofungina, siguiendo

do las guías de práctica clínica establecidas.^{3,25} Estos agentes, no obstante, son menos efectivos para el tratamiento de la AI lo que podría ser otro condicionante para el mal pronóstico de estos pacientes.^{3,21,30} El desarrollo de nuevos agentes antifúngicos activos frente a *A. fumigatus* resistente a azoles, como olorofim, podría implicar un cambio significativo en su tratamiento.

La mortalidad asociada a AI fue elevada en nuestra serie (4/6 pacientes). Estudios anteriores han demostrado que la AI con resistencia adquirida a azoles presenta una mortalidad relacionada significativamente más alta que la AI con fenotipo salvaje y que la resistencia a los azoles está asociada con el fracaso del tratamiento,²⁷ incluso llegando a 100% según la serie.³ A pesar de ello, la elevada complejidad y la inmunosupresión significativa de los pacientes dificultan identificar el impacto aislado de la resistencia a azoles en la evolución fatal de los pacientes.

La naturaleza retrospectiva de este estudio, el número de pacientes incluido y la variedad de condiciones subyacentes y tratamientos empleados limita la identificación de estrategias óptimas de manejo y la evaluación del impacto de los tratamientos antifúngicos empleados. Para paliar estas carencias, desde el Grupo de Infección Fúngica de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica se va a desarrollar un registro nacional ambispectivo de infección fúngica invasora que nos permitirá obtener datos más detallados sobre esta patología emergente, así como de su incidencia real en nuestra población pediátrica.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos subrayan la importancia de estar preparados para enfrentar esta complicación en pacientes pediátricos, mediante la implementación de estrategias de diagnóstico temprano y tratamientos efectivos. En el tratamiento de la AI de brecha, es esencial el tratamiento empírico con un antifúngico de diferente familia, solo o combinado, tanto en los casos con factores de riesgo, como aquellos bajo profilaxis con azoles o en zonas con datos locales de resistencia que lo sugieran. Al día de hoy, los datos expuestos no justificarían un cambio en la estrategia terapéutica inicial. Continuar investigando es crucial para desarrollar enfoques terapéuticos adecuados que puedan mejorar los resultados clínicos en esta población vulnerable.

REFERENCIAS

- Groll AH, Pana D, Lanternier F et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (6): e254-269.
- Lestrade PPA, Meis JF, Melchers WJG et al. Triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: recent insights and challenges for patient management. *Clinical Microbiology and Infection.* 2019; 25 (7): 799-806.
- Arastehfar A, Carvalho A, Houbraken J et al. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basics to clinics. *Stud Mycol.* 1 de septiembre de 2021;100.
- Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20: 557-571. Available in: www.nature.com/nrmicro
- Wiederhold NP, Verweij PE. *Aspergillus fumigatus* and pan-azole resistance: who should be concerned? Vol. 33, Current Opinion in Infectious Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 290-7.
- De Francesco MA. Drug-resistant *Aspergillus spp.*: a literature review of its resistance mechanisms and its prevalence in Europe. *Pathogens.* 2023; 12(11): 1305.
- Wiederhold NP. Epidemiology and prevalence of azole-resistant *Aspergillus fumigatus*: what is our understanding of the situation? *Curr Fungal Infect Rep.* 2023; 17 (3): 177-187.
- Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. *Aspergillosis*: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2021; 35 (2): 415-434.
- Bosetti D, Neofytos D. Invasive *Aspergillosis* and the impact of azole-resistance. *Curr Fungal Infect Rep.* 2023; 17: 77-86.
- Dladla M, Gyzenhout M, Marias G et al. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*-comprehensive review. *Arch Microbiol.* 2024; 206 (7): 305.
- European Centre for Disease Prevention and Control, Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus species*. European Centre for Disease Prevention and Control; 2013. Available in: [doi/10.2900/76274](https://doi.org/10.2900/76274)
- Van De Peppel RJ, Van Grootveld R, Hendriks BJC et al. Implementation of a clinical decision rule for selecting empiric treatment for invasive aspergillosis in a setting with high triazole resistance. *Med Mycol.* 2021; 60 (1): myab060.
- Logan A, Wolfe A, Williamson JC. Antifungal resistance and the role of new therapeutic agents. *Curr Infect Dis Rep.* 2022; 24: 105-116.
- Lestrade PP, Bentvelsen RG, Schauvlieghe AFAD et al. Voriconazole resistance and mortality in invasive aspergillosis: a multicenter retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2019; 68 (9): 1463-1471.
- Tetsuka N, Yaguchi T, Machida H et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to azole-resistant *Aspergillus lentulus*. *Pediatr Int.* 2017; 59 (3): 362-363.
- Michel V, Mahlaoui N, Bougnoux ME et al. Prolonged remission of azole-resistant lung aspergillosis with olorofim, in an adolescent with X-Linked chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2023; 43: 1170-1172.
- Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal

- disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. Clin Infect Dis. 2020; 71 (6): 1367-1376.
18. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: mycoses study group and European organization for research and treatment of cancer consensus criteria. Clin Infect Dis. 2008; 47: 674-683.
 19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, moulds and dermatophytes using the EUCAST E.Def 7.4, E.Def 9.4 and E.Def 11.0 procedures. Version 4.0, 2023. Available in: <http://www.eucast.org>.
 20. Béjar Castillo VR, Villanueva F, León SR et al. Molecular identification of *Aspergillus fumigatus* isolated from patients with invasive aspergillosis. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2019; 36 (1): 81-86.
 21. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002; 347 (6): 408-415.
 22. Sezgin Evim M, Tüfekci O, Baytan B et al. Invasive fungal infections in children with leukemia: clinical features and prognosis. Turk J Hematol. 2022; 39: 94-102.
 23. Gal Etzioni RT, Fainshtain N, Nitzan-Luques A et al. Invasive fungal infections in children with acute leukemia: epidemiology, risk factors, and outcome. Microorganisms. 2024; 12: 145.
 24. Lehrnbecher T, Groll AH, Cesaro S et al. Invasive fungal diseases impact on outcome of childhood ALL - an analysis of the international trial AIEOP-BFM ALL 2009. Leukemia. 2023; 37: 72-78.
 25. Douglas AP, Smibert OC, Bajel A et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. Intern Med J. 2021; 51 (S7): 143-176.
 26. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev. 2005; 18 (1): 44-69.
 27. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole-resistant aspergillosis: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. J Infect Dis. 2017; 216 (Suppl 3): S436-44.
 28. Lockhart SR, Chowdhary A, Gold JAW. The rapid emergence of antifungal-resistant human-pathogenic fungi. Nat Rev Microbiol. 2023; 21: 818-832.
 29. Jenks JD, Cornely OA, Chen SC, Thompson GR 3rd, Hoenigl M. Breakthrough invasive fungal infections: who is at risk? Mycoses. 2020; 63 (10): 1021-1032.
 30. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. Clin Microbiol Infect. 2019; 25 (9): 1096-1113.
 31. Escribano P, Rodríguez-Sánchez B, Díaz-García J, et al. Azole resistance survey on clinical *Aspergillus fumigatus* isolates in Spain. Clin Microbiol Infect. 2021; 27 (8): 1170.e1-1170.e7.
 32. Quiles-Melero I, García-Rodríguez J. Systemic antifungal drugs. Rev Iberoam Micol. 2021; 38 (2): 42-46.

Correspondencia:

Natalia Mendoza-Palomar

E-mail: nataliaana.mendoza@vallhebron.cat