PREMIO AL MEJOR TRABAJO LIBRE (CARTEL)

HONGOS FILAMENTOSOS PATÓGENOS Y EMERGENTES EN EL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA DEL INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA CARACAS-VENEZUELA

Xiomara Moreno[1], Gustavo Martínez[1], Carolina Macero[1]
[1]Departamento de Microbiología. Instituto Médico la Floresta
Recibido para publicación el 15 noviembre 2014. Aprobado para publicación el 15 diciembre 2014.

RESUMEN:
Los hongos filamentosos patógenos verdaderos junto con los hongos filamentosos emergentes que se comportan como contaminantes ambientales han pasado a ser causantes de infecciones invasoras o sistémicas, asociándose a una alta tasa de mortalidad, por lo que se pretende determinar la frecuencia de hongos filamentosos, patógenos y emergentes en el departamento de Microbiología del Instituto Médico la Floresta. Se realizó un estudio retrospectivo y transversal de este tipo de hongos durante 9 años. Se utilizó el examen directo como indicador de positividad en las muestras analizadas, los medios utilizados para el crecimiento fueron agar sabouraud, agar sabouraud más gentamicina, agar mycosel, agar papa dextrosa, posteriormente examen directo para definir las características morfológicas compatibles de cada hongo. Se identificaron 104 especies. El mayor aislamiento fue para *Histoplasma capsulatum* (23), seguido de *Aspergillus* spp. (21), *Fusarium* spp. (17), complejo *Paracoccidioides brasiliensis* (15), entre otros. Con el advenimiento de nuevas patologías como el VIH, enfermedades neoplásicas, enfermedades autoinmunes y la exposición en zonas endémicas, se hace indispensable identificar hasta especie este tipo de hongos para contribuir en el tratamiento de la terapia antifúngica adecuada, además de incrementar la data epidemiológica como aporte al sistema de salud pública.

Palabras claves: Hongos filamentosos, examen directo, epidemiología.

FILAMENTOUS FUNGI AND EMERGING PATHOGENS IN THE DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY MEDICAL INSTITUTE FLOREST. CARACAS-VENEZUELA

SUMMARY
True pathogenic filamentous fungi with emerging filamentous fungi behave as environmental pollutants have become invasive or cause systemic infections, associated to a high mortality rate, which is intended to determine the frequency of filamentous fungi, pathogens and emerging in the Department of Microbiology Medical Institute Florest. A retrospective cross-sectional study of this type of fungi was performed for nine years. Direct examination was used as an indicator of positivity in the samples analyzed, the cultures media used for growth were sabouraud agar, sabouraud agar + gentamicin, mycosel agar, potato dextrose agar, then direct examination to define consistent morphological characteristics of each fungus. 104 species were identified. The greater isolation was for *Histoplasma capsulatum*(23), followed by *Aspergillus* spp. (21), *Fusarium* spp. (17), *Paracoccidioides brasiliensis* complex (15), among others. With the advent of new diseases such as HIV, neoplastic diseases, autoimmune diseases and exposure in endemic areas need to be identified to species such fungi to help in the treatment of appropriate antifungal therapy, and increase the epidemiological data as contribution to the public health system.

Key words: Filamentous fungi, direct examination, epidemiology.

Introducción

Los hongos filamentosos catalogados como patógenos verdaderos junto con los hongos filamentosos emergentes que se comportan como contaminantes ambientales, han pasado a ser causantes de infecciones invasoras o sistémicas, asociándose a una alta tasa de morbimortalidad. Estos sucesos pueden estar asociados a la dificultad en hacer un diagnóstico precoz, tratamiento ineficaz, toxicidad e interacción de algunos antifúngicos con otras drogas, desconocimiento de la profilaxis antifúngica y disminución del sistema inmunosupresor que acarrea pérdida del injerto (1). Tradicionalmente se observaba que los hongos con características levaduriformes eran los causantes de enfermedades superficiales, subcutáneas e infecciones fúngicas invasoras, pero en los últimos años hay un ascenso de infecciones producidas por hongos filamentosos que pueden ir desde especies de *Aspergillus* hasta especies de los géneros *Mucor, Rhizopus*, así como agentes etiológicos dimorfotermales como *Histoplasma*

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

capsulatum (*H. capsulatum*) (2,3). Esta nueva epidemiología cambiante de los hongos está causando preocupación en el ámbito clínico debido al tipo de pacientes con factores de riesgo y la escasa alternativa terapéutica con que se dispone para su tratamiento. Debido a estos cambios epidemiológicos en los agentes causantes de infecciones fúngicas nos planteamos determinar la frecuencia de hongos filamentosos, patógenos y emergentes en el departamento de Microbiología del Instituto Médico la Floresta.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de este tipo de hongos durante 9 años en la sección de Micología del Dpto. de Microbiología del Instituto Médico la Floresta. Caracas-Venezuela.

Se utilizó el examen directo (hidróxido de potasio al 10% con tinta parker y coloración de Giemsa) como indicador de positividad en las muestras. Este tipo de examen se tomó como patrón patognomónico en todas las historias revisadas y muestras analizadas para cerciorarnos de que el agente aislado era causal de infección y no un contaminante.

Los medios utilizados para obtener su crecimiento fueron agar sabouraud, agar sabouraud más gentamicina, agar mycosel y agar papa dextrosa; se incubaron a 35ºC, otros fueron incubados a temperatura ambiente dependiendo de la impresión diagnóstica aportada por el clínico, sobre todo con sospecha de hongos dimorfotermales. Los cultivos fueron observados de manera periódica durante 4 semanas y, hasta dos semanas más para los dimorfotermales para poder observar el crecimiento del hongo en su máxima esporulación. Una vez obtenido su desarrollo, se realizó nuevamente examen directo con azul de Cotton para observar las estructuras fúngicas compatibles con el hongo causante de la infección. Los que no se pudieron identificar con exactitud se les hizo la técnica de microcultivo en agar papa (4) para conseguir el desarrollo de las estructuras características y así determinar el género y especie correspondiente siguiendo las claves de identificación para este tipo de hongos (5).

Para el análisis descriptivo y estadístico se elaboró una base de datos en Excel, para el cálculo de porcentajes y medidas de tendencia central.

Resultados

Ciento cuatro aislados de hongos filamentosos fueron identificados en un periodo de 9 años (2006-2014), todos presentaron examen directo positivo, cumpliendo con el criterio de inclusión establecido. Los aislados obtenidos en esta investigación provienen de la categorización de los pacientes en: pacientes oncológicos 25 (24%), pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 9 (8.7%) y pacientes no cáncer y no VIH 70 (67.3%), en estos pacientes se incluyen pacientes con diabetes, traumatismos, consumidores de esteroides por otro tipo de enfermedad diferente cáncer y VIH, enfermedades autoinmunes, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica (EBOC), pacientes con un determinado oficio y provenientes de áreas endémicas del país. La media de edad del total de pacientes fue de 66,9 años, con un rango de edad que va de 5 a 84 años

El tipo de muestra con la cantidad de aislados de agentes fúngicos causantes de infección se detallan en la tabla 1. El hongo más comúnmente identificado fue *H. capsulatum* con 23 aislados, seguido de *Aspergillus* spp., con 21 aislados, los cuales observamos en el gráfico 1; los aislados de *Aspergillus* spp. provenientes de muestras respiratorias se procesaron por triplicado para verificar la presencia del hongo y descartar contaminación. En tercer lugar se presenta *Fusarium* spp., con 17 aislados, 12 pertenecen a complejo *F. solani* de los cuales 5 provienen de ulceras corneales, 1 de muestra respiratoria la cual se evaluó de la misma manera que en *Aspergillus* y las restantes provenían de secreciones y abscesos. 4 aislados pertenecían al complejo *F. oxysporum*, uno de ellos aislado de úlcera corneal y 3 de heridas y lesiones. Finalmente 1 aislado de *F. chlamydosporum* proveniente de un pie diabético (Tabla 1). La sintomatología y los hallazgos radiológicos de la fusariosis son indistinguibles de la AI, presentan una alta tasa de resistencia a los antifúngicos disponibles. Su aislamiento de hemocultivos puede alcanzar un 60% lo que predice un diagnóstico de fusariosis (6). Seguidamente se presenta complejo *Paracoccidioides* que involucra las especies *brasiliensis y lutzii* (complejo *P. brasiliensis*) (7) con 15 aislados de pacientes provenientes de lugares demográficamente definidos como reservaria de este hongo, bien sea con estadía permanente o casual. Los demás aislados son hongos que habitan en el medio y que debido a las diversas condiciones inmunológicas del paciente o antecedentes de traumatismos se están convirtiendo en causantes de infecciones fúngicas, confiriendo mal pronóstico y adquiriendo relevancia importante en el ámbito clínico (8).

TABLA 1. Aislamientos de hongos filamentosos y dimórficos de acuerdo a su lugar de procedencia.

Hongo Filamentoso	Médula Ósea	Sangre	Secreción Respiratoria	Úlcera Corneal	Sec. Ótica	Secreción y Tejidos	Total	Enfermedad de Base		
								Cáncer	VIH	No Cáncer/No VIH
H. capsulatum	15	2				6	23	8	9	6
Aspergillus spp.	1		13	2	4	1	21	7		14
Fusarium spp.			1	4		12	17	2		15
P. brasiliensis			10			5	15			15
Curvularia spp.				4		4	8	1		7
Scytalidium spp.			3		1	4			4	
Penicillium spp.			2	2			4	2		2
A. alternata			1			1	2			2
S. schenckii						3	3			3
S. apiospermun						2	2			2
A. kiliense	1	1					2	2		
R. arrihizus						1	1	1		
N. brasiliensis	1						1	1		
Scopulariosis spp.					1		1	1		
Total	18	3	27	15	5	36	104	25	9	70

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana. *Aspergillus spp.: A. grupo Fumigati, A. grupo Nigri, A. grupo Flavi, A. grupo Terrei. Fusarium spp.: Complejo F. solani, Complejo F.oxysporum. F. chlamydosporum. Paracoccidioides brasiliensis. Scytalidium spp.: Neoscytalidium. dimidiatum, Scytalidium hyalinum. Alternaria alternata. Complejo Sporothrix schenckii. Scedosporium apiospermun. Acremonium kiliense, Rhizopus arrihizus, Nocardia brasiliensis.*

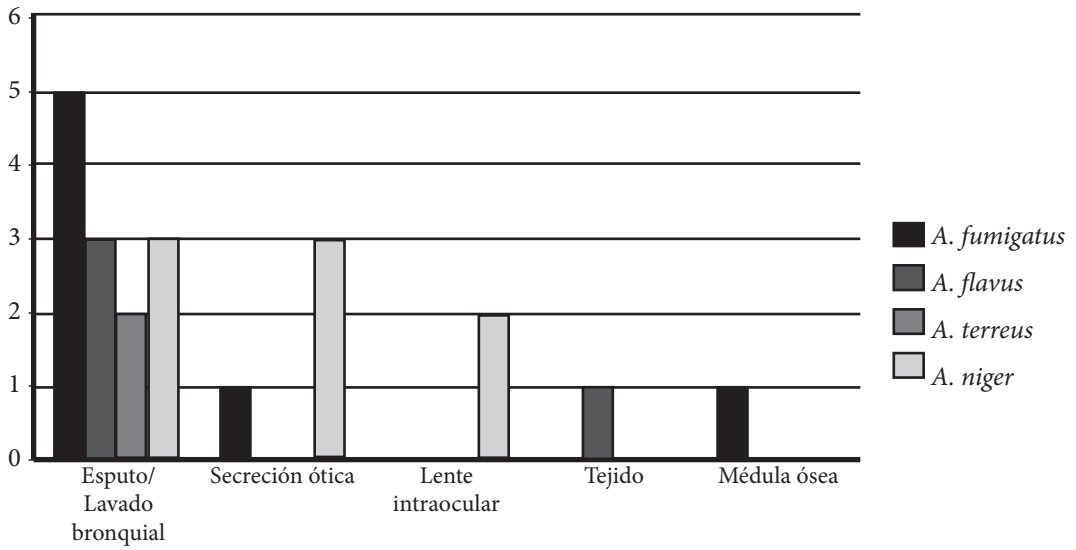


FIGURA 1. Número de aislados de *Aspergillus* spp. provenientes de diferentes tipos de muestra.

Discusión

En las últimas tres décadas, existen investigaciones que reportan una incidencia de infecciones invasivas por agentes fúngico en pacientes particularmente con algún compromiso inmunológico, resaltando la variación en la epidemiología de las micosis, donde nuevos patógenos considerados contaminantes o colonizantes se incrementan. También se observa especies de hongos filamentosos con resistencia intrínseca o adquirida por lo que se relaciona con falla terapéutica aumentando las tasas de mortalidad en estos pacientes (6, 9), por lo que se hace necesario llegar hasta especie en la identificación de este tipo de hongos.

Es importante destacar que las micosis profundas sistémicas y las oportunistas no se contagian de persona a persona, se adquieren por vía endógena y vía inhalatoria. Todo va a depender de la condición inmune del paciente, si es inmunocompetente la infección se autolimita pero si el paciente tiene un sistema inmunocomprometido desarrollará la enfermedad (10,11).

La histoplasmosis es una micosis sistémica mundial, cuyo dimorfismo es considerado un factor de virulencia, su implantación va a depender del estado inmune del paciente, la edad y la cantidad de inóculo (12). Las formas diseminadas agudas son vistas en pacientes con una deficiencia extrema de la celularidad como; leucemia, linfoma y especialmente en los pacientes con VIH/SIDA (10,12). En Venezuela la histoplasmosis es la más frecuente en pacientes con VIH/SIDA, en nuestra investigación es el hongo más comúnmente aislado 23 (22.12%), datos que se relacionan con estudios epidemiológicos reportados en la literatura nacional e internacional (13, 14,15), su distribución por enfermedad de base la vemos en la tabla 1.

La aspergilosis puede presentarse desde cuadros alérgicos hasta aspergilosis invasora (AI,) de acuerdo al estado inmunológico del paciente. Las personas con predisposición a presentar una AI son pacientes con neutropenia prolongada, VIH avanzado, trasplantados de progenitores hematopoyéticos o trasplantados de pulmón (2,3). El aumento de aislamientos de *Aspergillus* spp. pareciera relacionarse con la profilaxis con fluconazol el cual activaría la expresión de ciertos genes que aumentarían su virulencia (6). El aumento de otras especies de *Aspergillus* diferentes a *A. grupo Fumigati* es cada vez más frecuente, como es el caso de *A. grupo Terrei*, a pesar de que sigue siendo infrecuente su aislamiento, en algunos estudios se ha conseguido en un 20% de las infecciones por hongos filamentosos (14), datos que se relacionan con nuestra investigación donde se consiguieron 2 aislamientos. De igual manera en nuestro estudio *A. grupo Fumigati* fue el más aislado como causante AI, correspondiéndose con los hallazgos reportados por la literatura internacional (16,17).

Las especies de *Aspergillus* no son las únicas causantes de hialohifomicosis, también encontramos a *Fusarium* spp. que aunque es aún poco frecuente puede causar infecciones muy severas en los pacientes inmunocomprometidos y lo convierte en el segundo hongo filamentoso causante de enfermedad invasora en pacientes hematológicos y trasplantados de órganos sólidos (3,16,18), en nuestra investigación encontramos 2 aislados del complejo *Fusarium solani (complejo F. solani)* en pacientes oncológicos con tumores sólidos, uno causando neumonía y el otro causando lesiones cutáneas, resultados que se relacionan con los de otros investigadores (19). Los demás aislados de *Fusarium* spp. se observan en la tabla 1. *Scedosporium apiospermun (S. apiosmermun)* es otros hongo productor de hialohifomicosis que va en aumento como causante de infecciones micóticas, se ha descrito como el segundo hongo filamentoso colonizador de las vías respiratorias bajas después de A. grupo Fumigati. La aspiración de aguas contaminadas también es otra vía de contaminación (3, 20). En la presente investigación se identificaron 2 aislados de *S. apiospermun*, 1 proveniente de una incrustación en el pie de una niña por una astilla de árbol, y otro de un drenaje pulmonar cuyo paciente trabajaba en cavas de refrigeración, ambos eran pacientes inmunocompetentes. Otro hongo ambiental causante de hialohifomicos es Penicillium spp., específicamente *Penicillium marneffei (P. marneffei)*, ocasionalmente causa infección en humanos, ha sido aislado de pacientes con queratitis (post-traumática), endoftalmitis, otomicosis, esofagitis necrotizante, neumonía, endocarditis, peritonitis e infecciones urinarias. La mayoría de estas infecciones ocurren en individuos immunocomprometidos (21). En nuestro trabajo pudimos aislar 2 *Penicillium* spp. causando neumonías en pacientes oncológicos y 2 provenientes de ulceras corneales, pero no se determinó la especie. P. marneffei infecta específicamente paciente con SIDA, no-SIDA, enfermedades hematológicas y pacientes con tratamientos inmunosupresores (8).

La paracoccidioidomicosis, es la micosis endémica más frecuente en pacientes no VIH, a la vez es exclusiva de Latinoamérica concretamente en el sur. En Venezuela hasta los momentos solo existe la especie de *P. brasiliensis* (7). El pulmón es el órgano más comúnmente afectado en más de un 70% de los casos (14), estos criterios se relaciona con nuestros hallazgos

donde obtuvimos 10 aislados del tracto respiratorio en muestras de esputo y lavados broncoalveolares los cuales provenían de pacientes residenciados en el estado Miranda y el estado Vargas, lugares endémicos para este hongo dimórfico (22), algunos eran agricultores, otros trabajo de oficina y amas de casa. La media de edad en los hombres fue de 65,1 y en las mujeres de 61,1 con un rango general de edad de 31 a 80 años. La relación entre hombres y mujeres que presentaron la enfermedad a nivel pulmonar y diseminada fue de 1:1 (8 hombres: 7 mujeres), resultados que no se relacionan con investigaciones nacionales e internacionales los cuales reportan relaciones 6:1(18), 6,5:1(19) y 10:1 (20); resultados que pudieran deberse al escaso número de pacientes investigados. Las mujeres parecen estar protegidos de la enfermedad pero no de la infección, probablemente debido a la supresión de estrógenos que afecta su estado inmunológico razón por la cual la edad de las mujeres en nuestro estudio haya tenido relevancia en la adquisición de la enfermedad (14).

Otra especie de hongo que se comporta de forma endémica como la especie de *P. brasiliensis* es el complejo *Sporothrix schenckii (S. schenckii)*, pero esta micosis subcutánea está difundida por todo el mundo, citamos al sur de África, Japón, Australia, Brasil, Perú, México, Colombia, Uruguay y Guatemala donde se han presentado epidemias (26). En Venezuela este tipo de hongo está restringido a algunos estados como Monagas, Carabobo, Lara, Aragua específicamente la Colonia Tovar que es zona endémica (22), nuestros aislados no provenían de estas localidades, pero si habían tenido contacto con espinas de flores y árboles.

Las infecciones por feohifomicosis son características de hongos pigmentados o dematiaceos, que aún no se encuentran clínicamente definidos, pero su número aumenta progresivamente con el reporte de casos clínicos aislados (19), en nuestro estudio encontramos 4 aislados de *Curvularia* spp., provenientes de úlceras corneales y 4 aislados en lesiones y abscesos cutáneos relacionados con traumatismos provenientes de individuos inmunocompetentes. También se aislaron 2 casos de *Alternaria alternata (A. alternata)*: 1 de vías respitarorias bajas causando cuadro alérgico y otro de una lesión en piel por traumatismo; casos que se relacionan con lo descrito por la literatura donde en individuos inmunocompetentes estos hongos causan infecciones cutáneas y subcutáneas relacionadas con traumatismos (19). En individuos inmunosuprimidos pueden causar infecciones sistémicas, asociadas a infecciones de piel y tejidos blandos, causando mortalidad hasta un 79% a pesar de la resección quirúrgica y el tratamiento prolongado con anfotericina B (6).

Estudios epidemiológicos sobre infecciones causadas por *Scitalidium dimidiatum (S. dimidiatum)*, actualmente denominado *Neoscytalidium dimidiatum (N. dimidiatum)* y *Scitalidium hyalinum (S. hyalinum)* forma mutante hialina de *N. dimidiatum*; son casi inexistentes, la mayoría de los informes se limitan a la presentación de casos clínicos (27, 28). La presentación clínica es inespecífica e indistinguible de las infecciones causadas por hongos dermatofíticos (29). La infección más común en humanos es por transmisión geofílica observándose en los espacios interdigitales, plantas y uñas de los pies, rara vez en plantas y uñas de las manos (28). En nuestro estudio se aislaron 3 casos *N. dimidiatum* provenientes de ulceras corneales causando endoftalmitis y 1 un aislado de *S. hyalinum* de una lesión en piel. Se han informado casos de infecciones subcutáneas, osteomelitis, endoftalmitis, artritis y algunas de ellas en pacientes inmunodeprimidos, en estos pacientes puede resultar una puerta de entrada para una infección diseminada (30).

Otros tipos de hongos filamentosos menos comunes a los mencionados cuya presentación clínica puede ser afectación de piel y tejidos blandos, sistema nervioso central, compromiso pulmonar y fungemias, encontramos 5 aislados provenientes de pacientes oncológicos, a pesar de que son aislados en menor proporción son causantes de infecciones severas, datos que coinciden con otros investigadores (3, 18,19), ver resultados con más detalle en la tabla 1.

Conclusiones

Los factores de riesgo alteran el funcionamiento del sistema inmunológico, y a pesar de los grandes avances de diagnóstico y terapéutica cada vez está en ascenso una morbimortalidad casi inadmisible por este tipo de hongos. Pacientes con traumatismos severos, pacientes con VIH, pacientes bajo tratamiento antineoplásico o los que van a ser sometidos a trasplantes de órganos o células hematopoyéticas, la coexistencia de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, pacientes en unidades de cuidados intensivos adultos y neonatos; además de recibir nutrición parenteral, antibióticos de amplio espectro, la presencia de catéteres y el tiempo de hospitalización, son factores que hacen al paciente susceptible a desarrollar una enfermedad fúngicas por este tipo de hongos filamentosos capaces de producir una alta mortalidad. De ahí la importancia

en identificar hasta especie este tipo de hongos, a pesar de que determinadas especies estén agrupadas dentro de un complejo, además de que algunas especies de este tipo de hongos son intrínsecamente resistentes a anfotericina B. De esta manera contribuimos con la terapia antifúngica, la cual es bastante compleja. Esta investigación acerca de este tipo de hongos proveniente de un centro asistencial privado donde la mayoría de pacientes que acuden son oncológicos, además de VIH y otras patologías clínicas, permite evaluar la frecuencia con que estos aislados son responsables de infecciones fúngicas, y de esta manera hacer un aporte significativo a la epidemiología local y nacional de este tipo de hongos.

Referencias

1. Pemán, J. Salavert, M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongo Filamentosos y levaduras. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31(5):328-341.
2. Quindós, G. Candidiasis, aspergilosis y otras micosis invasoras en receptores de trasplante de órgano sólido. Rev Iberoam Micol 2011;28(3):110-119.
3. Nucci M, Anaissie E, Queiroz-Tellez F, Tobón A, Restrepo A, and Colombo A. Epidemiology of Oportunistic Fungal InfectionsInLatin America. Clini Infect Dis 2010; 51(5):561-570.
4. Arenas R. Micología Médica Ilustrada. 4ª. Ed. McGraw-Hill-Interamericana, México, DF, 2011.
5. Manual Práctico. I Curso Internacional de Micología Médica. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". 2006.
6. Castón J, Rivero A, Torre-Cisneron J. Espectro y factores de riesgo de la infección fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;34:467-476.
7. Cordeiro R, Texeira M, Soares M, Dos Santos K, Ribolla P, San-Blas G, Bagagli E. Genus Paracoccidioides: Species Recognition and Biogeographic Aspect. Plos One 2012;7(5):e37694. Revisado en internet el 25 de octubre de 2014. Disponible en: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037694
8. García-Ruiz JC, Amutio E, Pontón J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes. Rev Iberoam Micol 2004;21:55-52.
9. Chavez J, Rivas P, Cortés J, Cuervo S, Sánchez R, Parra C. Sensibilidad in vitro de hongos miceliales de aislamientos clínicos en pacientes con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología ESE. Infectio 2010;14(S2):S116-S126.
10. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev 2007;20:115-132.
11. Wheat JL. Histoplasmosis: reviewfor clinicians from nonendemic areas. Mycoses 2006;49:274-282.
12. Restrepo A. Histoplasmosis. En: Restrepo A, Robledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Bedoya V. Enfermedades Infecciosas 6ª edición. Medellín: fondo Editorial CIB;2003.P.316-326.
13. Mata-Essayag S, Colella MT, Roselló A, de Capriles CH, Landaeta ME, de Salazar CP, Magaldi S, Olaizola C, Calatroni MI, Garrido L. Histoplasmosis: a study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. Medicina (Baltimore) 2008;87(4):193-202.
14. Colombo, A. L., Tobón, A., Restrepo, A.,Queiroz-Telles, F, Nucci M.Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. Med Mycol 2011;49(8):785-798.
15. Tobón ÁM. Epidemiología de la histoplasmosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Simposio Las micosis endémicas y oportunistas en pacientes con VIH. Biomédica 2011;31(3):3-315.
16. Carvalho-Dias VM, Santos CB, Arns da Cunha C, Shimakura S, Pasquini R and Queiroz-Telles F. Invasive Aspergillosis in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Restrospective Analysis. The Brazil J Infect Dis 2008;12(5):385-389.
17. Hayes GE, Denning DW. Frecuency, diagnosis and management of fungal respiratory infections. Curr Opin Pulm Med 2013;19(3):259-265
18. Sampathkumer P, Paya CV. Fusarium Infection after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;32:1237-1240.
19. Cuenca-Estrella M, Berenguer J. Infecciones por *Fusarium y Scedosporium*. Otras hialohifomicosis y feohifomicosis. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. 1a ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2006. p.653-63.
20. Guarro J. Serda KA, Horré R, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M, et al. *Scedosporium apiospermun*: changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. Med Mycol. 2006;44:295-327.
21. Serrat C, MagranerJ ,Guna J, Domínguez V, Guerrero A, Borrás R. *Penicillium marneffei* y Peniciliosis. SEIMC2010, revisado el 16 de octubre de 2014. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/.../Pmarneff.pd.
22. Martínez D, Hernández R, Alvarado P, MendozaM. Las micosis en Venezuela: casuística de los Grupos de Trabajo en Micología (1984-2010). Rev Iberoam Micol 2013;30(1):39-46.
23. Olivero R, Domínguez A, Sánchez C, Di-Liberti D. Diagnóstico de paracoccidiodomicosis en el Laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo durante 14 años (1992-2005). Rev Soc Ven Microbiol 2007;27(1):3-10.

24. Dawaher J, Colella MT, Roselló A, Pérez C, Olaizola C, Newman W, Landaeta ME, Rangel L y M Sofía. Paracoccidioidomicosis: clínica, epidemiología y tratamiento. Kasmera 2012;40(2):160-171.
25. Alencar S, Barros D, Lastória J, Pires R, Alencar M. Paracoccidioidomycosis: Frequency, Morphology, and Pathogenesis of Tegumentary Lesions. An Bras Dermatol 2007;82(4):411-417.
26. Bonifaz Alexandro. Micología Médica Básica.Editores, S.A. McGraw-Hill Interamericana, México, 2010.
27. Guarro Josep. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30(1):33-39.
28. Madrid H, Ruíz-Cendoya M, Cano J, et al. Genotyping and in vitro antifungal susceptibility of *Neoscytalidium dimidiatum* isolates from different origins. Int J Antimicrob Agents 2009;34:351-354.
29. Machouart M,Menir P, Helenon R, Quist D, Desbois *N. Scytalidium* and scytalidiosis: What's new in 2012? J Micol Med 2013;23(1):40-46.
30. Escobar M, Carmona J. Lesiones ungueales y cutáneas por *Scytalidium dimidiatum* en Medellín (Colombia), 1990-1999. Presentación de 128 casos y revisión del problema del nombre del agente. Latreia 2000;13(3):140-150.