



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Infección fúngica invasora

Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos

Josep Guarro

Unitat de Microbiologia, Facultat de Medicina, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de septiembre de 2011

Aceptado el 5 de septiembre de 2011

On-line el 12 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Taxonomía

Filogenia

Infección fúngica

Secuenciación del ADN

R E S U M E N

En los últimos años la taxonomía de los hongos causantes de infecciones en el hombre ha cambiado sustancialmente especialmente debido al rápido desarrollo de las técnicas de secuenciación de ADN que han permitido avanzar en el conocimiento de las relaciones filogenéticas entre estos microorganismos. El número de especies fúngicas potencialmente patógenas ha sufrido un espectacular aumento, siendo muchas de ellas especies crípticas que forman parte de complejos de especies que han sustituido a lo que antes eran consideradas como simples morfoespecies. Ello ha ocurrido en diferentes géneros de mucorales y especialmente de ascomicetes tales como *Aspergillus*, *Fusarium*, *Sporothrix* y *Scedosporium*, entre otros. Es frecuente que dichas especies difieran en virulencia y en su respuesta a los antifúngicos por lo que su correcta identificación es de especial importancia para el adecuado tratamiento del paciente. En esta revisión se resumen algunos de los cambios más significativos en la taxonomía de los hongos patógenos que se han producido en los últimos años.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Taxonomy and biology of fungi causing human infection

A B S T R A C T

The advent of molecular techniques, mainly DNA sequencing, has led to important changes in the taxonomy of pathogenic fungi and a better understanding of the phylogenetic relationships among them. The number of fungal species potentially pathogenic for humans has increased dramatically. Most of them are cryptic species belonging to complex species that have replaced traditional single morphospecies. This has occurred in several genera of mucorales and particularly in different ascomycetous genera, such as *Aspergillus*, *Fusarium*, *Sporothrix* and *Scedosporium*, among others. The correct identification of these species is crucial for a better management of patients, since on many occasions those species show different virulence and different antifungal responses. This review summarises some of the most striking recent taxonomic changes produced in pathogenic fungi.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los hongos son organismos eucarióticos caracterizados por la formación de hifas, que son estructuras filamentosas constituidas por una sucesión de células intercomunicadas, que en conjunto constituyen el micelio. Dichas estructuras representan la forma invasiva de los hongos patógenos y son las que se observan en las preparaciones histológicas del tejido infectado, aunque algunos hongos miceliares pueden esporular también en el tejido invadido lo que facilita su diseminación. Sin embargo, un grupo importante también de hongos patógenos no producen hifas y se caracterizan por presentar únicamente estructuras unicelulares (levaduras).

Los hongos desarrollan un papel fundamental en el mantenimiento de la biosfera ya que son los principales descomponedores de la materia orgánica, permitiendo así completar el ciclo de la materia y de la energía. Otra característica importante de los hongos es la producción de metabolitos secundarios de interés en medicina y en biotecnología. Como aspecto negativo debemos destacar la capacidad, que presentan un número importante de hongos, de producir enfermedades en el hombre y en los animales que pueden traducirse en alergias o infecciones fúngicas (micosis).

Muchos hongos tienen un ciclo de vida característico con diferentes formas de reproducción que pueden presentarse como organismos separados con diferente morfología (pleomorfismo). Las formas de reproducción sexual se conocen como teleomorfos y las asexuales como anamorfos. El organismo en conjunto se conoce como holomorfo. Algunas especies fúngicas presentan varios anamorfos que se propagan de forma independiente y se conocen como

Correo electrónico: josep.guarro@urv.cat

Tabla 1

Marcadores moleculares utilizados en la identificación mediante secuenciación del ADN de hongos patógenos

Género o grupo fúngico	Marcador molecular
<i>Acremonium</i>	ITS
<i>Aspergillus</i>	β -tubulina
Dermatofitos	ITS
<i>Fusarium</i>	EF-1 α
Levaduras	D1/D2 (28S rRNA)
Levaduras negras	ITS
Mucorales	ITS
<i>Phaeoacremonium</i>	β -tubulina
<i>Phialemonium</i>	D1/D2 (28S rRNA)
<i>Scedosporium</i>	TUB (β -tubulina)
<i>Sporothrix</i>	Calmodulina

sinanamorfos. La clasificación de los hongos se ha basado tradicionalmente en la morfología de sus estructuras fértiles.

En este trabajo hemos revisado algunos de los cambios más significativos que se han producido en la taxonomía en los hongos patógenos en los últimos años. Profundizar en el conocimiento de la biología y taxonomía de dichos organismos contribuirá, sin duda, en una mejora del tratamiento de las infecciones que producen.

Los esquemas de clasificación de los hongos patógenos han cambiado considerablemente en la última década debido al gran avance de las técnicas moleculares, las cuales han permitido un más fácil acceso a sus secuencias de ADN (tabla 1). Un paso fundamental para un mejor conocimiento de las relaciones filogenéticas de los diversos grupos que integran el reino *Fungi* lo constituyó el trabajo de James et al.¹. Dichos autores realizaron un análisis filogenético de las secuencias de 6 genes de un número importante de especies fúngicas representativas de los diferentes grupos taxonómicos que integran dicho reino. Como resultado de ello, se llevó a cabo una profunda reorganización de las categorías fúngicas superiores, proponiéndose incluso un nuevo esquema taxonómico basado fundamentalmente en criterios moleculares².

Entre los descubrimientos más importantes que han propiciado los análisis moleculares debemos señalar el reconocimiento de dos parásitos tradicionales, *Pneumocystis* y *Microsporidium*, como organismos fúngicos y la exclusión de *Pythium* y *Rhinosporidium* del reino *Fungi*, integrándose en los reinos *Chromalveolata* y *Protozoa*, respectivamente. Las especies de *Pneumocystis* han demostrado ser específicas de huésped, siendo *P. jiroveci* la especie que infecta a los humanos. Dentro del reino *Fungi*, los cambios taxonómicos derivados de los diversos estudios filogenéticos han afectado a un gran número de géneros y especies patógenos para el hombre. A su vez, el análisis de secuencias de numerosos aislados clínicos ha incrementado sustancialmente la diversidad de especies capaces de ocasionar micosis^{1–3}.

Aunque la definición de especie sigue siendo un tema todavía no resuelto en micología, el criterio basado en la utilización del concepto *phylogenetic species recognition* (PSR), consistente en la secuenciación de varios genes y un posterior análisis de sus resultados mediante métodos filogenéticos, ha demostrado ser de gran utilidad en la definición de nuevas especies y en la delimitación de las especies integrantes de algunos géneros complejos⁴. Estos estudios multigénicos han permitido demostrar que muchas especies, que tradicionalmente habían sido consideradas como simples morfoespecies, constituyen en realidad complejos de especies, en muchas ocasiones solo diferenciables molecularmente. Una consecuencia importante desde un punto de vista clínico radica en el hecho de que muchas de estas nuevas especies que forman parte de un agregado o complejo pueden diferir en su sensibilidad a los antifúngicos utilizados comúnmente en clínica. Ello implica que la correcta identificación de los nuevos patógenos suele ser especialmente

Tabla 2

Cambios taxonómicos recientes en especies de *Mucorales* aisladas de muestras clínicas

Nuevas especies	Otros nombres recientes
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	<i>Mycocladius corymbifer</i>
<i>Lichtheimia ramosa</i>	<i>Mycocladius ramosus</i>
<i>Lichtheimia ornata</i>	<i>Absidia ornata</i>
<i>Mucor irregularis</i>	<i>Rhizomucor variabilis</i> var. <i>irregularis</i>
<i>Mucor velutinosus</i>	
<i>Mucor elliposideus</i>	
<i>Apophysomyces variabilis</i>	
<i>Apophysomyces trapeziformis</i>	
<i>Apophysomyces ossiformis</i>	
Complejo <i>Saksenaea vasiformis</i>	
<i>Saksenaea erythrospora</i>	
<i>Saksenaea oblongispora</i>	

importante para el diagnóstico de la infección y para el tratamiento adecuado del paciente. Por desgracia, muchos laboratorios de microbiología clínica no tienen la capacidad o el conocimiento suficiente para identificar muchas de estas nuevas especies filogenéticas, por lo que a menudo deben recurrir al concurso de centros de referencia o laboratorios especializados.

En la actualidad el reino *Fungi*, se divide en dos subreinos, *Dyckaria*, el cual agrupa las divisiones *Ascomycota* y *Basidiomycota*, y el llamado «Hongos Basales» que agrupa al resto de los hongos. Ciñéndonos únicamente a los patógenos, dentro del segundo subreino se ubican aquellas especies que antes pertenecían a la división *Zygomycota* (zigomicetes) y que se ha demostrado constituye un grupo polifilético, por lo que dicha categoría ha sido eliminada en las nuevas clasificaciones^{1–3}. Dentro de este subreino los hongos de interés clínico se agrupan en dos subdivisiones, *Mucoromycotina* con el orden *Mucorales* y *Entomophthoromycotina* con los géneros *Conidiobolus* y *Basidiobolus*, el primero en el orden *Entomophthorales* y el segundo sin una clara afinidad taxonómica (*incertae sedis*).

Mucorales

Dentro del orden *Mucorales* se encuentran algunos géneros de hongos patógenos importantes. Podemos destacar a *Rhizopus* con *Rhizopus oryzae* y *Rhizopus microsporus* entre las especies más frecuentemente aisladas de muestras clínicas^{5,6}. En este género se han producido pocos cambios taxonómicos, pero sí los han experimentado algunos de los géneros que le siguen en orden de importancia clínica como son *Lichtheimia* y *Mucor* (tabla 2). Hasta hace poco el primero de ellos se conocía como *Absidia*, luego pasó a denominarse *Mycocladius* y más recientemente las especies termotolerantes, entre ellas las patógenas humanas, se incluyeron en *Lichtheimia* como *Lichtheimia corymbifera*, *Lichtheimia ramosa* y *Lichtheimia ornata*, mientras que las especies mesófilas se mantienen en *Absidia*⁷. Dentro de *Mucor*, la especie *Mucor circinelloides* es la que presenta una mayor incidencia en clínica⁶, aunque recientemente se han descrito otras especies como *Mucor velutinosus*⁸. Esta especie se ha aislada de muestras clínicas en EE. UU. y recientemente ha sido descrita como causante de una infección diseminada en un paciente hematológico⁹. Sin embargo, los cambios más importantes se han producido en dos géneros mucho menos frecuentes en clínica, pero capaces de ocasionar infecciones muy agresivas y devastadoras que con frecuencia acaban con la vida del paciente en pocos días. Se trata de los géneros *Apophysomyces* y *Saksenaea*, los cuales han demostrado ser, mediante estudios polifásicos, verdaderos complejos de especies^{10,11} (tabla 2). En el primero de ellos, la especie *Apophysomyces variabilis* es la que parecía haber ocasionado la mayoría de casos recientes¹², aunque *Apophysomyces trapeziformis* ha estado involucrada en 13 casos de infección debidos a heridas producidas por un tornado que este año afectó al

estado de Missouri en EE. UU., falleciendo cinco de los pacientes¹³. En el caso de *Saksenaea* parece que las especies predominantes son las que integran el complejo *Saksenaea vasiformis*, aunque recientemente se ha demostrado que *Saksenaea erythrospora*, una de las especies recientemente descritas¹¹, provocó una infección fatal en un paciente herido por la explosión de una bomba en la guerra de Irak (datos no publicados).

Ascomycota

A la división *Ascomycota* pertenecen la mayoría de hongos patógenos, tanto los levaduriformes como los filamentosos. Entre los primeros es de destacar en los últimos años el incremento espectacular de las infecciones por *Candida* (*Saccharomycetales*), especialmente las fungemias nosocomiales. Cabe destacar también un incremento significativo de infecciones por otras especies diferentes de *Candida albicans*, especialmente por *Candida glabrata*, seguida de *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*, entre otras¹⁴. Además, se han publicado un considerable número de especies fenotípicamente similares a alguna de las especies conocidas de *Candida*, pero que son genéticamente distintas. Entre ellas cabe citar a *Candida dubliniensis*, una especie muy próxima a *C. albicans*, de distribución mundial, que se caracteriza por causar, entre otras, infecciones orales y orofaríngeas en pacientes de sida y presentar aislados resistentes al fluconazol¹⁴. Otras especies recientes son *Candida metapsilosis* y *Candida orthopsilosis*. Dichas especies presentan mínimas diferencias en su respuesta a los antifúngicos y solo se pueden diferenciar de *C. parapsilosis* a través de métodos moleculares¹⁵. Cabe destacar que *C. orthopsilosis* ha sido implicada en brotes nosocomiales¹⁶. Recientemente, también se han descrito *Candida nivariensis* y *Candida bracarensis* como especies gemelas de *C. glabrata*^{17,18}. La primera fue descrita originariamente en nuestro país a partir de muestras clínicas y posteriormente aislada de diferentes tipos de infecciones en Indonesia, Japón e Inglaterra. Dicha especie es menos sensible a los azoles que *C. glabrata*. *Candida bracarensis* ha causado diferentes tipos de infecciones en Portugal, Inglaterra y EE. UU., siendo su sensibilidad a los antifúngicos muy parecida a la de *C. glabrata*.

En el caso de los hongos filamentosos se han producido también importantes novedades taxonómicas, algunas de ellas en géneros ya de por sí complejos. Entre ellos cabe citar el grupo de los dermatofitos y los géneros *Aspergillus*, *Scedosporium* y *Fusarium*.

Dermatofitos

Los dermatofitos pertenecen al pequeño grupo de microorganismos con los que casi todos los humanos se infectan en algún periodo de su vida¹⁹. Los recientes estudios moleculares han demostrado que los cuatro géneros anamórficos tradicionales de la familia *Arthrodermataceae* (*Onygenales*): *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Chrysosporium*, no son todos ellos monofiléticos. Por ejemplo, en los árboles filogenéticos de diferentes secuencias de ADN las especies de *Trichophyton* se acomodan dentro de los clados formados por especies de *Microsporum* y *Epidermophyton*. Además, algunas especies de *Chrysosporium* se agrupan con los *Trichophyton* geófilos, situados filogenéticamente distantes de la especie tipo de *Chrysosporium*, *Chrysosporium merdarium*. Aparte de permitir reconocer nuevas especies como *Trichophyton eboreum* y su teleomorfo *Arthroderma olidum*^{20,21}, uno de los aspectos más interesantes que las técnicas moleculares han aportado al estudio de los dermatofitos es el hecho de haber demostrado que algunos biotipos que en base a su morfología y al tipo de infección que producían eran considerados como verdaderas especies, no lo eran en realidad (tabla 3). Dentro del complejo *Trichophyton rubrum* se incluyen las dos especies antropofílicas, *T. rubrum* y *Trichophyton*

Tabla 3

Especies de dermatofitos recientemente sinonimizadas

Especie aceptada	Sinónimos
<i>Arthroderma fulva</i> /Microsporum fulvum	<i>Keratinomyces longifusus</i> , <i>M. bouldardii</i> , <i>M. ripariae</i>
<i>Arthroderma grubyi</i> /Microsporum gallinae	<i>M. vanbreuseghemii</i>
<i>Arthroderma gypseum</i> /Microsporum gypseum	<i>M. appendiculatum</i>
<i>Arthroderma uncinata</i> /Trichophyton ajelloi	Todas las variedades de <i>T. ajelloi</i> , <i>Epidermophyton stockdaleae</i>
<i>Microsporum audouinii</i>	<i>M. langeronii</i> , <i>M. rivalieri</i>
<i>Microsporum canis</i>	<i>M. distortum</i> , <i>M. equinum</i>
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>quinckeanum</i> , <i>T. langeronii</i> , <i>T. sarkisovii</i>
<i>Trichophyton equinum</i>	Todas las variedades de <i>T. equinum</i>
<i>Trichophyton erinacei</i>	<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>erinacei</i>
<i>Trichophyton interdigitale</i>	<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>goetzii</i> , <i>interdigitale</i> , <i>mentagrophytes</i> , <i>nodulare</i> , <i>granulosum</i> , <i>T. kradjenii</i> , <i>T. verrucosum</i> var. <i>autotrophicum</i>
<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>T. fischeri</i> , <i>T. kanei</i> , <i>T. raubitschekii</i> , <i>T. soudanense</i> , <i>T. gourvilii</i> , <i>T. megninii</i>
<i>Trichophyton verrucosum</i>	Todas las variedades de <i>T. verrucosum</i>
<i>Trichophyton violaceum</i>	Todas las variedades de <i>T. violaceum</i> , <i>T. yaoundei</i>

violaceum, que no presentan fase sexual o teleomorfo y que parece que experimentan un tipo de reproducción clonal. La antigua especie *Trichophyton raubitschekii*, que según algunos autores presenta características epidemiológicas diferentes de *T. rubrum* y además es ureasa positiva, se considera en la actualidad sinónima de *T. rubrum*¹⁹. Es de destacar también el hecho de que la especie cosmopolita *T. rubrum*, responsable de la mayoría de tiñas de las uñas y de los pies, y la especie *Trichophyton soudanense*, endémica de África y responsable especialmente de *Tinea capitis* en jóvenes, son la misma especie¹⁹. Importantes cambios taxonómicos también se han producido en el complejo *Arthroderma vanbreuseghemii*. En la actualidad, tres anamorfos de distribución mundial se asocian con este complejo: *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton equinum* y *Trichophyton interdigitale*. Mientras que la primera especie es antropofílica y *T. equinum* es responsable de infecciones en equinos, *T. interdigitale* es la única especie de dermatofitos que presenta heterogeneidad desde un punto de vista ecológico ya que incluye tanto cepas antropofílicas como zoofílicas. Fenotípicamente las cepas zoofílicas de *T. interdigitale* son indistinguibles de las cepas de las antiguas variedades *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulosum* y *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes*¹⁹.

Aspergillus

El género *Aspergillus*, perteneciente al orden *Eurotiales* (clase *Eurotiomycetes*), incluye más de 250 especies, a 20 de las cuales se les atribuyen infecciones oportunistas en el hombre, aunque algunas de ellas solo ocasionalmente. Las especies de mayor interés clínico son *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus ustus*. Dentro de la sección *Fumigati*, a la que pertenece la especie más importante del género, *A. fumigatus*, se han producido importantes cambios, tales como la reciente publicación de *Neosartorya fumigata* como estado sexual de *A. fumigatus*²². Sin embargo, cabe destacar que se trata de una especie heterotática y que una sola cepa no es capaz de desarrollar en cultivo los cuerpos fructíferos correspondientes al teleomorfo, debiendo ser enfrentadas dos cepas compatibles durante largo tiempo para que los formen. Por el contrario, existen otras especies patógenas del mismo género que usualmente desarrollan su estado sexual en cultivo a partir de un solo aislado, tales como *Neosartorya*

hirsutiae, *Neosartorya pseudofischerii* y *Neosartorya udagawae*. Esta última ha sido considerada como una especie emergente en los últimos años, produciendo infecciones invasivas con características diferenciales de las producidas por *A. fumigatus*²³. *Aspergillus lentulus* es otra especie reciente de la misma sección, también morfológicamente parecida a *A. fumigatus*, de la que se puede distinguir básicamente por su lenta esporulación en cultivo y por presentar un patrón de resistencia a los antifúngicos diferente, siendo *A. lentulus* más resistente in vitro a la anfotericina B^{24,25}. *A. terreus* (sección *Terrei*) es otro complejo de especies de creciente interés clínico y que presenta también una sensibilidad disminuida a la anfotericina B. Estudios de secuenciación multilocus han demostrado que la nueva especie *Aspergillus alabamensis* dentro del complejo puede colonizar sujetos inmunocompetentes y presenta una sensibilidad disminuida a la anfotericina B²⁶. Dentro de la sección *Usti*, *A. ustus* ha sido tradicionalmente considerada como un patógeno humano aunque poco frecuente. Sin embargo, recientemente se han investigado algunos aislados clínicos pertenecientes a dicha especie demostrando, mediante análisis de secuencias de ADN, que en realidad pertenecían a una nueva especie, que presenta una sensibilidad reducida a los triazoles, a la que se denominó *Aspergillus calidoustus*²⁷. Además de las citadas, un buen número de especies de *Aspergillus*, tales como *Aspergillus tamarii*, *Aspergillus nomius*, *Aspergillus pseudonomius*, *Aspergillus granulatus*, *Aspergillus deflektus* y *Emicella quadriclineata*, entre otras, han causado infecciones humanas en los últimos años^{14,28}.

Recientemente, se han publicado algunas recomendaciones para la identificación molecular de cepas clínicas de *Aspergillus* a nivel de especie. Una primera identificación fenotípica del aislado se considera como un criterio importante para continuar con la secuenciación de la región ITS y de los genes de la β -tubulina o calmodulina²⁹.

Fusarium

Fusarium es un género anamórfico perteneciente a los ascomycetos del orden *Hypocreales* (clase *Sordariomycetes*) que agrupa a un gran número de especies. La mayoría de ellas son saprobias o parásitas de plantas, aunque también existen especies capaces de infectar humanos y animales, habiendo aumentado significativamente el número de fusariosis en pacientes inmunocomprometidos³⁰. Hasta hace poco, y debido a su importancia en agricultura, la taxonomía del género se basaba principalmente en criterios morfológicos³¹ y en el tipo de planta huésped. Muchas especies presentaban diferentes *formae specialis* las cuales no siempre se correspondían con grupos naturales. Recientemente, diversos autores han utilizado criterios moleculares en la taxonomía de *Fusarium*, basados en la secuenciación de diversos genes, lo que les ha permitido demostrar que las clásicas especies patógenas del género, como son *F. verticillioides* (*F. moniliforme*), *F. oxysporum* y *F. solani*, constituyen en realidad complejos de especies³²⁻³⁶. Así se han podido diferenciar unas 70 especies involucradas en infecciones humanas, la mayoría de las cuales sin nombre específico ya que al no poder ser reconocibles fenotípicamente se ha preferido no asignarles binomios específicos (tabla 4). Considerando la dificultad de identificar morfológicamente muchas de las cepas de especies filogenéticas implicadas en casos clínicos, con el objeto de permitir reconocer dichas cepas y poder realizar estudios epidemiológicos, O'Donnell et al.³² han establecido una nomenclatura particular de secuencias tipos o haplotipos obtenidas mediante la secuenciación de los genes *EF-1 α* , *RPB1* y *RPB2*. Utilizando este procedimiento, la identificación de los aislados clínicos se puede llevar a cabo comparando las secuencias obtenidas con las depositadas en la base de datos *Fusarium-ID* disponible en <http://isolate.fusariumdb.org>. La identificación de los aislados clínicos a nivel de especie o de haplotipos sin duda tiene un gran interés científico y epidemiológico, pero

Tabla 4

Complejos de especies de *Fusarium* que agrupan especies filogenéticas de interés clínico

Complejo de especies	Especies filogenéticas
<i>Fusarium chlamydosporum</i>	3
<i>Fusarium dimerum</i>	5
<i>Fusarium incarnatum/equiseti</i>	20
<i>Fusarium oxysporum</i>	20
<i>Fusarium sambucinum</i>	3
<i>Fusarium solani</i>	21
<i>Fusarium tricinctum</i>	4
<i>Gibberella fujikuroi</i>	11

desde un punto de vista práctico con respecto al tratamiento del enfermo su interés disminuye ya que se ha demostrado que en general la mayoría de especies filogenéticas suelen ser resistentes a los antifúngicos utilizados en clínica³⁴⁻³⁶.

Scedosporium/Pseudallescheria

Las especies que integran este grupo de hongos pertenecen al orden *Microascales* y últimamente han emergido principalmente como causantes de infecciones diseminadas en pacientes neutropénicos. Hasta hace pocos años se conocían únicamente dos especies de *Scedosporium*, *Scedosporium prolificans* y *Scedosporium apiospermum*. Sin embargo, estudios polifásicos recientes han demostrado que la segunda especie constituye en realidad un complejo de especies. Las especies que integran el complejo son *Scedosporium boydii* (teleomorfo *Pseudallescheria boydii*), *S. apiospermum* (teleomorfo *Pseudallescheria apiosperma*), *Pseudallescheria ellipsoidea*, *Pseudallescheria angusta*, *Pseudallescheria fusioidea*, *Pseudallescheria minutispora*, *Scedosporium dehoogii* y *Scedosporium aurantiacum*³⁷⁻³⁹. Se ha demostrado también que algunas de estas especies presentan importantes diferencias en su respuesta a los antifúngicos, siendo *S. aurantiacum* la especie con menor sensibilidad a los mismos³⁹. Esta última especie es la que se identifica fenotípicamente con más facilidad al producir colonias con un reverso anaranjado cuando crecen en agar patata dextrosa²⁸. La diferenciación de las otras especies es más difícil, debiendo recurrir, especialmente los no expertos, a técnicas de secuenciación de ADN.

S. prolificans es otro importante patógeno que ha emergido también en los últimos años. Aunque relacionado con el grupo anterior, está filogenéticamente distanciado y genéticamente más próximo al género teleomórfico *Petriella*. Dicha especie es más virulenta que las anteriormente citadas, ocasionando infecciones diseminadas con una elevada mortalidad y prácticamente resistentes a todos los antifúngicos disponibles⁴⁰. Los primeros casos de infección diseminada por *S. prolificans* en Europa fueron reportados precisamente en nuestro país⁴¹.

Sporothrix

Sporothrix schenckii es un hongo dimórfico perteneciente al orden *Ophiostomatales*, que durante muchos años ha sido considerada como la única especie responsable de esporotricosis, infección subaguda o crónica que afecta a la dermis y al tejido celular subcutáneo y con una distribución mundial. Dicha especie ha sido extensamente estudiada y recientemente se ha demostrado que representa un complejo de especies, siendo las más comunes *S. schenckii sensu stricto*, *Sporothrix globosa* y *Sporothrix brasiliensis*, aunque otras especies tales como *Sporothrix mexicana* y *Sporothrix luriei* han sido también descritas^{42,43}. Aunque hacen falta más estudios, los datos disponibles parecen indicar que las nuevas especies del género presentan diferentes distribuciones geográficas⁴⁴; por ejemplo, *S. brasiliensis* se ha localizado casi exclusivamente en Brasil, mientras que *S. globosa* presenta una

distribución cosmopolita y es de destacar que la mayoría de cepas aisladas de la India pertenecen a esta última especie (datos no publicados). Solo la correcta identificación de estas nuevas especies, mediante secuenciación o por técnicas fisiológicas, nos permitirá dilucidar si las diferentes manifestaciones clínicas de esporotricosis son producidas por especies diferentes. Hasta la fecha se ha demostrado que las diferentes especies que integran el complejo presentan diferente sensibilidad a los antifúngicos⁴⁵.

Otros hongos filamentosos

En los últimos años se han publicado numerosos casos clínicos causados por una gran diversidad de especies fúngicas diferentes de las tradicionales. Especies consideradas exclusivamente saprobas o meros contaminantes de laboratorio han demostrado también ser capaces de infectar al hombre. Entre ellas cabe citar *Acremonium* spp., *Phialemonium* spp., *Phaeoacremonium* spp. y algunas levaduras negras.

Algunas especies del género *Acremonium* son capaces de ocasionar una amplia variedad de infecciones en el hombre⁴⁶, habiéndose descrito diferentes casos en nuestro país⁴⁷. Por la morfología de los hongos así como por su comportamiento en clínica recuerdan a *Fusarium*, aunque la taxonomía de *Acremonium* es más confusa. Es un género muy complejo, claramente polifilético que agrupa a especies que pertenecen a diferentes familias e incluso órdenes⁴⁸. En un estudio reciente en el que se han identificado molecularmente numerosos aislados de origen clínico procedentes de EE. UU., se ha demostrado la existencia de numerosas posibles nuevas especies. En dicho estudio, sorprendentemente, de las 11 especies tradicionalmente consideradas como patógenas potenciales, tales como *Acremonium riccifei*, *Acremonium strictum* o *Acremonium potronii* entre otras, solo fueron identificadas *Acremonium kiliense* y *Acremonium atrogriseum*, que conjuntamente con las cepas del complejo *Acremonium sclerotigenum*-*Acremonium egyptiacum* y *Acremonium implicatum* fueron las predominantes⁴⁹. Recientemente Summerbell et al.⁴⁸ en una extensa revisión del género, utilizando básicamente criterios moleculares, transfirieron las especies oportunistas *A. strictum* y *A. kiliense* al género *Sarocladium*.

Phialemonium es un género de hongos poco diferenciados morfológicamente que puede confundirse con *Acremonium* o con *Fusarium* cuando las especies de este último no producen macroconidios. *Phialemonium* presenta aparentemente una menor incidencia clínica que los otros dos géneros, habiéndosele relacionado con infecciones invasivas graves⁵⁰. Recientemente, se ha demostrado que las dos especies de *Phialemonium* aceptadas, *Phialemonium curvatum* y *Phialemonium obovatum*, no deben ubicarse en el mismo género y que algunas especies crípticas, no descritas hasta la fecha, están también involucradas en clínica⁵¹.

Phaeoacremonium, perteneciente a los *Diaporthales*, causa feohifomicosis en el hombre, caracterizadas generalmente por abscesos subcutáneos, quistes, osteoartritis, etc., tanto en pacientes inmunodeprimidos como inmunocompetentes, y suelen ser precedidas de una inoculación traumática, aunque también han sido descritas ocasionalmente como causantes de infecciones diseminadas en individuos inmunodeprimidos. El género contiene actualmente nueve especies que han causado infecciones en el hombre⁵².

Algunos hongos patógenos que presentan una pigmentación oscura y producen colonias similares a las de las levaduras son las denominadas levaduras negras, la mayoría pertenecen al orden *Chaetothyriales* (clase *Eurotiomycetes*). Clínicamente les caracteriza un neurotropismo muy marcado, siendo las encefalitis una de las manifestaciones más graves¹⁴. Dentro de este grupo cabe destacar a *Rhinocladiella mackenziei*, especie marcadamente neurotrópica endémica del Oriente Medio³. Otras especies de

interés clínico pertenecen a los géneros *Exophiala*, *Cladophialophora* y *Fonsecaea*. La diferenciación fenotípica de las especies de dichos géneros es difícil, pero el análisis de las secuencias de la región ITS ha demostrado ser muy útil para su identificación⁵³. Estudios moleculares han demostrado que *Exophiala jeanselmei*, especie tradicionalmente causante de infecciones subcutáneas, contiene dos especies crípticas, *Exophiala oligosperma* y *Exophiala xenobiotica*, los cuales son agentes comunes de infecciones cutáneas¹⁴. A partir de cepas de *Cladophialophora* aisladas de muestras clínicas se han podido identificar cuatro nuevas especies en dicho género, *Cladophialophora saturnica* y *Cladophialophora inmundata* que causan infecciones cutáneas, *Cladophialophora mycetomatis* relacionada con infección subcutánea y *Cladophialophora samoensis*, un agente endémico de cromoblastomycosis⁵⁴.

Las especies de *Fonsecaea* han sido consideradas tradicionalmente como típicos agentes causantes de cromoblastomycosis. Recientemente utilizando técnicas de AFLP y la secuenciación de varios genes se ha demostrado que *Fonsecaea compacta* es sinónima de *Fonsecaea pedrosoi* y se han propuesto dos nuevas especies, *Fonsecaea monophora* y *Fonsecaea nubica*, las cuales a diferencia de *F. pedrosoi*, que produce infecciones en América Central y del Sur, tienen una distribución mundial^{14,28,55}.

Basidiomycota

Dentro de los basidiomicetos figuran importantes grupos de hongos de interés clínico, especialmente los hongos unicelulares o levaduras, entre los que destacan *Cryptococcus*, *Malassezia* y *Trichosporon*.

Cryptococcus

Dentro del complejo de especies *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* perteneciente al orden *Tremellales* de la clase *Tremellomycetes*, se incluyen dos especies anamórficas, *C. neoformans* y *C. gattii*. Ambas especies difieren en su epidemiología y en los nichos ecológicos que ocupan. *C. neoformans* no suele producir infecciones graves en individuos inmunocompetentes, sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos puede causar infecciones sistémicas con un marcado neurotropismo. Estudios moleculares han revelado la existencia en *C. neoformans* de dos grupos genotípicos que son considerados como variedades, var. *grubii* (serotipo A) y var. *neoformans* (serotipo D), así como la existencia de híbridos diploides o aneuploides dentro del complejo. Los híbridos del serotipo AD han mostrado una elevada incidencia en nuestro país¹⁴. Las dos variedades son especialmente frecuentes en Europa, sin embargo, la primera de ellas tiene una distribución mundial y es responsable de la mayoría de criptococosis en pacientes con sida. La especie *C. gattii* comprende 4 linajes filogenéticos que según algunos autores podrían representar verdaderas especies¹³. Dicha especie infecta principalmente a pacientes inmunocompetentes especialmente en áreas tropicales o subtropicales, aunque ha sido también aislada en Europa en zonas de clima templado o Mediterráneo.

Malassezia

Las especies de *Malassezia* (orden *Malasseziales*, clase *Ustilaginomycetes*) forman parte de la microbiota de la piel normal, especialmente de aquellas áreas ricas en grasa, pero también pueden provocar infecciones dérmicas más o menos importantes y también se han descrito ocasionalmente brotes nosocomiales en neonatos que reciben alimentación lipídica por vía intravenosa. Antes del 1996 solo existían tres especies en el género, *Malassezia sympodialis*, *Malassezia pachydermatis* y *Malassezia furfur*. En 1996

Tabla 5
Especies de *Malassezia*

<i>M. furfur</i>
<i>M. pachydermatis</i>
<i>M. sympodialis</i>
<i>M. globosa</i>
<i>M. obtusa</i>
<i>M. restricta</i>
<i>M. slooffiae</i>
<i>M. dermatis</i>
<i>M. japonica</i>
<i>M. nana</i>
<i>M. yamatoensis</i>
<i>M. caprae</i>
<i>M. equina</i>
<i>M. cuniculi</i>

Guého et al.⁵⁶ llevaron a cabo un estudio fenotípico y molecular proponiendo 4 nuevas especies: *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia restricta* y *Malassezia slooffiae*. *M. globosa*, la más común de ellas, está generalmente involucrada en casos de pitiriasis versicolor, mientras que la citada especie y *M. restricta* predominan en la dermatitis seborreica. Posteriormente, han sido publicadas otras siete especies (tabla 5) aisladas en diferentes tipos de animales, aunque no se ha demostrado que todas ellas sean capaces de producir infección. Todas las especies de *Malassezia* son lípido dependientes, con la única excepción de *M. pachydermatis*, siendo necesaria la presencia de ácidos grasos de cadena larga y técnicas especiales para su aislamiento, conservación e identificación.

Recientemente se han publicado los genomas y proteomas de secreción de *M. globosa* y *M. restricta* revelando la presencia de múltiples lipasas y la ausencia de un gen para la síntesis de ácidos grasos, lo que explica su dependencia lipídica⁵⁷.

Trichosporon

Las especies de *Trichosporon* (orden *Trichosporonales*, clase *Tremellomycetes*) son levaduras caracterizadas por la formación de artroconidios, conidiación meristemática y apresorios. Algunas de las especies de este género son las típicas causantes de la «piedra blanca», aunque pueden producir también infecciones más graves con una elevada mortalidad, especialmente en pacientes hematólogicos. Durante muchos años la única especie del género aceptada fue *Trichosporon beigeli*. Guého et al. llevaron a cabo una revisión del género en base al estudio de la ultraestructura de los poros septales, contenido de guanina-citosina, perfiles nutricionales y análisis de las secuencias parciales del gen *28S rRNA*⁵⁸. En base a ello, la especie *T. beigeli* fue sustituida por seis especies *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon asteroides*, *Trichosporon mucoides*, *Trichosporon inkin* y *Trichosporon ovoides* que causan infecciones en diferentes localizaciones anatómicas. La primera de ellas es la más importante desde un punto de vista clínico y la causante de la mayoría de infecciones invasoras graves, seguida de *T. mucoides* o *T. asteroides*, dependiendo de los autores⁵⁹, *T. ovoides* suele estar asociada a la piedra blanca del cuero cabelludo y *T. inkin* a la del vello púbico¹⁴. Se considera que unas 14 especies de las casi 40 aceptadas en el género son potenciales patógenas humanas⁵⁹ (tabla 6).

Pero también dentro de los basidiomicetos figuran varios hongos filamentosos, que no por menos conocidos son menos relevantes desde un punto de vista clínico. La dificultad en el diagnóstico de las infecciones causadas por dichos hongos radica en que muchos de ellos no esporulan en cultivo y suelen ser considerados como contaminantes. Entre los más conocidos, precisamente porque pueden ser identificados morfológicamente, figuran *Schizophyllum commune*, *Bjerkandera adusta* y varias especies de *Hormographiella*²⁸. *Hormographiella aspergillata* ha sido considerada como una especie

Tabla 6
Especies de *Trichosporon* de interés clínico

<i>T. cutaneum</i>
<i>T. asahii</i>
<i>T. asteroides</i>
<i>T. mucoides</i>
<i>T. inkin</i>
<i>T. jirovecii</i>
<i>T. dermatis</i>
<i>T. domesticum</i>
<i>T. montevidense</i>
<i>T. japonicum</i>
<i>T. coremiiforme</i>
<i>T. faecale</i>
<i>T. loubieri</i>
<i>T. mycotoxinovorans</i>

emergente en pacientes leucémicos⁶⁰. Cabe también indicar que recientes estudios moleculares que han secuenciado las regiones ITS y D1/D2 de numerosos aislados clínicos, morfológica y fisiológicamente identificados como pertenecientes a los basidiomicetos, han demostrado que muchas otras especies pueden estar implicadas también infecciones humanas⁶¹.

Conclusiones

La biología molecular y las técnicas de secuenciación han revolucionado la taxonomía de los hongos patógenos y han cambiado nuestros conocimientos sobre las relaciones existentes entre ellos. Muchos grupos y especies han demostrado ser artificiales y en la actualidad se tiende hacia la elaboración de esquemas de clasificación más naturales basados en criterios filogenéticos, a la vez que se van descubriendo nuevas especies de hongos patógenos. El conocimiento y aplicación de dichos avances en el laboratorio clínico sin duda va a permitir una sustancial mejora del tratamiento de muchas enfermedades fúngicas ya que fundamentalmente depende de la correcta identificación de las especies implicadas.

Bibliografía

- James TY, Kauff F, Schoch CL, Matheny PB, Hofstetter V, Cox CJ, et al. Reconstructing the early evolution of Fungi using a six-gene phylogeny. *Nature*. 2006;443:818–22.
- Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res*. 2007;111:509–47.
- En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 1&2, 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 2314.
- Taylor JW, Jacobson DJ, Kroken S, Kasuga T, Geiser DM, Hibbett DS, et al. Phylogenetic species recognition and species concepts in fungi. *Fungal Genet Biol*. 2000;44:547–52.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634–53.
- Álvarez E, Sutton DA, Cano J, Fothergill AW, Stchigel A, Rinaldi MG, et al. Spectrum of zygomycete species identified in clinically significant specimens in the United States. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1650–6.
- Alastruey-Izquierdo A, Hoffmann K, De Hoog GS, Rodríguez-Tudela JL, Voigt K, Bibashi E, et al. Species recognition and clinical relevance of the zygomycetous genus *Lichtheimia* (syn. *Absidia* pro parte, *Mycocladius*). *J Clin Microbiol*. 2010;48:2154–70.
- Álvarez E, Cano J, Stchigel AM, Sutton DA, Fothergill AW, Salas V, et al. Two new species of *Mucor* from clinical samples. *Med Mycol*. 2011;49:62–72.
- Sugui JA, Christensen JA, Bennett JE, Zelazny AM, Kwon-Chung KJ. Hematogenously disseminated skin disease caused by *Mucor velutinosus* in a patient with acute myeloid leukemia. *J Clin Microbiol*. 2011;49:2728–32.
- Álvarez E, Stchigel AM, Cano J, Sutton DA, Fothergill AW, Chander J, et al. Molecular phylogenetic diversity of the emerging mucoralean fungus *Apophysomyces*: proposal of three new species. *Rev Iberoam Micol*. 2010;27:80–9.
- Álvarez E, García-Hermoso D, Sutton DA, Cano JF, Stchigel AM, Hoinard D, et al. Molecular phylogeny and proposal of two new species of the emerging pathogenic fungus *Saksenaea*. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4410–6.
- Guarro J, Chander J, Álvarez E, Stchigel AM, Robin K, Dalal U, et al. Apophysomyces variabilis infections in humans. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:134–5.

13. CDC. Fatal fungal soft-tissue infections after a tornado–Joplin, Missouri, 2011. *NMWR*. 2011;60:922.
14. Bohekout T, Gueidan C, De Hoog S, Samson R, Varga J, Walther G. Fungal taxonomy: New developments in medically important fungi. *Curr Fungal Infect Rep*. 2009;3:170–8.
15. Tavanti A, Davidson AD, Gow NA, Maiden MC, Odds FC. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. *J Clin Microbiol*. 2005;43:284–92.
16. Lockhart SR, Messer SA, Pfaller MA, Diekema DJ. Geographic distribution and antifungal susceptibility of the newly described species *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in comparison to the closely related species *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2659–64.
17. Correia A, Sampaio P, James S, Pais C. *Candida bracarensis* sp. nov., a novel anamorphic yeast species phenotypically similar to *Candida glabrata*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006;56:313–7.
18. Alcoba-Flórez J, Méndez-Álvarez S, Cano J, Guarro J, Pérez-Roth E, Arévalo MP. Phenotypic and molecular characterization of *Candida nivariensis* sp. nov., a possible new opportunistic fungus. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4107–11.
19. Gräser Y, Scott J, Summerbell R. The new species concept in dermatophytes. A polyphasic approach. *Mycopathologia*. 2008;166:239–56.
20. Brasch J, Gräser Y. *Trichophyton eboreum* sp. nov. isolated from human skin. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5230–7.
21. Campbell CK, Borman AM, Linton CJ, Bridge PD, Johnson EM. *Arthraderma olidum* sp. nov. A new addition to *Trichophyton terrestre* complex. *Med Mycol*. 2006;44:451–9.
22. O'Gorman CM, Fuller HT, Dyer PS. Discovery of a sexual cycle in the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Nature*. 2009;457:471–4.
23. Sugui JA, Vinh DC, Nardone G, Shea YR, Chang YC, Zelazny AM, et al. *Neosartorya udagawae* (*Aspergillus udagawae*), an emerging agent of aspergillosis: how different is it from *Aspergillus fumigatus*? *J Clin Microbiol*. 2010;48:220–8.
24. Balajee SA, Nickle D, Varga J, Marr KA. Molecular studies reveal frequent misidentification of *Aspergillus fumigatus* by morphotyping. *Eukaryot Cell*. 2006;5:1705–12.
25. Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. *Aspergillus* section *Fumigati*: antifungal susceptibility patterns and sequence-based identification. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1244–51.
26. Balajee SA, Baddley JW, Peterson SW, Nickle D, Varga J, Boey A, et al. *Aspergillus alabamensis*, a new clinically relevant species in the section *Terrei*. *Eukaryot Cell*. 2009;8:713–22.
27. Varga J, Houbraken J, Van Der Lee HA, Verweij PE, Samson RA. *Aspergillus calidoustus* sp. nov., causative agent of human infections previously assigned to *Aspergillus ustus*. *Eukaryot Cell*. 2008;7:630–8.
28. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. Atlas of Clinical Fungi. 3.ª ed. Utrecht: Cetraalbureau voor Schimmelmicrocultures; 2009. CD-ROM version; 2009.
29. Balajee SA, Borman AM, Brandt ME, Cano J, Cuenca-Estrella M, Dannaoui E, et al. Sequence-based identification of *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Mucorales* species in the clinical mycology laboratory: where are we and where should we go from here? *J Clin Microbiol*. 2009;47:877–84.
30. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695–704.
31. Guarro J, Gené J. *Fusarium* infections. Criteria for the identification of the responsible species. *Mycoses*. 1992;35:109–14.
32. O'Donnell K, Sutton DA, Rinaldi MG, Gueidan C, Crous PW, Geiser DM. Novel multilocus sequence typing scheme reveals high genetic diversity of human pathogenic members of the *Fusarium incarnatum*-*F. equiseti* and *F. chlamydosporum* species complexes within the United States. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3851–61.
33. O'Donnell K, Sutton DA, Rinaldi MG, Sarver BAJ, Balajee SA, Schroers H-J, et al. Internet-accessible DNA sequence database for identifying fusaria from human and animal infections. *J Clin Microbiol*. 2010;48:3708–18.
34. Azor M, Cano J, Gené J, Guarro J. High genetic diversity and poor in vitro response to antifungals of clinical strains of *Fusarium oxysporum*. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:1152–5.
35. Azor M, Gené J, Cano J, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, et al. In vitro antifungal susceptibility and molecular characterization of clinical isolates of *Fusarium verticillioides* (*F. moniliforme*) and *Fusarium thapsinum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2228–31.
36. Azor M, Gené J, Cano J, Guarro J. Universal in vitro antifungal resistance of genetic clades of the *Fusarium solani* species complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1500–3.
37. Guarro J, Kantarcioglu AS, Horrè R, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca Estrella M, Berenguer J, et al. *Scedosporium apiospermum*: changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. *Med Mycol*. 2006;44:295–327.
38. Gilgado F, Cano J, Gené J, Sutton DA, Guarro J. Molecular and phenotypic data supporting distinct species statuses for *Scedosporium apiospermum* and *Pseudallescheria boydii* and the proposed new species *Scedosporium dehoogii*. *J Clin Microbiol*. 2008;46:766–71.
39. Gilgado F, Serena C, Cano J, Gené J, Guarro J. Antifungal susceptibilities of the species of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:4211–3.
40. Rodríguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, De Hoog GS, et al. Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. *Med Mycol*. 2009;47:359–70.
41. Marin J, Sanz MA, Sanz GF, Guarro J, Martínez ML, Prieto M, et al. Disseminated *Scedosporium inflatum* infection in a patient with acute myeloblastic leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10:759–61.
42. Guarro J, de Hoog GS. *Bipolaris*, *Scedosporium*, *Sporothrix*, and other melanized fungi. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editors. Manual of Clinical Microbiology. 10.ª ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 1943–61.
43. Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3198–206.
44. Madrid H, Cano J, Gené J, Bonifaz A, Toriello C, Guarro J. *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:218–22.
45. Marimon R, Serena C, Gené J, Cano J, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of five species of *Sporothrix*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:732–4.
46. Das S, Saha R, Dar SA, Ramachandran VG. *Acremonium* species: a review of the etiological agents of emerging hyalohyphomycosis. *Mycopathologia*. 2010;170:361–75.
47. Guarro J, Del Palacio A, Gené J, Cano J, González CG. A case of colonization of a prosthetic mitral valve by *Acremonium strictum*. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:146–8.
48. Summerbell RC, Gueidan C, Schroers HJ, De Hoog GS, Starink M, Rosete YA, et al. *Acremonium* phylogenetic overview and revision of *Gliomastix*, *Sarocladium*, and *Trichothecium*. *Stud Mycol*. 2011;68:139–62.
49. Perdomo H, Sutton DA, García D, Fothergill AW, Cano J, Gené J, et al. Spectrum of clinically relevant *Acremonium* species in the United States. *J Clin Microbiol*. 2011;49:243–56.
50. Rivero M, Hidalgo A, Alastruey-Izquierdo A, Cía M, Torroba L, Rodríguez-Tudela JL. Infections due to *Phialemonium* species: case report and review. *Med Mycol*. 2009;47:766–74.
51. Perdomo H, Sutton DA, García D, Fothergill AW, Gené J, Cano J, et al. Molecular and phenotypic characterization of *Phialemonium* and *Lecythophora* isolates from clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1209–16.
52. Mostert L, Groenewald JZ, Summerbell RC, Robert V, Sutton DA, Padhye AA, et al. Species of *Phaeoacremonium* associated with infections in humans and environmental reservoirs in infected woody plants. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1752–67.
53. Zeng JS, De Hoog GS. *Exophiala spinifera* and its allies: diagnostics from morphology to DNA barcoding. *Med Mycol*. 2007;46:193–208.
54. Badali H, Carvalho VO, Vicente V, Attali-Angelis D, Kwiatkowski IB, Gerrits Van Den Ende AH, et al. *Cladophialophora saturnica* sp. nov., a new opportunistic species of Chaetothyriales revealed using molecular data. *Med Mycol*. 2009;47:51–62.
55. Najafzadeh MJ, Sun J, Vicente VA, Klaassen CHW, Bonifaz A, Gerrits van den Ende AHG, et al. Molecular epidemiology of *Fonsecaea* species. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:464–9.
56. Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1996;69:337–55.
57. Xu J, Saunders CW, Hu P, Grant RA, Boekhout T, Kuramae EE, et al. Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:18730–5.
58. Guého E, Smith MT, De Hoog GS, Billon-Grand G, Christen R, Batenburg-van der Vegte WH. Contributions to a revision of the genus *Trichosporon*. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1992;61:289–316.
59. Chagas-Neto TC, Chaves GM, Melo AS, Colombo AL. Bloodstream infections due to *Trichosporon* spp.: species distribution, *Trichosporon asahii* genotypes determined on the basis of ribosomal DNA intergenic spacer 1 sequencing, and antifungal susceptibility testing. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1074–81.
60. Conen A, Weisser M, Hohler D, Frei R, Stern M. *Hormographiella aspergillata*: an emerging mould in acute leukaemia patients? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:273–7.
61. Romanelli AM, Sutton DA, Thompson EH, Rinaldi MG, Wickes BL. Sequence-based identification of filamentous basidiomycetous fungi from clinical specimens: a cautionary note. *J Clin Microbiol*. 2010;48:741–52.