



Revisión

Epidemiología de las micosis invasoras: un paisaje en continuo cambio

Guillermo Quindós



Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Bilbao, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 19 de noviembre de 2018

Palabras clave:

Epidemiología

Micosis

Candidiasis

Candida auris

Aspergilosis

Aspergillus fumigatus

Resistencia a los antifúngicos

R E S U M E N

El paisaje epidemiológico de las micosis invasoras está en continua evolución, hecho que tiene implicaciones importantes en el diagnóstico y el tratamiento. El número de estas infecciones sigue siendo alto, particularmente en recién nacidos, ancianos y pacientes ingresados en UCI, o que usan prótesis, catéteres u otros dispositivos intravenosos, o reciben diferentes tratamientos inmunosupresores o quimioterapia antineoplásica, o en los receptores de trasplantes. Además, pueden estar asociadas a la infección por el VIH. Muchas micosis se adquieren por inhalación, contacto o ingestión, pero los hongos también pueden acceder al torrente sanguíneo a través de agujas y catéteres.

La candidiasis invasora continúa siendo la micosis más frecuente, pero se observa un cambio etiológico progresivo de *Candida albicans* a otras especies de *Candida*, como *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* o la especie multiresistente *Candida auris*. Sin embargo, la aspergilosis invasiva puede ser predominante en entornos muy específicos, como el de los receptores de trasplante de médula ósea. Además, *Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Fusarium* y *Rhizopus* pueden causar enfermedades devastadoras. Existen importantes variaciones etiológicas, entre hospitales y países, relacionadas con múltiples factores, como sus características locales y las enfermedades subyacentes de los pacientes, o las diferentes praxis en los servicios médicos y quirúrgicos. La mortalidad atribuida sigue siendo alta, aunque varía del 30% en la candidiasis invasora al 90-100% en determinadas presentaciones clínicas de escedosporiosis y mucormicosis. La gran complejidad de los pacientes y la creciente diversidad de hongos patógenos son desafíos importantes para mejorar el diagnóstico, crear redes de vigilancia e implementar medidas de control de estas micosis.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Micología.

Epidemiology of invasive mycoses: A landscape in continuous change

A B S T R A C T

The landscape of invasive mycoses is in a continuous evolution with important implications for their diagnosis and treatment. The overall burden remains high, particularly in neonates and the elderly, patients admitted to intensive care units, using prostheses, catheters or other intravenous devices, those receiving different immunosuppressant treatments or antineoplastic chemotherapy, or transplant recipients. In addition, opportunistic mycoses can be associated with HIV infection. Many fungal infections are acquired by inhalation, direct contact or ingestion, but fungi can also enter into the bloodstream through needles or catheters.

Invasive candidiasis remains the most frequent mycosis, but its aetiology progressively shifts from *Candida albicans* to other species of *Candida*, such as *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, or the multi-resistant *Candida auris*. However, aspergillosis can be predominant in specific conditions, such as bone marrow transplant recipients. Moreover, *Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Fusarium* and *Rhizopus* can cause devastating illnesses. There are significant variations among hospitals and countries that are related to many factors, such as local characteristics of mycoses and patients, or different practices between medical and surgical wards. The attributed mortality remains high, ranging from 30% in invasive candidiasis to 90-100% in some clinical presentations of scedosporiosis and mucormycosis. The extremely complexity

Keywords:

Epidemiology

Mycoses

Candidiasis

Candida auris

Aspergillosis

Aspergillus fumigatus

Antifungal resistance

Correo electrónico: Guillermo.Quindos@ehu.eus

<https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.002>

1130-1406/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Micología.

of patients and the growing diversity of pathogenic fungi are major challenges for improving diagnosis, creating surveillance networks, and implementing control measures for these invasive infections.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Micología.

Nuestro planeta está habitado por cientos de miles de especies de hongos, y es muy posible que falten por identificar alrededor de un millón de especies nuevas. La inmensa mayoría de estos hongos desempeñan un papel importante en el reciclado de la materia orgánica en descomposición y contribuyen de forma eficiente a que los sistemas estén equilibrados. Sin embargo, un número escaso de centenares de especies pueden comportarse como hongos patógenos oportunistas y causar enfermedades. Apenas unas decenas son patógenos verdaderos, capaces de provocar micosis superficiales leves o invadir y dañar tejidos y órganos internos que causan infecciones invasoras de mortalidad elevada. *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* e *Histoplasma* son la causa del 90% del millón y medio de muertes anuales que se estima están asociadas con las micosis invasoras, un número que es similar al de los fallecimientos causados por paludismo y tuberculosis^{1,7,9,13,46,55}.

Existen importantes variaciones temporales y geográficas en la epidemiología de las micosis invasoras. Es importante conocer con mayor precisión qué grupos de pacientes están en una situación de riesgo mayor y qué enfermedades subyacentes, factores médico-quirúrgicos y hábitos son los que predisponen a padecerlas. Entre las personas en un riesgo mayor de sufrir una micosis invasora destacan los infectados por el VIH y otros pacientes con inmunodeficiencias graves, los niños prematuros o recién nacidos de bajo peso por su inmadurez inmunitaria, los ancianos por su inmunosenescencia, los enfermos en estado grave ingresados en unidades de cuidados intensivos, aquellos que necesitan el uso de prótesis, catéteres u otros dispositivos intravenosos, los pacientes con quemaduras graves, los que han sufrido intervenciones quirúrgicas extensas, sobre todo del aparato digestivo, los receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos o de órganos sólidos, y los tratados de forma prolongada con bioterapia, fármacos antineoplásicos, antibióticos de amplio espectro, corticoides, inmunosupresores u otros fármacos que alteran las barreras anatómicas, la microbiota y las defensas innatas o adaptativas (tabla 1)^{6,7,9,27,29,40,41,46}.

El escenario actual de las micosis invasoras nos muestra una población de pacientes inmunodeprimidos en continuo aumento, y una profilaxis y un tratamiento de las candidiasis invasoras causadas por *Candida albicans* cada vez más eficaces, junto con un incremento de las infecciones por otras especies de *Candida*, *Aspergillus*, mucorales, *Fusarium*, *Lomentospora/Scedosporium*, *Cryptococcus* y otros hongos levaduriformes. La etiopatogenia de estas micosis emergentes es menos conocida, y su diagnóstico y tratamiento son mucho más complicados^{1,17,42,47}. Un ejemplo de esta compleja situación es la preocupante aparición de brotes nosocomiales de infecciones graves causadas por *Candida auris*, un hongo multirresistente a los fármacos antifúngicos de uso habitual, que muestra una elevada capacidad de adaptación y persistencia en el medio hospitalario^{15,42}.

Además, el hecho de que las micosis invasoras no sean consideradas enfermedades de declaración obligatoria impide conocer las cifras reales de morbilidad causadas por estas infecciones en cada país y dificulta el esclarecimiento de muchos de los factores y variables que influyen en su prevalencia. En este sentido, es muy interesante el trabajo de estimación del número de casos anuales de micosis en diferentes países llevado a cabo por Bongomin et al. dentro del programa LIFE⁷. Aunque la definición de micosis de índole grave que han utilizado es bastante subjetiva en estos trabajos se

Tabla 1

Factores y enfermedades que predisponen a desarrollar una infección fúngica invasora

Factor	Micosis
Exposición ambiental	Aspergilosis Micosis endémicas Hialohifomicosis Feohifomicosis Candidiasis Aspergilosis Infección por <i>Malassezia</i>
Rotura de las barreras anatómicas (cirugía, catéteres, quimioterapia, ventilación asistida, hemodiálisis, diálisis peritoneal, traumatismo, etc.)	Candidiasis Aspergilosis Candidiasis Aspergilosis Tricosporonosis Geotricosis Hialohifomicosis Feohifomicosis Aspergilosis Candidiasis Criptococosis Neumocistosis Histoplasmosis Coccidioidomicosis Candidiasis
Alteración o supresión de la microbiota por el tratamiento antimicrobiano	
Neutropenia y deficiencias en la fagocitosis	
Inmunodeficiencia celular (sida, recepción de órganos trasplantados, bioterapia, etc.)	
Inmadurez inmunitaria e inmunosenescencia	
Diabetes y otras enfermedades metabólicas	Mucormicosis Candidiasis

estima que entre un 1 y un 3% de la población mundial las padece, con una gran variación entre países. Probablemente, la incidencia anual estimada de la candidiasis invasora de 2–20 casos por cada 100.000 habitantes se acerca bastante a la realidad. Las incidencias mayores se encontrarían en países como España, Dinamarca o Estados Unidos, donde diversos estudios poblacionales han encontrado cifras similares^{3,17,27,44}. La incidencia parece más baja para la criptococosis meníngea y diseminada y la aspergilosis invasora (1 a 6 casos), pero se observan grandes variaciones epidemiológicas entre países y centros hospitalarios de un mismo país relacionadas con las condiciones socio-sanitarias, las enfermedades y sus factores de riesgo subyacentes la praxis médica en los diferentes servicios hospitalarios, etc. (fig. 1). La incidencia anual de las micosis invasoras menos frecuentes todavía es más difícil de establecer, aunque se estima que se producen 0,2 casos anuales de mucormicosis y entre 0,1 y 0,2 casos de hialohifomicosis y feohifomicosis. La mortalidad atribuida a las micosis invasoras se mantiene demasiado alta: entre el 20 y el 40% en la candidiasis invasora, más del 50% en la aspergilosis invasora y más del 90% en algunas mucormicosis y escedosporiasis^{7,21,24,25,38,44,49,52}.

Un reducido grupo de hongos, como *Candida* y *Malassezia*, forman parte de la microbiota humana. Sin embargo, provocan micosis endógenas cuando las condiciones fisiológicas adecuadas se alteran en favor del microorganismo. La mayoría de las especies de *Candida* que habitan en el ser humano colonizan las superficies corporales desde los primeros días de vida. La boca y el aparato digestivo están colonizados por *Candida* en el 30–50% de las personas, siendo más frecuente en lactantes, ancianos con prótesis dentales, personas que han recibido un tratamiento con antibióticos o quimioterapia, personas con diabetes mal controlada, pacientes hospitalizados y

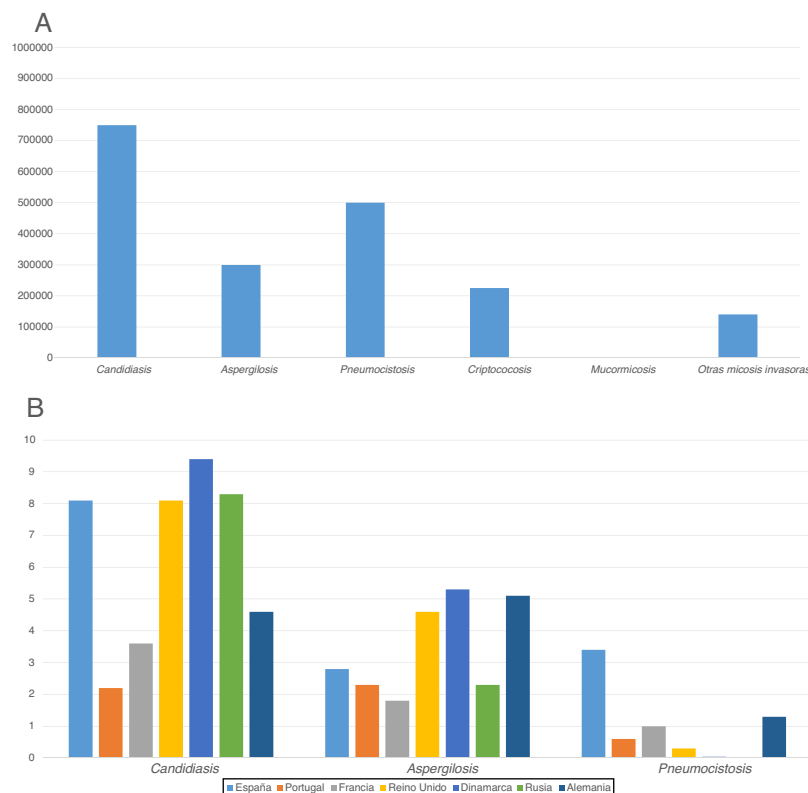


Figura 1. Incidencia anual estimada de las principales micosis invasoras: A) Global. B) En algunos países europeos (por cada cien mil habitantes)^{7,21,24,38,49,52}.

personas infectadas por el VIH. *C. albicans* puede aislarse en el aparato genital del 10-40% de las mujeres sin candidiasis vulvovaginal. La colonización del aparato digestivo es el origen endógeno de la mayoría de las candidiasis invasoras. La alteración de las barreras anatómicas y fisicoquímicas por intervenciones quirúrgicas, inserción de catéteres intravenosos o sondas urinarias facilita la entrada de *Candida* en el torrente sanguíneo y su diseminación multiorgánica. Además, la modificación o supresión de la microbiota por un tratamiento con antibióticos de amplio espectro facilita la proliferación y aumento de la población celular de *Candida* y un desequilibrio en la inmunidad del huésped que incrementa el riesgo de translocación intestinal y el paso de *Candida* a la sangre (tabla 1)^{3,10,19,45,46,48}.

Las candidiasis invasoras son la causa de morbilidad global más importante. Sin embargo, habría que indicar que en algunas zonas del planeta, como el África subsahariana y determinadas áreas de América, sus habitantes sufren micosis graves sobreañadidas habitualmente a la infección por el VIH, como la meningoencefalitis criptocócica o diferentes presentaciones de histoplasmosis diseminada. En estos enfermos con infección por el VIH, las micosis invasoras han disminuido de manera drástica en aquellas naciones con mejores condiciones sociosanitarias gracias a la generalización del tratamiento efectivo con fármacos antirretrovirales^{40,41,48,55}.

La incidencia de la candidiasis invasora aumentó en las décadas de 1980 y 1990, probablemente como consecuencia de las terapias inmunosupresoras usadas en el tratamiento de las neoplasias y en el trasplante de órganos. Aunque su incidencia se mantiene estable en la actualidad, la mortalidad asociada no ha descendido en enfermos críticos ni en pacientes con neutropenia profunda o con otras inmunodeficiencias. *Candida* continúa siendo uno de los cinco agentes patógenos aislados con mayor frecuencia en hemocultivos en muchos hospitales terciarios. Este es un dato relevante porque la candidemia es solo la punta del

iceberg de las candidiasis invasoras, ya que *Candida* solo se recupera del 25-70% de los hemocultivos de los pacientes que la sufren^{3,27,39,48,60}.

También puede producirse una transmisión exógena de *Candida* a través de materiales y objetos contaminados, por el personal sanitario y entre pacientes. Suele asociarse a la nutrición parenteral, al uso intravenoso de fármacos, al reemplazamiento de válvulas cardíacas, prótesis o al trasplante de órganos (tabla 1). El ingreso en la UCI y la prolongación de la estancia hospitalaria son factores independientes de riesgo de padecer candidiasis invasora y de transmisión nosocomial de *Candida*. Es importante señalar que un tercio de las candidiasis invasoras se diagnostican en enfermos que reciben cuidados sanitarios en su domicilio que necesitan nutrición parenteral, quimioterapia, hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria crónica. Alrededor del 95% de las candidiasis invasoras están causadas por cinco especies de *Candida*: *C. albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* (fig. 2). Otras especies como *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, *Candida norvegensis* y *Candida rugosa* pueden causar infecciones de manera esporádica. Las candidiasis están causadas en su mayoría (40-75%) por la especie *C. albicans*. Sin embargo, cada vez son más frecuentes las candidiasis invasoras causadas por *C. parapsilosis*, *C. glabrata* o *C. tropicalis*, que se caracterizan por su menor sensibilidad a los fármacos antifúngicos^{27,31,42,44,45,48}.

En América Latina, España y otros países mediterráneos, *C. parapsilosis* se aísla en los hemocultivos con mayor frecuencia que *C. glabrata*, sobre todo en recién nacidos prematuros de bajo peso ingresados en UCI neonatales y en pacientes que reciben nutrición parenteral en asociación al uso de catéteres intravasculares. Las candidiasis invasoras causadas por *C. parapsilosis* tienen menor mortalidad (20%) y su origen exógeno permite adoptar medidas preventivas eficaces. *C. glabrata* es un patógeno cada vez más frecuente en América del Norte y en los países del centro y norte de Europa. *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei* se aíslan con mayor

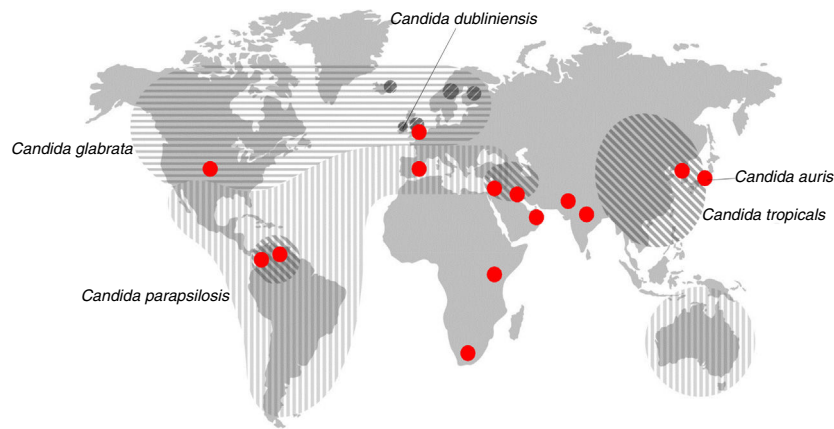


Figura 2. Distribución geográfica de las especies principales de *Candida* diferentes de *Candida albicans* que son la segunda causa de candidemia. Los círculos rojos representan los lugares donde se han descrito candidiasis causadas por *Candida auris*. Fuente: modificada de Quindós⁴⁵.

frecuencia en ancianos, pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos con neutropenia profunda o prolongada. La etiología de las candidiasis se complica aún más si tenemos en cuenta que *C. glabrata* engloba por lo menos a tres especies, *Candida glabrata sensu stricto*, *Candida braccarensis* y *Candida nivariensis*, y algo similar ocurre con *C. parapsilosis*, que integra a *Candida parapsilosis sensu stricto*, *Candida metapsilosis* y *Candida orthopsilosis*. En el reciente estudio epidemiológico español Fungemyca, *C. orthopsilosis* era la quinta causa de candidemia, por delante de *C. krusei*, un hecho que tiene especial relevancia clínica^{31,39,40,44,58}. Se puede consultar una revisión reciente en la que se detallan las variaciones geográficas de la etiología de las candidiasis invasoras⁴⁵.

En los últimos años, varias agencias han emitido alertas sanitarias ante la aparición y expansión de *C. auris*, una especie emergente que causa infecciones, muchas veces en forma de brotes, relacionadas con los cuidados de la salud, sobre todo en UCI y las unidades de reanimación, y cuya mortalidad puede llegar a superar el 40%^{16,20,59}. Esta especie es resistente al fluconazol y algunas cepas han mostrado multiresistencia a otros fármacos, como el voriconazol, la anfotericina B e, incluso, las equinocandinas²⁸. *C. auris* se aisló por primera vez en 2009 de una paciente japonesa de 70 años que padecía una infección del oído (de ahí el epíteto *auris*)⁵³.

Después de la descripción del primer caso, se ha comprobado que algunas candidiasis en Corea del Sur (2008), atribuidas etiológicamente a otras especies de *Candida*, habían sido causadas por *C. auris*³⁴. Además, se han descrito nuevos casos de candidiasis invasora entre 2011 y el momento actual en Corea del Sur, India, Pakistán, Sudáfrica, Kenia, Kuwait, Venezuela, Reino Unido, Colombia, España, Israel y Estados Unidos (fig. 2)^{5,8,11,32,35,51,54}.

Lockhart et al.³⁰ han realizado un estudio retrospectivo exhaustivo reidentificando más de 15.000 aislamientos de *Candida* que habían sido obtenidos desde 2004 en hemocultivos. Solo encontraron cuatro aislamientos de *C. auris* obtenidos en 2004, 2009, y dos de 2015. Sin embargo, estos autores no encontraron más aislamientos de *C. auris* entre 1996 y 2009. Entre las causas de esta nueva aparición de *C. auris* se consideran como las más probables el mayor uso de los fármacos antifúngicos y el cambio del nicho ecológico de esta especie^{15,16,54}.

Dos de los brotes hospitalarios de candidiasis por *C. auris* más importantes han ocurrido en el Royal Brompton Hospital (Londres) en 2015⁵⁴ y en el Hospital La Fe (Valencia) en 2016⁵¹. Este último brote aún se mantiene activo. Ambos nos muestran el origen exógeno de *C. auris* y su gran capacidad para persistir de forma prolongada, meses o años, en el ambiente hospitalario, un hecho probablemente asociado a la existencia de brechas en las medidas de control de la infección. *C. auris* ha sido aislada del suelo de las

habitaciones con pacientes colonizados o infectados, de las superficies del mobiliario, pantallas y teclados, y del alféizar interior de las ventanas, donde todas ellas podrían actuar como reservorios. *C. auris* posee unas características que la hacen más resistente que otras especies de *Candida*, como la tolerancia a la temperatura (viable a 42 °C) y a concentraciones bajas de detergentes y antisépticos de uso hospitalario^{51,54,57}. Varios estudios con técnicas moleculares de tipificación de los aislamientos han confirmado una transmisión de *C. auris* dentro del hospital a partir del ambiente y de los dispositivos médicos contaminados con esta especie, y de las manos del personal sanitario y otros trabajadores del hospital. Estos estudios moleculares han permitido establecer varios grupos homogéneos de aislamientos clínicos de *C. auris* relacionados geográficamente (Corea/Japón, India/Pakistán, Sudáfrica y Venezuela/Colombia) que han emergido de forma independiente, pero se están diseminando a otras regiones^{8,30}.

Otras levaduras causan micosis cuyos cuadros clínicos pueden ser graves, como meningitis (*Cryptococcus*), neumonía (*Pneumocystis*) o enfermedad invasora diseminada (*Saprochaete*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* y *Trichosporon*), sobre todo en poblaciones muy concretas de pacientes graves, como los que sufren neoplasias hematológicas y reciben un tratamiento de profilaxis antifúngica^{1,9,13,40,55}. La mayoría de las infecciones causadas por *Malassezia* se han descrito en recién nacidos prematuros o de bajo peso y en otros pacientes que recibían una nutrición parenteral rica en lípidos. *Malassezia pachydermatis* ha provocado brotes nosocomiales de fungemia en pacientes cuidados por dueños de perros con otitis externa causadas por esta^{10,37}.

Sin embargo, la mayoría de los hongos no necesitan parasitar al ser humano ni a otros animales para sobrevivir. El reservorio telúrico, suelo enriquecido con materia orgánica y compuestos nitrogenados, es uno de los nichos ecológicos al que están perfectamente adaptados. Estos hongos actúan como agentes exógenos, bien con un carácter cosmopolita (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, mucorales, *Sporothrix*, etc.), o bien están restringidos a determinadas regiones geográficas (hongos dimorfos como *Blasotomycetes dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Paracoccidioides lutzii*, *Histoplasma capsulatum* o *Talaromyces marneffeii*). *B. dermatitidis* se ha aislado en zonas boscosas con excrementos de castores, *P. brasiliensis* en madrigueras de armadillos, *H. capsulatum* en cuevas habitadas por murciélagos, y *C. posadasii* y *C. immitis* en zonas desérticas contaminadas con excrementos de murciélagos y roedores (tabla 2). Los viajes transoceánicos, las migraciones, la apertura de nuevos espacios para el asentamiento humano que provocan deforestación y otras alteraciones del entorno, junto con los cambios climáticos regionales y globales, están provocando importantes

Tabla 2
Ecología fúngica

Hábitat	Hongo	Adquisición	Micosis
Cosmopolita: suelo, plantas, alimentos, aire, etc.	<i>Aspergillus</i>	Inhalación	Aspergilosis
América: suelo y materia orgánica en descomposición	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Contaminación de heridas Inhalación	Blastomycosis
Cosmopolita: mucosas y piel	<i>Candida</i>	Translocación en la mucosa digestiva Inoculación (catéteres y otros utensilios biomédicos) Contaminación de soluciones parenterales	Candidiasis
América: suelos y polvo de áreas desérticas	<i>Coccidioides immitis</i> / <i>Coccidioides posadasii</i>	Inhalación	Coccidioidomicosis
Cosmopolita: suelo rico en excrementos, árboles (eucaliptos) y plantas	<i>Cryptococcus neoformans</i> / <i>Cryptococcus gattii</i>	Implantación traumática Inhalación Implantación traumática	Criptococosis
América y África: suelo rico en nitrógeno (excrementos de aves y murciélagos)	<i>Histoplasma capsulatum</i> / <i>Histoplasma duboisii</i>	Inhalación	Histoplasmosis
Cosmopolita: suelo, plantas, alimentos, aire, etc.	Mucorales	Inhalación Inoculación (utensilios biomédicos) Contaminación de heridas	Mucormicosis
América: suelo y vegetación	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> / <i>Paracoccidioides lutzii</i>	Inhalación	Paracoccidioidomicosis
Cosmopolita: suelo, plantas, arbustos, madera, etc.	<i>Sporothrix</i>	Implantación Contacto	Esporotricosis
Asia: suelo y ratas del bambú	<i>Talaromyces marneffe</i>	Inhalación	Peniciliosis marneffe o infección por <i>T. marneffe</i>

modificaciones en la distribución geográfica de las micosis. Un ejemplo es la aparición de brotes de criptococosis por *Cryptococcus gattii* en la isla canadiense de Vancouver (Columbia británica) y en los estados de Washington y Oregón (EE. UU.). Estas dos áreas están lejos de sus nichos ecológicos en zonas tropicales y subtropicales. Otro ejemplo es la micosis por *T. marneffe* (*Penicillium marneffe*), conocida como peniciliosis marneffe o talaromicosis, que se observa casi en exclusiva en el sudeste asiático. La ampliación de los hábitats muestra la gran capacidad adaptativa de hongos, como *C. immitis* o *C. posadasii*, a las condiciones más extremas, y resaltan el hecho de que podemos encontrarnos con hongos potencialmente patógenos en todas las latitudes y ambientes que pueden causar brotes infecciosos^{6,13,14,23,50}.

La mayoría de las micosis invasoras exógenas se adquieren por inhalación de conidios que si no son eliminados en el pulmón pueden multiplicarse en los alvéolos y diseminarse a otros órganos por contigüidad o por vía sanguínea. En el aire hay un elevado número de conidios fúngicos y la baja incidencia de las micosis invasoras refleja la gran eficacia de nuestros mecanismos defensivos innatos y adaptativos. Según el estado inmunitario de las personas, pueden causar infecciones asintomáticas, procesos pulmonares granulomatosos o infecciones generalizadas con una mortalidad alta. Otras vías de entrada son el contacto directo, la implantación por un traumatismo o pinchazos con espinas y astillas (mucorales, *Pseudallescheria*, *Sporothrix*, etc.), la ingesta (*Microsporidium* y mucorales), la cirugía, sobre todo abdominal, o el acceso a la circulación sanguínea a través de agujas, catéteres, prótesis u otros dispositivos biomédicos (*Aspergillus*, *Geotrichum*, *Trichosporon*, *Saprochaete*, etc.)^{6,12,26,46,50}.

Cryptococcus neoformans y *C. gattii* son la segunda causa de enfermedad fúngica invasora por levaduras. *C. neoformans* es un saprobio ubicuo del suelo, vegetales, frutos y madera en descomposición, sobre todo contaminados con excrementos de palomas y de otras aves, encontrados en palomares, plazas, patios, campanarios, azoteas, etc. Además, se ha aislado de productos alimenticios, como la leche de cabras y vacas con mastitis criptocócica, y otros

reservorios insospechados como las amebas (*Acanthamoeba castellanii*) y nematodos del suelo (*Caenorhabditis elegans*), en los que se mantiene activo. El 90% de las infecciones por *C. neoformans* en sus dos variedades, *C. neoformans* variedad *grubii* (serotipo D, más propio de climas templados) y *C. neoformans* variedad *neoformans* (serotipo A, cosmopolita) se describen en pacientes con alguna inmunodeficiencia, en los que causa elevadas tasas de mortalidad. La meningitis por *C. neoformans* es una causa importante de muerte en el África subsahariana de personas jóvenes con inmunidad celular deficiente, como los infectados por el VIH. *Cryptococcus* se adquiere habitualmente por vía respiratoria, por lo que hay que tener en cuenta que la criptococosis pulmonar puede ser más frecuente que la meníngea en los receptores de trasplantes de órganos sólidos o de progenitores hematopoyéticos, en los pacientes con neoplasias hematológicas y en aquellos con tratamiento prolongado con corticoides. *C. gattii* (serotipos B y C) es un endófito de árboles, como los eucaliptos (*Eucalyptus camaldulensis* y *Eucalyptus tereticortis*), sobre todo de zonas tropicales y subtropicales. La enfermedad causada por *C. gatti* se asocia a una mortalidad más baja, pero las secuelas neurológicas (granulomas cerebrales) son graves^{1,18,46}.

En un reciente estudio poblacional realizado en España (FILPOP), Alastruey-Izquierdo et al.² observaron una prevalencia media de 1,6 aislamientos de hongos filamentosos por millón de habitantes. *Aspergillus* representaba el 86,3% de los aislamientos clínicos: *Aspergillus fumigatus* (48,5% de los aislamientos), *Aspergillus flavus* (8,4%), *Aspergillus terreus* (8,1%), *Aspergillus tubingensis* (6,8%) y *Aspergillus niger* (6,5%). El alto número de aislamientos de *Aspergillus* diferentes de *A. fumigatus* puede plantear problemas diagnósticos y terapéuticos al ser más difíciles de identificar y presentar una menor sensibilidad a los fármacos antifúngicos de uso habitual en el tratamiento de estas micosis⁴². El resto de los géneros de hongos filamentosos no superaba el 5% de los aislamientos: *Lomentospora* / *Scedosporium* (4,7%), mucorales (2,5%), *Penicillium* (2,2%) y *Fusarium* (1,2%). Esta imagen del estudio FILPOP complementa lo observado por Pemán et al.³⁹ en el estudio FUNGEMYCA, en el que *Fusarium*

era el único género de hongos filamentosos aislado en hemocultivos.

Aspergillus se adquiere por inhalación y puede causar focos primarios en pulmón y senos paranasales en pacientes con inmunodeficiencia. También se han descrito brotes de aspergilosis nosocomial en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en quirófanos contaminados con conidios de *Aspergillus*. La exposición ambiental a las conidiosporas favorecida por los sistemas de ventilación o procedentes de obras en los hospitales puede ser causa de brotes nosocomiales. La neutropenia grave (<500 células/mm³) y prolongada (más de 10 días), una función fagocitaria defectuosa y las alteraciones de la inmunidad celular son factores predisponentes para el desarrollo de una aspergilosis invasora^{22,43}. Se ha estimado que la incidencia de la aspergilosis es mayor en pacientes con leucemia mieloide aguda y en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, corazón, pulmón e hígado (5–15%) y menor en los receptores de trasplante autólogo, riñón y páncreas ($<5\%$). Otros factores de riesgo son la fibrosis quística, las enfermedades pulmonares crónicas, la malnutrición, el tratamiento con corticoides, la infección por el VIH, la diabetes y los tumores sólidos. En estos pacientes, la mortalidad de la aspergilosis invasora es muy elevada (40 al 50%)^{50,55,56}.

Las infecciones invasoras causadas por hongos filamentosos diferentes de *Aspergillus* tienen una incidencia mucho menor y casi siempre se observan en personas con inmunodeficiencias graves^{4,29,41,50}. Destacan las escedosporiasis y las fusariosis, pero cada vez se observa un número mayor de hialohifomicosis y feohifomicosis. La entrada habitual es a través de la piel, facilitada por los traumatismos, con infecciones subcutáneas, musculares y óseas, o por inhalación, causando infecciones en senos paranasales y pulmón, muchas veces con isquemia, hemorragia y necrosis. Entre los hongos filamentosos hialinos, sin pigmentación, destacan *Acremonium*, *Beauveria*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Pseudallescheria*, *Scedosporium*, *Purpureocillium*, *Sarocladium*, *Scopulariopsis* y *Trichoderma*. Entre los hongos dematiáceos, de pigmentación oscura, destacan los géneros *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Exserohilum*, *Hortaea*, *Lomentospora*, *Phialophora* y *Rhinocladiella*. La mayoría de estas micosis plantean grandes problemas diagnósticos y son necesarios métodos moleculares para la identificación correcta de la especie implicada, pero esta es importante por las diferencias observadas en la sensibilidad a los fármacos antifúngicos^{6,26,42,46,47,50}. Perlin et al.⁴² han publicado recientemente una interesante y actualizada revisión sobre el problema global que representa la resistencia a los fármacos antifúngicos, su prevalencia, mecanismos y posibles soluciones.

Las mucormicosis son poco frecuentes, pero se asocian a una elevada mortalidad (50–100%). La diabetes mellitus descompensada (cetoacidosis diabética) o mal controlada, las inmunodeficiencias, la mielosupresión, las neoplasias hematológicas y la insuficiencia renal son enfermedades que predisponen a sufrir una mucormicosis. Los pacientes que reciben tratamientos prolongados o con dosis altas de corticoides, los que reciben múltiples transfusiones de sangre o los dializados con sobrecarga de hierro, debido al empleo de deferoxamina (un quelante de hierro y aluminio), también son más propensos a desarrollar mucormicosis. La mayoría de las mucormicosis están causadas por el género *Rhizopus*, pero otros géneros como *Lichtheimia* (*Absidia*), *Apophysomyces*, *Cunninghamella*, *Mucor*, *Rhizomucor* y *Saksena* se describen con cierta frecuencia. Es importante resaltar que existen variaciones cualitativamente importantes en la actividad antifúngica contra los mucorales que podrían permitir diferentes aproximaciones terapéuticas y que hay fármacos antifúngicos poco activos contra los mismos, como candidinas, fluconazol, itraconazol o voriconazol^{4,12,26,29,33,36,41}.

La presión antifúngica asociada tanto al tratamiento de las micosis como a la profilaxis de las mismas en grupos de pacientes con elevado riesgo de contraer una micosis ha influido en la epidemiología de estas enfermedades⁶. La reciente revisión de Perlin et al.⁴² aborda los problemas asociados con el uso elevado de fármacos antifúngicos tanto en el tratamiento y la prevención de las micosis humanas y animales como en el de las plagas fúngicas de las cosechas. El aumento de *C. parapsilosis* en algunos países se ha asociado a varios factores, entre ellos la introducción en la terapia humana de las equinocandinas. Un efecto similar había sido descrito con anterioridad asociando el uso del fluconazol y el aumento de las candidiasis causadas por *C. glabrata*, *C. tropicalis* o *C. krusei*^{15,27,39}. Esta presión del empleo de azoles podría estar asociada con la aparición de los brotes de candidemia por *C. auris*^{15,25}. Otro hecho epidemiológico importante es la asociación de la aparición de resistencia a los azoles en cepas de *A. fumigatus* con el uso de fármacos antifúngicos utilizados en agricultura^{2,22,29,42}.

El paisaje epidemiológico de las micosis invasoras está en un cambio continuo. Existen importantes variaciones etiológicas entre hospitales y países, relacionadas con múltiples variables locales, con los factores de riesgo de los pacientes o las diferentes praxis médicas y quirúrgicas. El conocimiento adecuado de la etiología y la epidemiología de estas micosis puede facilitar la creación de redes de vigilancia, obtener un diagnóstico temprano e instaurar el tratamiento más adecuado para el enfermo.

Financiación

Guillermo Quindós ha recibido ayudas para la investigación de la Consejería de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco-Eusko Jaurlaritza (GIC15 78 IT-990-16), del Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España, MINECO (SAF2017-86188-P) y de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, UPV/EHU (UFI 11/25).

Conflicto de intereses

En los últimos cinco años Guillermo Quindós ha recibido ayudas para la investigación de Astellas Pharma, Pfizer, Merck Sharp and Dohme y Scynexis. Ha sido consultor de Merck Sharp and Dohme y Scynexis, y ha participado en actividades científicas patrocinadas por Abbvie, Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer y Scynexis.

Bibliografía

- Acheson ES, Galanis E, Bartlett K, Mak S, Klinkenberg B. Searching for clues for eighteen years: Deciphering the ecological determinants of *Cryptococcus gattii* on Vancouver Island British Columbia. *Med Mycol*. 2018;56:129–44. <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myx037>.
- Alastruay-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, Pemán J, Zapico S, Alvarez M, et al. FILPOP Study Group. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3380–7. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00383-13>.
- Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fuursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol*. 2011;49:325–34. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01811-10>.
- Bagshaw E, Kuessner D, Posthumus J, Escrig C, Blackney M, Heimann SM, et al. The cost of treating mucormycosis with isavuconazole compared with standard therapy in the UK. *Future Microbiol*. 2017;12:515–25. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2016-0231>.
- Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakim S, et al. Multidrug-resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv Israel. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:195–203. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2302.161486>.
- Benedict K, Richardson M, Vallabhaneni S, Jackson BR, Chiller T. Emerging issues, challenges, and changing epidemiology of fungal disease outbreaks. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e403–11. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30443-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30443-7).
- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—Estimate precision. *J Fungi (Basel)*. 2017;3:E57. <http://dx.doi.org/10.3390/jof3040057>.

8. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. Isolates of the emerging pathogen *Candida auris* present in the UK have several geographic origins. *Med Mycol*. 2017;55:563–7, <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myw147>.
9. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*. 2012;4:165rv13, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>.
10. Cabañes FJ. *Malassezia* yeasts: how many species infect humans and animals? *PLoS Pathog*. 2014;10:e1003892, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1003892>.
11. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect*. 2016;73:369–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.07.008>.
12. Chander J, Singla N, Kaur M, Punia RS, Attri A, Alastruey-Izquierdo A, et al. *Saksenaea erythrospora*, an emerging mucoralean fungus causing severe necrotizing skin and soft tissue infections – a study from a tertiary care hospital in north India. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49:170–7, <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2016.1239027>.
13. Chastain DB, Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C. Opportunistic invasive mycoses in AIDS: Cryptococcosis, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, and Talaromycosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19:36, <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-017-0592-7>.
14. Chayakulkeeree M, Denning DW. Serious fungal infections in Thailand. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:931–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-017-2927-6>.
15. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *J Hosp Infect*. 2016;94:209–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.004>.
16. Clancy CJ, Nguyen MH. Emergence of *Candida auris*: An international call to arms. *Clin Infect Dis*. 2017;64:141–3, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw696>.
17. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008–2013: results from population-based surveillance. *PLoS One*. 2015;10:e0120452, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0120452>.
18. Cogliati M, Puccianti E, Montagna MT, De Donno A, Susever S, Ergin C, et al. Fundamental niche prediction of the pathogenic yeasts *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Europe. *Environ Microbiol*. 2017;19:4318–25, <http://dx.doi.org/10.1111/1462-2920.13915>.
19. Dadar M, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Shahali Y, Dhama K. *Candida albicans* – Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. *Microb Pathog*. 2018;117:128–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.028>.
20. ECDC. *Candida auris* in healthcare settings – Europe. 19 December 2016. [consultado 9 Ene 2018]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-settings.19-Dec-2016.pdf>
21. Gangneux JP, Bougnoux ME, Hennequin C, Godet C, Chandenier J, Denning DW, et al. LIFE program, the Société française de mycologie médicale SFMM-study group. An estimation of burden of serious fungal infections in France. *J Mycol Med*. 2016;26:385–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2016.11.001>.
22. Garcia-Vidal C, Royo-Cebrecos C, Peghin M, Moreno A, Ruiz-Camps I, Cervera C, et al. Environmental variables associated with an increased risk of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O939–45, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12650>.
23. Jones JM, Koski L, Khan M, Brady S, Sunenshine R, Komatsu KK. Coccidioidomycosis: An underreported cause of death-Arizona, 2008–2013. *Med Mycol*. 2018;56:172–9, <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myx041>.
24. Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, Shadrivova O, Borzova Y, Burygina E, et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*. 2015;58 Suppl. 5:58–62, <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12388>.
25. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, Bekerdjian-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:218–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.019>.
26. Kronen R, Liang SY, Bochicchio G, Bochicchio K, Powderly WG, Spec A. Invasive fungal infections secondary to traumatic injury. *Int J Infect Dis*. 2017;62:102–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.07.002>.
27. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73 Suppl. 1:i4–13, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkx444>.
28. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, et al. The Emerging *Candida auris*: Characterization of growth phenotype virulence factors antifungal activity effect of SCY-078 a novel glucan synthesis inhibitor on growth morphology biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02396–2416, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02396-16>.
29. Lass-Flörl C, Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72 Suppl. 1:i5–11, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkx028>.
30. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;64:134–40, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw691>.
31. Martí-Carrizosa M, Sánchez-Reus F, March F, Cantón E, Coll P. Implication of *Candida parapsilosis* FKS1 and FKS2 mutations in reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3570–3, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.04922-14>.
32. McCarthy M. Hospital transmitted *Candida auris* infections confirmed in the US. *Br Med J*. 2016;355:i5978, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5978>.
33. Méndez-Tovar LJ, Mejía-Mercado JA, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Silva-González I. [Frequency of invasive fungal infections in a Mexican High-Specialty Hospital Experience of 21 years]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54:581–7.
34. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, et al. Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in Clinical Microbiology laboratories? *J Clin Microbiol*. 2017;55:638–40, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02202-16>.
35. Morales-López SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, et al. Invasive infections with multidrug-resistant yeast *Candida auris* Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:162–4, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2301.161497>.
36. Moreira J, Varon A, Galhardo MC, Santos F, Lyra M, Castro R, et al. The burden of mucormycosis in HIV-infected patients: A systematic review. *J Infect*. 2016;73:181–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.06.013>.
37. Morris DO. *Malassezia pachydermatis* carriage in dog owners. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:83–8.
38. Pegorie M, Denning DW, Welfare W. Estimating the burden of invasive and serious fungal disease in the United Kingdom. *J Infect*. 2017;74:60–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.10.005>.
39. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al., FUNGEMYCA Study Group. Epidemiology, species distribution and *in vitro* antifungal susceptibility of fungemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1181–7, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks019>.
40. Pemán J, Quindós G. Aspectos actuales de las enfermedades invasoras causadas por *Candida* y otros hongos levaduriformes. *Rev Iberoam Micol*. 2016;33:133–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2015.10.001>.
41. Pemán J, Quindós G. Enfermedad fúngica invasiva por hongos filamentosos. *Rev Iberoam Micol*. 2014;31:213–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2014.07.003>.
42. Perlín DS, Rautema-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e383–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X).
43. Pilms B, Thepot-Seegers V, Angebault C, Weiss E, Alaabouche I, Bougnoux ME, et al. Could we predict airborne *Aspergillus* contamination during construction work? *Am J Infect Control*. 2017;45:39–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.08.003>.
44. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al., CANDIPOP Project; GEIH-GENICOMED (SEIMC); REIPI. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O245–54, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12380>.
45. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol*. 2014;31:42–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.10.001>.
46. Quindós G. *Micología clínica*. Barcelona: Elsevier; 2015.
47. Quindós G, Eraso E, López-Soria LM, Ezepeleta G. Enfermedad fúngica invasora: ¿Diagnóstico micológico convencional o molecular? *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2012;30:560–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.10.018>.
48. Rajendran R, Sherry L, Deshpande A, Johnson EM, Hanson MF, Williams C, et al. A prospective surveillance study of candidaemia: Epidemiology, risk factors, antifungal treatment and outcome in hospitalized patients. *Front Microbiol*. 2016;7:915, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.00915>.
49. Rodríguez-Tudela JL, Alastruey-Izquierdo A, Gago S, Cuenca-Estrella M, León C, Miro JM, et al. University of Manchester in association with the LIFE program Burden of serious fungal infections in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:183–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.07.013>.
50. Rotjanapan P, Chen YC, Chakrabarti A, Li RY, Rudramurthy SM, Yu J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of invasive mould infections: A multicenter, retrospective analysis in five Asian countries. *Med Mycol*. 2018;56:186–96, <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myx029>.
51. Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, Molina JM, Alexandre López AI, Cabezas AH, et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. *Rev Iberoam Micol*. 2017;34:23–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2016.11.002>.
52. Sabino R, Veríssimo C, Brandão J, Martins C, Alves D, Pais C, et al. Serious fungal infections in Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1345–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-017-2930-y>.
53. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*. 2009;53:41–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x>.
54. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:35, <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-016-0132-5>.
55. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14281, <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2016.14281>.
56. Schwarz C, Vandeputte P, Rougeron A, Giraud S, Dugé de Bernonville T, Duvaux L, et al., and the ECOMM/ISHAM working group Fungal respiratory infections in Cystic Fibrosis (Fri-CF). Developing collaborative works for faster progress on fungal respiratory infections in cystic fibrosis. *Med Mycol*. 2018;56 Suppl 1:S42–59, <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myx106>.

57. Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, et al. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. Emerg Infect Dis. 2017;23:328–31, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2302.161320>.
58. Trouvé C, Blot S, Hayette MP, Jonckheere S, Patteet S, Rodriguez-Villalobos H, et al. Epidemiology and reporting of candidaemia in Belgium: a multi-centre study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36:649–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2841-3>.
59. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus - United States, May 2013–August 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:1234–7, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6544e1>.
60. Zaragoza R, Ferrer R, Llinares P, Maseda E, Rodríguez A, Grau S, et al., EPICO Project Group. EPICO 4.0. 'Total quality' in the management of invasive candidiasis in critically ill patients by analysing the integrated process. Rev Iberoam Micol. 2017;34:143–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2017.03.008>.