

Revisión

Lista prioritaria de patógenos fúngicos de la Organización Mundial de la Salud para guiar la investigación, desarrollo y acciones de salud pública.

Felipe Celis¹

¹Unidad de infectología Hospital Gustavo Frické

Autor de correspondencia: Felipe Celis. felipecelis_@hotmail.com

Enviado: 08/09/2023

Aprobado: 04/10/2023

Conflictos de interés: el autor declara NO tener conflictos de interés

DOI: 10.22370/bolmicol.2023.38.1.3966

Introducción

Las infecciones fúngicas son un problema creciente de salud pública, particularmente los cuadros invasores, que han aumentado en relación al crecimiento de la población susceptible. Los pacientes de mayor riesgo son los que presentan compromiso del sistema inmune y la presencia de condiciones crónicas subyacentes, tales como diabetes mellitus, cáncer, SIDA y enfermedades pulmonares crónicas; se suman además los pacientes críticos, quienes son sometidos a múltiples procedimientos invasivos y además suelen utilizar esquemas antimicrobianos de amplio espectro, alterando su microbiota. Durante los meses álgidos de la pandemia de COVID se presentaron varios casos de micosis graves con desenlace fatal. A esto

debemos sumar la evidencia creciente del impacto del cambio climático en la distribución geográfica de los hongos y el rol de la globalización en la aparición de infecciones en migrantes y viajeros.

Existe además, particularmente en países de bajos ingresos, falta de acceso universal a métodos adecuados de diagnóstico y tratamientos adecuados. A esta amenaza a la salud pública se suma la rápida aparición de resistencia a antifúngicos. Actualmente hay sólo 4 clases de antifúngicos de uso sistémico (azoles, equinocandinas, pirimidinas y polienos) de uso clínico y sólo hay unos pocos agentes en desarrollo. A pesar de esto, las infecciones fúngicas reciben poca atención y recursos a nivel global. Por este motivo, y con la experiencia del desarrollo de la primera lista de patógenos bacterianos prioritarios de la OMS desarrollada en 2017 en relación a la resistencia a antimicrobianos, la OMS ha

publicado en 2022 la primera lista de patógenos fúngicos prioritarios (FPPL, *fungus priority pathogens list*)¹.

Objetivos

Los objetivos de esta propuesta son:

- Dirigir y guiar iniciativas de investigación en los patógenos que significan una mayor amenaza a la salud pública y/o donde existe mayores carencias en su conocimiento.
- Facilitar la cooperación internacional en investigación y desarrollo.
- Monitorizar el desarrollo de antifúngicos para evaluar tendencias e identificar brechas.
- Definir las prioridades de investigación y desarrollo para priorizar el financiamiento.
- Promover la generación de conocimiento para entender y responder mejor a las infecciones fúngicas y a la resistencia a antifúngicos.
- Informar y apoyar a las instituciones que realizan guías a diseñarlas e implementar medidas para controlar las infecciones fúngicas invasoras.

La lista está dirigida tanto a los clínicos e investigadores que trabajan en micología como a las instituciones rectoras en salud a nivel nacional e internacional y a quienes realizan inversiones en investigación, como universidades, iniciativas público-privadas y la industria farmacéutica.

Selección. Para realizar esta lista, la OMS priorizó hongos asociados a infecciones agudas y subagudas sistémicas para las cuales existen problemas asociados a su manejo, con alto riesgo de morbimortalidad. Las

iniciativas previas de priorización de hongos patógenos son escasas, destacando la lista del CDC de Estados Unidos que incluía a *Candida auris*, resistente a antifúngicos y *Aspergillus fumigatus* resistente a azoles, y la priorización de agentes de mucormicosis en India en 2021 a raíz de los brotes relacionados a COVID-19.

El proceso se inició seleccionando 19 patógenos, basados en 10 criterios: tasa de letalidad, incidencia anual, extensión geográfica, tendencias en los últimos 10 años, requerimiento de hospitalización, complicaciones y secuelas, resistencia a antifúngicos, capacidad de prevención, acceso a pruebas diagnósticas y opciones de tratamiento basadas en evidencia. Luego se realizaron encuestas a grupos de investigadores y clínicos en el mundo y finalmente se asoció el resultado de las encuestas a revisiones sistemáticas para realizar un ranking de priorización. Durante el proceso se pudo observar la escasez de datos en revisiones sistemáticas, principalmente en relación a morbilidad. Además, se pudo observar que la distribución de los patógenos y su epidemiología varían significativamente por región.

Los criterios más considerados fueron la resistencia antifúngica, la mortalidad y la disponibilidad de tratamiento y diagnóstico. Cabe señalar que ciertos patógenos son prioritarios en áreas donde son

endémicos (ej, *Paracoccidioides spp.* en ciertas zonas de América del Sur) o en grupos particulares de riesgo (ej, *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con SIDA), así finalmente se elaboró la lista con 3 grupos de priorización:

- **Nivel crítico:** *Cryptococcus neoformans*, *C. auris*, *A. fumigatus* y *C.albicans*.
- **Nivel alto:** *Nakaseomyces glabrata*, *Histoplasma spp*, agentes causales de eumicetoma, *Mucorales*, *Fusarium spp*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.
- **Nivel medio:** *Scedosporium spp*, *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides spp*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *C. gattii*, *Talaromyces marneffeii*, *P. jirovecii* y *Paracoccidioides spp*.

Implementación. Para la implementación de este programa, se establecieron 3 áreas:

- Vigilancia: equipar laboratorios con capacidad de diagnóstico micológico, inicialmente en laboratorios de referencia para lograr identificación y susceptibilidad, además de laboratorios especializados en diagnóstico micológico de acuerdo a las necesidades locales, priorizando la atención donde estén concentrados pacientes de alto riesgo (ej, neoplasias hematológicas, SIDA, etc). Se busca también la implementación de programas de uso racional de antifúngicos y la protocolización del estudio de muestras con sospecha de infección fúngica.

Finalmente, en el ítem vigilancia se pretende integrar la vigilancia a nivel internacional, mediante la participación en iniciativas regionales y globales del control de enfermedades infecciosas (ej, ReLAVRA en Latinoamérica, EARS-Net en Europa, etc).

- Investigación e innovación: focalizar los esfuerzos en el desarrollo de antifúngicos novedosos (sin resistencia cruzada, clases farmacológicas nuevas, distintos mecanismos de acción y con mínimas interacciones farmacológicas) y la optimización de la utilización de los antifúngicos existentes (disminuir resistencia, mejorar la eficacia y minimizar la toxicidad). Además, la iniciativa busca desarrollar nuevos y mejores métodos de identificación de hongos y susceptibilidad a antifúngicos, apuntando a métodos de tipo *point-of-care* especialmente para países con ingresos bajos, donde suele haber brechas en sitios lejanos a centros de salud.

Salud pública: incorporar en la enseñanza médica y de salud pública la importancia de las enfermedades fúngicas a todo nivel (pregrado y postgrado), generar medidas a nivel ministerial para la prevención y tratamiento de las infecciones fúngicas, promover el acceso a antifúngicos de calidad a precios asequibles mediante mecanismos de financiamiento y apoyar las intervenciones intersectoriales en relación a la resistencia antifúngica bajo el concepto de UNA SALUD.

AGENTES DE PRIORIDAD CRÍTICA

1. *Cryptococcus neoformans*

Es una levadura de distribución mundial, ambiental, que ingresa por vía inhalatoria a los pulmones y puede producir cuadros de fungemia (criptococemia) y compromiso meníngeo.

Es una causa importante de morbimortalidad en pacientes inmunosuprimidos. En nuestro país se ha reportado en varias series de casos, tanto en pacientes con SIDA como en otros inmunocomprometidos con una alta mortalidad². Una serie de 13 casos de la Región de Valparaíso mostró 85% de comorbilidad con VIH, con una mediana de CD4 de 10 células/ml, con un cuadro de meningitis en un 60% de los casos y un 53% de mortalidad al año³.

Uno de los métodos diagnósticos es mediante inmunocromatografía (ensayo de flujo lateral), que es una prueba barata y fácil de realizar, lo que la hace accesible a países de bajos ingresos y zonas remotas.

No hay vacuna desarrollada para su prevención, pero en ciertos casos se utiliza la profilaxis antifúngica. Tampoco existe abundancia de datos con respecto a la resistencia, existiendo sólo punto de corte para anfotericina B, y se han reportado casos de CIM elevadas a fluconazol en nuestro país⁴. Las guías recomiendan el tratamiento de los casos graves con combinaciones de anfotericina B más fluconazol o flucitosina, sin embargo este último agente no está disponible en Chile⁵.

Las áreas a investigar son el estudio molecular de *C. neoformans* para una

mejor evaluación de la resistencia y la utilidad de esquemas sinérgicos para optimizar el tratamiento.

2. *Candida auris*

Es una levadura de distribución mundial asociada a brotes hospitalarios con potencial de provocar infecciones sistémicas graves en pacientes críticos e inmunocomprometidos, con mortalidad que varía entre el 29 y el 53%. Ha presentado una tendencia en aumento en los últimos 10 años. En Chile fue descrita por primera vez el 2019 en un paciente proveniente de India que cursó con una infección de partes blandas; inicialmente no se logró su identificación, requiriendo estudio mediante MALDI-TOF y secuenciación⁶. Como el caso recién mencionado, uno de los problemas es la precisión diagnóstica con los estudios micológicos convencionales.

La principal preocupación en relación a *C. auris* es la alta resistencia a antifúngicos, fluctuando ésta entre un 87 y 100% para fluconazol, con un 8 a 35% de resistencia a anfotericina B y entre 0 y 8% para equinocandinas, agentes que suelen ser utilizados para su tratamiento.

Las áreas de estudio prioritarias para este agente son el desarrollo de nuevos tratamientos y el estudio acabado de los factores de riesgo de infección.

3. *Aspergillus fumigatus*

Es un hongo filamentoso ambiental, de distribución mundial, asociada a

infecciones invasoras que se presentan principalmente en pacientes inmunocomprometidos en relación a neoplasias hematológicas. Tiene una alta mortalidad, particularmente en las cepas resistentes a azoles, llegando hasta un 88%. Han ocurrido brotes en contexto de obras de construcción dentro de los hospitales, principalmente en áreas de hospitalización de hematooncología⁷. Se ha utilizado profilaxis antifúngica en ciertas condiciones. En una serie de enfermedad fúngica invasora publicada en Chile el 2019 se identificó a *A. fumigatus* como etiología en un 22% de los casos, siendo lo más frecuente el compromiso pulmonar⁸. La resistencia a azoles ha aumentado, siendo uno de los factores asociados el uso de azoles en la agricultura.

Las áreas de estudio prioritarias para este agente se relacionan a la epidemiología de la resistencia a azoles y la evaluación e implementación de medidas preventivas, particularmente con el uso de nuevas terapias antineoplásicas.

4. *Candida albicans*

Es una levadura de distribución mundial y parte de la microbiota humana, principalmente en mucosas. Puede provocar infecciones invasoras asociadas a dispositivos o sobrecrecimiento en el contexto de pacientes críticos o inmunocomprometidos, con una mortalidad que varía entre 20 y 50%.

El tratamiento habitualmente se realiza con equinocandinas o azoles. La resistencia suele ser baja, pero ha aumentado durante los últimos años.

En Chile es la principal causa de candidiasis invasora con un 42% de los casos⁹, con un perfil de sensibilidad favorable a azoles¹⁰.

Las áreas de estudio prioritarias tienen relación con estudios de incidencia y datos sobre complicaciones, secuelas y mortalidad atribuible.

AGENTES DE PRIORIDAD ALTA

1. *Nakaseomyces glabrata*
(previamente denominada *Candida glabrata*)

Es una levadura comensal con potencial patogénico, asociada a candidiasis invasiva, con mortalidad entre un 20 y 50%, principalmente en inmunocomprometidos. Suele presentar altas CIM a azoles, con aparición de resistencia a equinocandinas. En Chile corresponde a la tercera causa de candidiasis invasiva, con un 8,5% de los aislamientos⁹; en el mundo se ha reportado aumento en su frecuencia. Las áreas prioritarias de estudio se relacionan principalmente a epidemiología en países de ingresos bajos y a medidas preventivas.

2. *Histoplasma spp.*

Es un hongo dimórfico ambiental de distribución global, presente en su forma filamentosa en el ambiente y levaduriforme en el ser humano. Principalmente afecta a pacientes inmunocomprometidos por SIDA provocando infección diseminada, con

mortalidad que varía entre un 21 y un 53%. Se ha estudiado poco su resistencia a antifúngicos, sin embargo tiene CIM bajas para azoles y anfotericina B, agentes usados para su tratamiento. En Chile sólo se han reportado casos importados en pacientes provenientes de zonas endémicas, siendo identificado *H. capsulatum*¹¹. Las áreas prioritarias de estudio son el análisis de susceptibilidad a antifúngicos y la potencialidad de implementar medidas preventivas en base a factores de riesgo.

3. Agentes causales de eumicetoma

El eumicetoma es una infección profunda de partes blandas causadas por múltiples hongos presentes en el agua y en el suelo, principalmente en áreas tropicales: *Madurella spp*, *Falciformispora senegalensis*, *Curvularia lunata*, *Scedosporium spp*, *Neotestudina rosatii*, *Acremonium spp* y *Fusarium spp*. No hay reportes en la literatura de casos de eumicetoma en Chile. Si bien la mortalidad es baja, tienen un gran impacto en la funcionalidad, con tasas de amputación cercanas al 40%. Las áreas prioritarias de estudio tienen relación con la ausencia de datos microbiológicos y de susceptibilidad en los agentes asociados al eumicetoma.

4. Mucorales

El orden Mucorales contiene varios hongos filamentosos basales de los géneros *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia*, entre otros. La mucormicosis se asocia a

inmunocompromiso y a diabetes mellitus descompensada, provocando casos graves de compromiso rinocerebral. Tiene una alta mortalidad, que puede llegar hasta el 80% en adultos y 73% en niños. Ha aumentado su incidencia durante los últimos años, particularmente durante la pandemia de COVID¹². En un estudio de enfermedad fúngica invasora se encontraron en un 16% de los casos, principalmente *Rhizopus spp*^{8,13}. No hay puntos de corte para definir su susceptibilidad, sin embargo poseen resistencia intrínseca al fluconazol, voriconazol y a las equinocandinas, por lo que se tratan de elección con anfotericina B. Las áreas prioritarias de estudio son optimizar el diagnóstico, establecer perfil de susceptibilidad y explorar la utilidad de medidas preventivas como la profilaxis antifúngica.

5. *Fusarium spp*.

Es grupo de hongos filamentosos de distribución mundial, preferentemente en trópicos. Se asocian a enfermedad invasora y a fungemia, principalmente en pacientes inmunocomprometidos por neoplasias hematológicas. Ha aumentado su incidencia en los últimos años. Se ha utilizado profilaxis antifúngica en ciertos contextos. Tiene una alta resistencia a antifúngicos, principalmente a azoles por sobre la anfotericina B, y suele ser mayor en *F. solani*. En Chile correspondió a 8,8% de las enfermedades fúngicas invasoras en un estudio⁸. Las áreas prioritarias de estudio se relacionan al estudio de sinergia en antifúngicos y evaluación acabada de los factores de riesgo.

6. *Candida tropicalis*

Es una levadura de distribución mundial, parte de la microbiota, que al igual que otras especies de *Candida* puede provocar enfermedad invasora, predominantemente en pacientes críticos, con alta mortalidad tanto en adultos (55-60%) como en niños (26-40%). Ha aumentado su incidencia en los últimos años. En Chile corresponde al 4% de las candidiasis invasoras⁹. Su prevención se relaciona al manejo de dispositivos como catéteres venosos centrales. La resistencia a azoles es variable, pero hay reportes de hasta el 80% de resistencia, por lo que suele tratarse empíricamente con equinocandinas. Las áreas prioritarias de estudio se relacionan con medidas preventivas y el uso de antifúngicos con actividad sinérgica.

7. *Candida parapsilosis*

Es una levadura de distribución mundial, parte de la microbiota; puede provocar enfermedad invasora en inmunocomprometidos y pacientes críticos, con una mortalidad que varía entre el 20 y 45%. Ha aumentado su incidencia en los últimos años. En un reporte en Chile correspondió a la segunda causa de candidiasis invasora con un 36% de los casos⁹. Su prevención se asocia a los cuidados de los accesos venosos centrales. Suelen tener mayor CIM a las equinocandinas que otras especies de *Candida*, y pueden producir biofilm con resistencia a todos los antifúngicos en estas situaciones. Las áreas prioritarias a estudiar se relacionan con su

epidemiología y potencial de complicaciones.

AGENTES DE PRIORIDAD MEDIA

1. *Scedosporium spp.*

Son hongos filamentosos distribuidos globalmente. Pueden provocar enfermedad invasora, principalmente a nivel pulmonar, en pacientes inmunosuprimidos en contexto oncológico, con una alta mortalidad cercana al 45%. Suelen tener baja susceptibilidad a anfotericina B, itraconazol, isavuconazol y equinocandinas por lo que el tratamiento de elección suele ser voriconazol. En Chile hay un reporte del año 2021 de una paciente con una infección ocular por *Scedosporium apiospermum*¹⁴. Las áreas prioritarias a evaluar son los factores de riesgo y la utilidad de uso de antifúngicos sinérgicos.

2. *Lomentospora prolificans*

Son hongos filamentosos de distribución global, que pueden provocar enfermedad invasora, principalmente a nivel pulmonar y en pacientes oncológicos, con alta mortalidad (50-71% en adultos y 50% en niños inmunosuprimidos). En Chile fue aislado el año 2004 en un paciente trasplantado de riñón¹⁵. No hay puntos de corte para definir su susceptibilidad, sin embargo los antifúngicos convencionales no tienen actividad *in vitro* contra este hongo y se utilizan combinaciones de

voriconazol y terbinafina para su tratamiento. Las áreas prioritarias a estudiar se relacionan con definir los factores de riesgo, la potencialidad del tratamiento sinérgico y el desarrollo de nuevos antifúngicos activos contra este agente.

3. *Coccidioides spp.*

Es un hongo dimórfico distribuido en América, que vive en su forma filamentosa en el ambiente. Afecta principalmente a inmunocomprometidos pero también se han detectado casos en pacientes inmunocompetentes. Su principal afectación es pulmonar. Ha aumentado su incidencia en los últimos años. En nuestro país hay un reporte de caso en una paciente peruana que adquirió la infección en un viaje a México, lo que significó un desafío diagnóstico dado que no es una infección endémica en Chile¹⁶. Los casos de infección diseminada se tratan con fluconazol, itraconazol o anfotericina B. Se han descrito CIM elevadas para fluconazol, sin embargo hay pocos datos de susceptibilidad, a lo que se debe sumar al riesgo de exposición al agente en el personal de laboratorio, lo que limita la posibilidad de estudio. Las áreas a estudiar se relacionan con el comportamiento clínico de la infección y estudios comparativos de antifúngicos.

4. *Pichia kudriavzevii* (previamente denominada *Candida krusei*)

Es una levadura de distribución mundial, presente en la microbiota humana, con el

potencial de provocar enfermedad invasora, con alta mortalidad, principalmente en pacientes críticos e inmunocomprometidos. En Chile se asoció al 2% de las candidiasis invasoras⁹. Tiene resistencia intrínseca a fluconazol, sin embargo la resistencia a otros azoles y a equinocandinas es baja. Las áreas a estudiar se relacionan a datos de morbilidad y medidas de prevención.

5. *Cryptococcus gattii*

Es una levadura de distribución mundial, principalmente en áreas tropicales y subtropicales; a diferencia de *C. neoformans*, puede provocar infecciones graves en pacientes inmunocompetentes. Tiene hasta un 43% de mortalidad en los casos fungémicos. La prueba inmunocromatográfica para el antígeno capsular es un examen rápido y efectivo para su detección. Suele tratarse con anfotericina B más flucitosina, fármaco no disponible en Chile. Se describió en nuestro país por primera vez en una lesión nasal en un gato¹⁷; no se han descrito aislamientos en humanos a la fecha. Las áreas a estudiar tienen relación con la identificación de población de riesgo y medidas preventivas.

6. *Talaromyces marneffeii*

Es un hongo dimórfico endémico del sudeste asiático. Suele afectar a los pulmones pero puede diseminarse al sistema nervioso central, en pacientes inmunocomprometidos, principalmente por SIDA. Tiene una mortalidad que varía

entre el 12 y 21%, y su incidencia ha aumentado en los últimos años. No hay casos descritos en Chile. La resistencia a antifúngicos es baja. Las áreas a estudiar tienen relación con un diagnóstico epidemiológico y el estudio de susceptibilidad.

7. *Pneumocystis jirovecii*

Es un hongo oportunista de distribución mundial, patógeno de gran importancia en cuadros de neumonía en pacientes con SIDA¹⁸, sin embargo se asocia también a neumonía grave en otros cuadros de inmunocompromiso¹⁹. Se utiliza ampliamente la profilaxis con cotrimoxazol, mismo agente utilizado de primera línea para su tratamiento. Se desconoce su resistencia a antifúngicos ya que no hay forma de hacer estudio fenotípico. Las áreas a estudiar se relacionan con establecer nuevas poblaciones de riesgo y la significancia de las mutaciones moleculares.

8. *Paracoccidioides spp.*

Son hongos dimórficos endémicos en América Central y América del Sur, principalmente causales de infecciones pulmonares en pacientes con SIDA. Suele tratarse con itraconazol, anfotericina B o cotrimoxazol. Se desconoce la resistencia a antifúngicos. Las áreas a estudiar son la susceptibilidad a antifúngicos y la carga de morbilidad. No se han reportado casos en Chile.

REFERENCIAS

¹ WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

² Fica A, Soto A, Dabanch JP, Pinilla J, Porte L. Criptococosis en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH/SIDA: un nuevo problema clínico en Chile. Rev Chil Infectol. 2015 F;32(1):73-9. doi:10.4067/S0716-10182015000200015.

³ Cortés J, Kral A, Wilson G. Criptococosis en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso: una serie de casos. Rev Chil Infectol. 2018;35(4):420-423. doi: 10.4067/s0716-10182018000400420.

⁴ Cruz R, Vieille P, Stojanova J. Sensibilidad in vitro de cepas chilenas de *Cryptococcus neoformans* de origen clínico. Rev Chil Infectol. 2020;37(2):124-128. doi: 10.4067/s0716-10182020000200124.

⁵ López E, Espinoza J, Dabanch J, Vieille P, Cruz R. (2022). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Cryptococcus* spp. Rev Chil Infectol. 2022;39(6):725-30. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182022000600725>.

⁶ Moreno MV, Simian ME, Villarroel J, Fuenzalida LM, Yarad MF, Soto A, Silva V, et al. Primer aislamiento de *Candida auris* en Chile. Rev Chilena Infectol. 2019 Dec;36(6):767-73. doi: 10.4067/S0716-10182019000600767.

⁷ Normas para la prevención de infecciones asociadas a modificaciones estructurales y otras actividades que

generan polvo ambiental en establecimientos hospitalarios. Ministerio de Salud, Chile. 2011.

⁸ Valenzuela P, Legarraga P, Rabagliati R. Epidemiología de la enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en el período 2005 a 2015, en un hospital universitario en Santiago, Chile. Rev Chil Infectol. 2019;36(6):732-41. doi: 10.4067/S0716-10182019000600732.

⁹ Resultados de vigilancia de laboratorio de candidemia. Instituto de Salud Pública, Chile. 2017.

¹⁰ Márquez F, Iturrieta I, Calvo M, Urrutia M, Godoy-Martínez P. Epidemiología y susceptibilidad antifúngica de especies causantes de candidemia en la ciudad de Valdivia, Chile. 2017;34(5):441-46. doi: 10.4067/S0716-10182017000500441.

¹¹ Álvarez E, Amaro J, Villavicencio L. *Histoplasma capsulatum*: ¿un agente emergente para Chile?. Rev Chil Infectol. 2018;35(3):309-11. doi: 10.4067/s0716-10182018000300309.

¹² Camhi D, López MI, Wiener A, Heinriksen K, Pérez I, Verdugo F, et al. Mucormicosis invasora en pacientes con COVID-19: reporte de 2 casos. Rev Méd Chile. 2023; 151(1), 125-28. <https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872023000100125>.

¹³ Rahal M, Moreno M, Villa J. Mucormicosis rino-orbito-cerebral: Experiencia en doce años. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2008; 68(1), 27-34. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162008000100005>.

¹⁴ Palma-Fernández R, Montecinos-Astorga A, Fica A, Godoy-Martínez P, Aguilera I, Pinar-Pacheco C. Infección ocular invasora por *Scedosporium apioespermum* en un paciente inmunocomprometido. Rev Chil Infectol. 2021;38(4):568-73. doi: 10.4067/S0716-10182021000400568.

¹⁵ Díaz MC, Juliet C, Monzón de la T A, Rodríguez-Tudela. Absceso de herida operatoria por *Scedosporium prolificans*: Primer aislamiento en Chile. Revisión de la literatura. Rev Chil Infectol. 2004;21(1), 65-9. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182004000100010>.

¹⁶ Cabello H, Labarca G, Fernández-Bussy S, Cabello F, Pires Y, Soto R, et al. Falla de tratamiento en neumonía adquirida en la comunidad: coccidioidomicosis en un viajero. Rev Chil Infectol. 2013 ;30(6):669-72. doi:10.4067/S0716-10182013000600017.

¹⁷ Vieille P, Cruz R, León P, Cáceres N, Giusiano G. Isolation of *Cryptococcus gattii* VGIII from feline nasal injury. Med Mycol Case Rep. 2018; 12: 22:55-57. doi: 10.1016/j.mmcr.2018.09.003.

¹⁸ Pérez C, García P, Calvo M, Labarca J, Bustos M, Beroiza T, et al. Etiología de la neumonía en pacientes chilenos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Chil Infectol. 2011 ;28(4):343-8. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000500007>.

¹⁹ Cerón I, Rabagliati R, Langhaus J, Silva F, Guzmán AM, Lagos M. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis*

Jirovecii en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. Rev Chil Infectol. 2014 ;31(4):417-24.doi:10.4067/S0716-10182014000400007.