

# Micología médica ilustrada

Cuarta edición

Roberto Arenas

**Mc  
Graw  
Hill**



# Micología médica ilustrada

# Micología médica ilustrada

Cuarta edición

**Roberto Arenas Guzmán**

Profesor de Dermatología y Micología  
Secretaría de Salud  
Universidad Nacional Autónoma de México



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • MADRID • NUEVA YORK  
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL  
NUEVA DELHI • SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

*Director editorial:* Javier de León Fraga  
*Editor sponsor:* Gabriel A. Romero Hernández  
*Editor de desarrollo:* Manuel Bernal Pérez  
*Corrección de estilo:* Bernardo Rivera Muñoz  
*Composición y formación:* Arturo Rocha Hernández  
*Diseño de portada:* Rabacheeza comunicación visual  
*Supervisora de producción:* Ángela Salas Cañada

#### NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

#### MICOLOGÍA MÉDICA ILUSTRADA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2011, 2008, 2003, 1993 respecto a la cuarta edición por, McGRRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.

*A subsidiary of the McGraw-Hill Companies, Inc.*

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,

Delegación Álvaro Obregón

C. P. 01376, México, D. F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. No. 736

**ISBN: 978-607-15-0510-1**

1234567890

Impreso en China

Impreso por CTPS

119876543210

Printed in China

Printed by CTPS

## **Colaboradores**

Edoardo Torres-Guerrero  
Diplomado en Micología Médica.  
Hospital “Dr. Manuel Gea González”. SS  
UNAM

Elsa Vásquez del Mercado  
Adscrita a la Sección de Micología.  
Hospital “Dr. Manuel Gea González”. SS  
Profesora de Micología Médica. UNAM

## **Supervisión técnica en temas específicos**

Patricia Chang Way  
Fernando Gómez-Daza  
Rafael Isa-Isa  
Ramón F. Fernández Martínez  
Gabriela Moreno-Coutiño  
Martín Arce Ramírez  
Rigoberto Hernández Castro  
Enrique Salas Téllez  
Ma. Elisa Vega-Memije

# Contenido

- Prefacio de la cuarta edición *ix*  
Prólogo de la primera edición *xi*  
Prefacio de la primera edición *xiii*

## Sección I Aspectos generales 1

1. Historia de la micología médica 1
2. Generalidades 9
3. Hongos 17
4. Taxonomía y clasificación 34
5. Diagnóstico de laboratorio 40

## Sección II Micosis superficiales 61

6. Dermatofitosis 61
7. Pitiriasis versicolor 92
8. Piedras 105
9. Tiña negra 111
10. Oculomicosis (queratitis micótica) 115
11. Otomicosis 120

## Sección III Micosis subcutáneas 125

12. Micetoma 125
13. Esporotricosis 147
14. Cromoblastomicosis 159
15. Lacaziosis (lobomicosis) 173

## Sección IV Micosis sistémicas 179

16. Coccidioidomicosis 179
17. Histoplasmosis 192
18. Paracoccidioidomicosis 203
19. Blastomicosis 213

## Sección V Micosis oportunistas 221

20. Candidosis (candidiasis) 222
21. Criptococosis 242
22. Zigomicosis 251
23. Aspergilosis 269

## **Sección VI Enfermedades por actinomicetos y bacterias 281**

- 24. Actinomicosis 281
- 25. Nocardiosis 290
- 26. Botriomicosis 296
- 27. Eritrasma 300
- 28. Tricomosis axilar 303
- 29. Queratólisis punteada 306

## **Sección VII Micosis poco frecuentes 313**

- 30. Rinosporidiosis 313
- 31. Hialohifomicosis y feohifomicosis 320
- 32. Prototecosis y neumocistosis 344

## **Sección VIII Cultivos, tinciones, antimicóticos 351**

- 33. Medios de cultivo 351
- 34. Tinciones, reactivos, colorantes  
y fórmulas diversas 359
- 35. Antimicóticos 367

## **Apéndice Guía de productos comerciales antimicóticos y contra actinomicetos 395**

**Glosario 403**

**Índice alfabético 409**

# Prefacio

## de la cuarta edición

*Micología médica ilustrada* apareció por primera vez hace 18 años (1993), pasó una década para la segunda edición (2003), la tercera fue necesario hacerla en 2008; ahora, a sólo tres años de la última revisión, aunando mi madurez cronológica con la profesional, me complace presentar la cuarta edición manteniendo el compromiso con los lectores de comunicar en forma sencilla lo esencial y práctico de la micología médica.

Para tal efecto, hemos conservado e incrementado, en cada nueva edición los datos históricos más sobresalientes y las generalidades de los actinomicetos, los hongos y las micosis. En la primera sección se analizan las características fundamentales de los hongos, su estructura, fisiología y reproducción; se simplifican los datos básicos de la micología y se presentan esquemas de la morfología microscópica y las formas de reproducción. Enseguida se abordan las micosis superficiales, subcutáneas y sistémicas, las causadas por hongos oportunistas y las seudomicosis producidas por actinomicetos y bacterias, así como medicamentos antimicóticos, medios de cultivo, técnicas de tinción, reactivos, colorantes y, al final, un glosario.

En cada capítulo la información ha sido cuidadosamente sistematizada en el siguiente orden: sinonimia, definición, datos epidemiológicos, etiopatogenia, cuadro clínico, estudio micológico, datos histopatológicos, datos de laboratorio y de biología molecular, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico.

Cada edición ha mejorado y ampliado la iconografía, lo que hace de la obra un libro sumamente útil para quien se inicia en el estudio de los hongos, el estudiante de medicina, de biología o química, así como para el médico general o de otra especialidad. Se ilustra, además, con dibujos de línea, algoritmos y mapas de distribución de las micosis.

Cuenta con bibliografía básica, así como referencias recientes y universales a cada tema. La síntesis de los textos, las figuras en color y los cuadros, hacen de este libro una obra obligatoria para el interesado en aprender la micología médica de la manera menos complicada y rápida. Sumado a lo anterior, no hemos descuidado los aspectos recientes de taxonomía o de biología molecular, apoyados por expertos en la materia.

El diagnóstico clínico de las micosis se considera sencillo tanto para el médico general como para el especialista; sin embargo, en la actualidad, en pacientes con inmunodepresión como leucemia, trasplante de órganos o sida, la presencia de síntomas respiratorios o lesiones dermatológicas tan variadas como descamación, pápulas, nódulos, úlceras o placas verrugosas, pueden ser la expresión de una micosis localizada o sistémica.

Por este motivo es indispensable utilizar en la clínica diaria las técnicas del laboratorio de micología de una manera racional y práctica, pues muchas veces un simple examen directo, por ejemplo ante sospecha de onicomicosis, da la clave para un tratamiento adecuado que permite evitar un gasto innecesario.

Las micosis superficiales en ocasiones pasan inadvertidas durante mucho tiempo, debido a sus escasas manifestaciones clínicas, como las infecciones subclínicas de *tinea capitis* o una tiña de los pies; por otra parte las micosis pueden ser diseminadas o graves e incluso llevar a la muerte como la neumocistosis, candidosis, criptococosis, aspergilosis y zigomicosis.

Los hongos pueden ser mohos o levaduras, pero muchos se comportan como dimorfos, especialmente si ocasionan micosis sistémicas. La forma saprofítica se reproduce en los cultivos y eso nos permite la clasificación precisa de la especie, en los tejidos se identifican las formas parasitarias.

En la presente edición se actualizaron todos los capítulos con bibliografía fundamental y actual, fue necesario hacer una reestructuración, para mejorar la comprensión; aunque contiene algunas ilustraciones en blanco y negro, es una obra fundamentalmente en color. Para mejorar el aprendizaje se presentan diferentes aspectos clínicos de la misma enfermedad, y se ilustran los cultivos y estudios microscópicos de los hongos. Contiene una amplia variedad de hongos oportunistas como *Scytalidium* sp., *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., *Bipolaris* sp. y *Penicillium marneffeii*. También hay cambios taxonómicos, y nuevos agentes causales de las tradicionales micosis tropicales como la esporotricosis, cromoblastomycosis y el micetoma, y también muchas aportaciones moleculares incluso en micosis superficiales como las infecciones por *Malassezia* sp.

Ahora se pueden conseguir medicamentos potentes que ayudan a controlar enfermedades graves como la terapia antirretroviral altamente efectiva para sida, y los biológicos para enfermedades inflamatorias; la primera mantiene el control de la inmunosupresión y, al mismo tiempo, de las infecciones por hongos, aun sin el uso de sustancias antimicóticas fúngicas; pero las segundas han incrementado las micobacteriosis y micosis por oportunistas; este fenómeno también lo pueden desarrollar las propias moléculas antifúngicas como las equinocandinas. Por estos motivos debemos tratar de mantenernos en una actualización continua no sólo en la medicina en general, sino también en el campo fascinante de los hongos y las enfermedades que ocasionan.

**Roberto Arenas**



# Prólogo de la primera edición

Durante los últimos decenios la micología médica ha mostrado avances considerables en todo el mundo. Este auge se explica por los progresos de la biología tras la Segunda Guerra Mundial. También ha contribuido la aparición de enfermedades por hongos llamados "oportunistas" debido a la gran difusión de tratamientos con antibióticos de amplio espectro y con medicamentos nuevos como los corticosteroides o los antimicóticos.

Asimismo, el empleo de técnicas médicas novedosas en el medio hospitalario ha favorecido el surgimiento de micosis calificadas como yatrógenas o intranosocomiales. En el transcurso de los últimos años la aparición del sida y su rápida diseminación han contribuido a multiplicar, debido a la inmunodeficiencia, el número de estas temibles micosis. A las micosis clásicas, bien estudiadas en los decenios de 1950 y 1960 se han agregado estas micosis oportunistas, cuyos hongos causales pueden ser muy variados. Entre estos últimos algunos ya eran patógenos conocidos como *Candida*, *Mucor* y *Aspergillus*; en cambio, otros, que se consideraban inofensivos, han revelado actividad patógena a veces extraordinaria en las condiciones particulares del oportunismo. De hecho, bajo ciertas circunstancias todo hongo capaz de desarrollarse a la temperatura del cuerpo humano podría originar micosis más o menos graves. Por ende, el conocimiento del especialista en micología médica no debe limitarse a algunas decenas de hongos clasificados en 1950 como patógenos para el ser humano, sino extenderse a gran cantidad de géneros y especies fúngicas, de morfología y fisiología muy variadas. El campo de estudio se hace inmenso y obliga al médico o al biólogo a adquirir conocimientos completos sobre micología general.

La formación de micólogos médicos profesionales conlleva enseñanza muy especializada, en la cual se utilizan obras que van del tratado de micología fundamental a la monografía, pasando por los manuales de biología y los libros de información médica. Sin embargo, es importante que el número más grande posible de médicos, veterinarios

y biólogos tenga acceso a esta ciencia para que sean capaces de ponerla en práctica con la frecuencia que se necesita. De estos conocimientos dependen a menudo un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz, de ahí que sea muy útil proporcionar a estos profesionales libros concisos y claros y al mismo tiempo lo más completos posible. Tales obras también pueden utilizarse para la enseñanza universitaria. Es cierto que existe este tipo de libros, pero están disponibles sobre todo en inglés. La obra que hoy nos presenta el doctor Roberto Arenas es de la categoría que acabamos de definir y se ofrece a los lectores de lengua castellana, complementada además con excelentes ilustraciones clínicas y micológicas.

Con base en su formación y su trayectoria profesional, Roberto Arenas es el indicado para escribir este libro. Es discípulo de la gran escuela mexicana de dermatología, uno de los faros de la prestigiada escuela latinoamericana. Además de la excelente formación en micología médica que ha recibido en el Centro Dermatológico Pascua, en el laboratorio del doctor Pedro Lavalle, Roberto Arenas ha querido confrontar sus conocimientos con las fuentes europeas, donde la tradición en micología médica está más orientada a los hongos que a la medicina. Para esto siguió en París el Curso Superior de Micología Médica del Instituto Pasteur en 1980 y efectuó una estancia de investigación de un año en mi laboratorio. Durante su permanencia en Francia aprendió a conocer mejor el conjunto de hongos patógenos y de técnicas modernas de diagnóstico micológico; por otro lado, su estadía favoreció el intercambio de sus experiencias adquiridas en México. Recibimos con el más grande interés el libro de micología que presenta Roberto Arenas. Deseamos que tenga el mismo éxito que su magnífica obra: *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, publicada en 1987.

**Dr. François Mariat**

*Professeur à l'Institut Pasteur, Hon.*

*Miembro Honorario de la Academia Nacional  
de Medicina de México*

# Prefacio

## de la primera edición

La presente obra es un libro que trata de compactar lo esencial y lo práctico de la micología actual. En los capítulos introductorios se presentan de manera resumida los datos históricos más sobresalientes y se dan generalidades de los actinomicetos, los hongos y las micosis.

Dado que la identificación del hongo es trascendental en el diagnóstico micológico, se ha puesto particular interés en las características fundamentales de los hongos, su estructura, fisiología y reproducción; se lleva de la mano al lector al simplificar al máximo los datos básicos y fundamentales de la micología y se presentan esquemas de la morfología microscópica y las formas de reproducción.

Se describen las micosis superficiales, subcutáneas y sistémicas, así como las causadas por hongos oportunistas y las seudomicosis por actinomicetos y bacterias. La parte final se ha reservado para antimicóticos, medios de cultivo, técnicas de tinción, así como reactivos, colorantes y fórmulas diversas que se usan en la práctica; por último se presenta un glosario.

La información en cada capítulo ha sido cuidadosamente sistematizada: sinonimia, definición, datos epidemiológicos, etiopatogenia, cuadro clínico, estudio micológico, datos histopatológicos, datos de laboratorio, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico: todos los capítulos cuentan con bibliografía seleccionada y actualizada.

Las láminas en color comprenden todas las micosis descritas; cuando es necesario se muestran diferentes aspectos clínicos de la misma enfermedad. También en color se ilustran los cultivos y estudios microscópicos de los hongos. El gran apoyo iconográfico hace de la obra un libro sumamente útil para quien se inicia en el estudio de los hongos, el estudiante de medicina, biología, química, así como el médico general o de otra especialidad. El lenguaje es sencillo y la información se complementa con esquemas y dibujos así como con referencias cruzadas en las fotografías clínicas y los estudios micológicos. Todo ello permite una mejor comprensión de este árido campo de la medicina.

Dentro de cada capítulo se aprovecha la guía que ofrecen las fotografías en blanco y negro, los dibujos de línea, así como los cuadros, diagramas y algoritmos. En el apartado correspondiente, el lector encontrará las láminas en color.

La mayor parte de las fotografías clínicas que ilustran este libro fueron tomadas personalmente por el autor, entre

los muchos pacientes que acuden a diario al Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Pascua y más recientemente al Departamento de Dermatología y Micología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"; otras corresponden a enfermos estudiados conjuntamente con mis compañeros y algunas son una aportación tanto de jóvenes como de reconocidos dermatólogos mexicanos a quienes agradezco infinitamente su participación, muy en especial al profesor Fernando Latapi (qepd), mi maestro tutelar, con quien trabajé estrechamente durante 15 años y con quien siempre me unieran fuertes lazos académicos y sentimentales y de quien también heredaría un gran acervo iconográfico; siempre lo recordaré con afecto.

Algunas micosis, sobre todo las menos frecuentes en nuestro medio, son ilustradas con material intercambiado con el doctor William Marriott (qepd), el entrañable amigo de los dermatólogos mexicanos; algunas fueron proporcionadas por Roderick Hay, joven y brillante micólogo inglés de trayectoria internacional.

En el aspecto fotomicrográfico de los hongos recibí la invaluable ayuda de Monique Coutansson, y en el histopatológico, durante años he recibido el apoyo y las enseñanzas de Josefa Novales y más recientemente de Gisela Navarrete, Susana Ortega y Elisa Vega.

Me inicié en el estudio de las dermatomicosis con el profesor Pedro Lavalle con quien sigo conservando gran amistad. Realicé mis estudios formales en micología médica bajo la supervisión del profesor François Mariat, a quien debo principalmente la orientación actual en mi vida profesional.

Asimismo fueron muy valiosas las enseñanzas de los otros miembros de su equipo: Segretain, Drouhet, Dupont, Ravisse y De Bièvre; también es de muy grato recuerdo mi estrecha relación con Guy Badillet, uno de los mejores expertos europeos en dermatofitos.

Para la preparación del manuscrito he tenido la fortuna de recibir el consejo editorial siempre atinado del doctor Bernardo Rivera Muñoz, a quien agradezco además su apoyo, entusiasmo y entrega. A todos muchas gracias.

**Roberto Arenas**

# Agradecimientos

Se agradece la aportación fotográfica de:

Adriana Aguilar; Arnaldo Aldama; Martín Arce;  
Carlos Atoche; Alexandro Bonifaz; Carlos Bonnet;  
Alba Barbón; Rosa Ma. Calderón; Lucía Castañeda;  
Patricia Chang; Guadalupe Chávez; Roberto Cortés;  
Judith Domínguez; Luciano Domínguez; Roberto Estrada;  
Ramón F. Fernández; Jorge García; Fernando Gómez-Daza;  
Martha Gómez; Adriana González; Ernesto Guillén;  
Antonio J. Guzmán-Fawcett; Roderick Hay;  
Roberto Herrera; Guadalupe Ibarra; Rafael Isa Isa;  
Ricardo Jiménez; Fermín Jurado; Marcia Karam;  
Fernando Latapí (qepd); José Llerena Gamboa;  
François Mariat; William Marriott (qepd);  
Nassira Martínez de Larios; Gloria Mendoza;  
Martha Miniño; David Moncada; Lourdes Morales;  
Gisela Navarrete; Josefa Novales; Rocío Orozco;  
Susana Ortega; Francisco de Ovando; Elvia Pérez;  
Roger Pradinaud; Marco R. Quintanilla; Pierre Ravisse;  
Julio Rodríguez Vindas; Marina Romero;  
Ramón Ruiz Maldonado; Rosalinda Sánchez Laparade;  
Patricia Súchil; Jesús Valdés; Jorge Vega-Núñez (qepd);  
Rataporn Ungpakorn; Patricia Valdés; Antonio Zúniga;  
Silvio Alençar Márques.

# Dedicatoria

Al Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

# Sección I

## Aspectos generales

### Contenido

- 1 Historia de la micología médica
- 2 Generalidades
- 3 Hongos
- 4 Taxonomía y clasificación
- 5 Diagnóstico de laboratorio

# 1

## Historia de la micología médica

Los hongos, o las enfermedades que producen, se conocen desde la más remota antigüedad; los griegos y los romanos describieron algunas de las manifestaciones clínicas de las dermatofitosis, como el querión y la mentagra.

La micología es la rama de la microbiología que se desarrolló primero. Los aspectos clínicos de algunas micosis superficiales fueron descritos desde la época de Hipócrates (460-377 a.C.) quien fue el primero en documentar la candidosis seudomembranosa con el nombre de “afta *alba*”, lo cual fue corroborado después por Galeno (130-200 d.C.). Celso reconoció la tiña inflamatoria o querión y el favus.

También se conocen datos de enfermedades por hongos o de la aplicación terapéutica de estos últimos por el Códice de Martín de la Cruz, manuscrito azteca de 1552 conocido como “*Libellus de medicinabulus indorum herbis*” y que fue traducido al latín por Juan Badiano y devuelto por el Vaticano al país en 1990.

Con el invento del microscopio (Antonie van Leeuwenhoek [1632-1723]) en el siglo XVII, se inició el estudio científico de los hongos microscópicos junto con el de otros microorganismos. En 1729, Pier A. Micheli publicó investigaciones sobre hongos en su obra *Nova Plantarum*; a él se

debe el término *Aspergillus*. El conocimiento de la relación entre hongo y enfermedad precedió a la floreciente época bacteriológica desarrollada por Robert Koch y Louis Pasteur.

La historia de la micología médica comenzó en 1835 con Agostino Bassi (figura 1-1), de origen italiano y alumno de Lazzaro Spallanzani, el fundador de la biología moderna. Descubrió que la muscardina del gusano de seda era producida por un hongo (*Beauveria bassiana*). En 1838, el botánico y entomólogo francés Victor Audouin confirmó estas observaciones y las publicó en francés. En 1845, Per Hendrik Malmsten descubrió el género *Trichophyton* con su más representativa especie, *T. tonsurans*.

En 1850, J. B. Georg W. Fresenius utilizó por primera vez el término “aspergilosis” para una de las primeras micosis reconocidas en seres humanos o animales, aunque desde 1815 H. P. Mayer y G. H. Emmert ya habían descrito una infección en los pulmones de un cuervo.

En 1839, Johann Lukas Schönlein estudió el hongo del favus, aunque se señala que él había sospechado su existencia desde 1827. En 1837, Robert Remak (figura 1-2), judío de origen alemán, de carácter arrogante y difícil, descubrió que



**Figura 1-1.** Agostino Bassi (1793-1856), iniciador de la micología médica.



**Figura 1-2.** Robert Remak (1815-1865), cofundador de la micología dermatológica.

la tiña fávica era causada por un hongo al cual dio el nombre de *Achorion schoenleinii* en honor a su maestro alemán Schönlein. No se le otorgó el crédito correspondiente, pues hizo sus publicaciones en 1845, en lo que se considera el primer tratado de micología. Por estas circunstancias, persisten las controversias acerca de quién es el fundador de la micología dermatológica.

En 1839, Bernhard Rudolph Conrad von Lagenbeck descubrió una levadura en el algodoncillo, y en 1845 señaló la actinomicosis en seres humanos.

En 1840, el famoso dermatólogo Alphée Cazenave observó una epidemia de tiña de la cabeza y propuso el nombre de *Herpes tonsurans capillitii*, quizá por la presencia concomitante de lesiones anulares de *Herpes circinatus* (Jean Louis Marc Alibert).

En 1841, David Gruby (figura 1-3), un judío joven y pobre, de Budapest, quien terminó sus estudios de medicina en Viena, aisló el hongo del favus y reprodujo la enfermedad antes que Koch formulara sus postulados; también describió la tiña microspórica y cultivó *Microsporum audouinii*; lo denominó así por el tamaño pequeño de las esporas y en honor a Victor Audouin. Asimismo, publicó sus descubrimientos en su libro *Memoire sur une végétation qui constitue la vraie teigne*. Sus trabajos encontraron la resistencia natural del auge bacteriológico suscitado por Pasteur, pero fueron apoyados por el eminente dermatólogo Ernest Bazin en 1860. En 1842, Gruby presentó el verdadero hongo del algodoncillo (muguet) ante la Academie de Sciences de París, e instaló un consultorio con gran éxito social al dedicarse a la medicina y a la magia; entre su clientela se contaba a Chopin, Liszt, George Sand y los Dumas. En 1844 publicó un estudio acerca de *Trichophyton tonsurans* como agente causal de tiñas con parasitación *endothrix*. Nunca fue aceptado verdaderamente por los franceses y fue repudiado por los húngaros.

Se ignoraron los trabajos de Remak y Gruby, seguramente por el antisemitismo médico de la época; el último fue

rehabilitado posteriormente por Sabouraud, quien lo consideró un dermatólogo mediocre, pero un observador preciso en el microscopio; como prueba de ello, están los dibujos que se conservan en los archivos de parasitología de la Faculté de Médecine de Paris.

En 1846, Carl Ferdinand Eichstedt encontró en las escamas de pitiriasis versicolor un hongo que luego Charles Philippe Robin llamó *Microsporum furfur* y, en 1898, Henri Ernest Baillon lo clasificó en el género *Malassezia*. En 1874, Louis Charles Malassez identificó el “champignon de la pelade”; en 1884, J. Bizzozero lo encontró en *Pityriasis simplex* y Sabouraud le llamó *Pityrosporum*.

En 1853, Charles Ph. Robin (figura 1-4) publicó el libro *Histoire Naturelle des végétaux parasites*, donde compiló los trabajos sobre dermatofitosis y su tratamiento tópico, así como la depilación en la tiña de la cabeza; a él se debe la clasificación de *Oidium albicans*.

En 1855, Gottlob Friedrich H. Kurchenmeister describió el primer caso de mucormicosis, aunque este término fue acuñado hasta 1885 por Arnold Paltauf. En la segunda mitad del siglo XIX, la microscopia aplicada a la clínica indujo a los científicos de este periodo a buscar hongos en cualquier trastorno dermatológico. También era la moda mostrar en reuniones académicas lesiones micóticas causadas por autoinoculación de material infectado mediante una técnica ideada por Remak, quien fue el primero en someterse a este experimento con *T. schoenleinii*. En 1862, Heinrich Koebner se inoculó favus y pitiriasis versicolor.

En 1870, Ferdinand von Hebra identificó la *tinea cruris* debida a *Epidermophyton floccosum*, mientras que William Tilbury Fox identificó por su parte la *tinea mannum*.

Uno de los micólogos más eminentes del siglo XIX fue el sabio francés Raymond Jacques Adrien Sabouraud (figura 1-5); nació en Nantes en 1864, y fue dermatólogo, botánico, filósofo, músico y escultor. En 1889 terminó sus estudios de medicina en París y luego se especializó en dermatología con Emile Vidal y Ernest Besnier. Fue alumno de Emile Roux en el Instituto Pasteur. En 1890 inició el estudio sistemático de las dermatofitosis, y en 1892 publicó su primer trabajo *Etude clinique, histologique et bacteriologique sur la pluralité des*



**Figura 1-3.** David Gruby (1810-1898), quien aisló los hongos del favus y del algodoncillo (muguet).



**Figura 1-4.** Charles Robin, quien clasificó a *Oidium albicans*.



**Figura 1-5.** Raymond Sabouraud (1864-1938), padre de la micología moderna.

*Trichophytos de l'homme*. En 1894 escribió los resultados de sus primeros tres años de investigación en el libro *Les Trichophyties humaines*. Clasificó los agentes causales de las dermatofitosis en cuatro grupos: *Achorion*, *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*, y sostuvo la idea de que las dermatofitosis eran causadas por más de una especie de hongos. En 1910 publicó la enciclopedia *Maladies du cuir chevelu*; el tercer volumen, *Les teignes* fue el primer manual de micología dermatológica, considerado hoy un clásico de la medicina y un modelo de la observación científica.

En esa época y en la posterior, proliferaron los sinónimos de los hongos; aumentaron de esta manera las especies, a tal grado que la nomenclatura se hizo muy difícil y sobrevino la decadencia micológica, al tiempo que brillaban los trabajos de Pasteur.

A finales del siglo XIX y principios del XX, se hicieron grandes descubrimientos, no tanto en Europa sino en dife-



**Figura 1-6.** Henry Vandick Carter, quien acuñó el término micetoma.



**Figura 1-7.** Cabeza de Domingo Escurra, primer paciente con coccidioidomicosis, estudiado por Alejandro Posadas en Argentina.

rentes partes del mundo. Así, en 1860, Henry Vandick Carter (figura 1-6), en la India, describió y acuñó el término “micetoma”; fue un gran médico que luchó porque se aceptara a mujeres en las escuelas de medicina. En 1874, Ch. McQuestin, médico estadounidense, estudió los primeros micetomas de América en Hermosillo, Sonora, México. En 1876, Otto Bollinger, en Europa, reconoció la actinomicosis como enfermedad parasitaria. En 1877, Karl O. Harz encontró el grano actinomicético en la mandíbula de un buey y lo llamó *Actinomyces* (del griego *actys*, rayo de sol, y *myké*, hongo) *bovis*.

En 1883, Domenico Majocchi describió el granuloma tricofítico y se dedicó a su estudio durante 40 años. En 1892, Celalettin Muhtar Ozden (Celal Muhtar o Djelaleddin-Mouktar) dermatólogo del entonces Imperio Otomano, hizo importantes contribuciones en infecciones dermatofíticas como la identificación de las hifas en la tiña de los pies y manos, por lo que también lleva su nombre en Turquía.

En 1889, Vittore Trevisan, en honor a Edmund Nocard, quien hizo importantes aportaciones en el campo de la bacteriología con técnicas para la recuperación de microorganismos a partir de muestras sanguíneas y el desarrollo de medios de cultivo bacteriológicos, creó el género *Nocardia* y, en 1890, Hans Eppinger describió la nocardiosis en seres humanos. En 1892, Alejandro Posadas, estudiante de medicina, alumno del patólogo Robert Wernicke, describió en Argentina el primer caso de coccidioidomicosis con motivo de su tesis recepcional (figura 1-7).

En 1894, Otto Emil Franz Ulrich Busse, y en 1895, Abraham Buschke, describieron la criptococosis, y en 1894, Caspar Gilchrist, en la zona de Chicago, hizo lo mismo con la blastomicosis norteamericana. En 1896, Almroth Edward Wright señaló al hongo negro *Madurella mycetomii* como agente causal de micetoma.

En 1898, Benjamin Schenck, casi al término de sus estudios de medicina en Rochester, Estados Unidos, definió la esporotricosis y su microorganismo causal. En 1900, Guillermo Seeber, también estudiante de medicina en Argentina, describió la rinosporidiosis.



**Figura 1-8.** Profesor Gougerot, quien estudió la esporotricosis en Francia a principios del siglo XX.



**Figura 1-9.** Doctor Fernando Latapí (1902-1989), fundador de la Escuela Mexicana de Dermatología.

En 1903, Charles Lucien De Beurman y Henri Gougerot (figura 1-8), en Francia, efectuaron los estudios más importantes sobre esporotricosis, y en 1912 publicaron *Les sporotrichoses*, monografía clásica basada en el estudio de cerca de 200 casos. Es curioso que siendo los franceses quienes más contribuyeron al conocimiento de esta micosis, no la observen en la actualidad y la consideren enfermedad de importación.

En 1905, Samuel Taylor Darling, durante los primeros trabajos en el Canal de Panamá, describió la histoplasmosis, y en 1934, William De Monbreun cultivó el hongo, demostró su naturaleza dimorfa y reprodujo la enfermedad de modo experimental.

En 1908, Adolfo Lutz, en Brasil, informó el primer caso de paracoccidioidomicosis; a partir de 1909, Adolfo Splendore, médico italiano, inició el estudio del hongo y lo clasificó como levadura. En 1928, Floriano Paulo de Almeida fue quien delimitó en definitiva esta enfermedad y su agente causal. Esta micosis es exclusiva de Latinoamérica y son los brasileños y el grupo de Ángela Restrepo, en Colombia, quienes más han contribuido al conocimiento de esta enfermedad.

En 1911, Alexandrino de Moraes Pedrosa describió en Sao Paulo la cromomicosis (cromoblastomicosis) y, en 1915, C. G. Lane y E. M. Medlar en Boston, llevaron a cabo la primera publicación al respecto en Boston, pues los brasileños no lo hicieron. También, en 1911, Ricardo Cicero comunicó los cuatro primeros casos de micetoma en México. El mejor conocimiento clínico de este padecimiento se debe a Fernando Latapí (figura 1-9), quien, además, inició el tratamiento del actinomicetoma con sulfonas en 1947.

En 1916, Bruno Bloch, en Suiza, realizó los primeros estudios sobre inmunología de las micosis y efectuó estudios inyectando extractos de polisacáridos no purificados obteni-

dos a partir de colonias de dermatofitos en personas con dermatofitosis y sanas; con lo que observó una respuesta clínica semejante a la descrita por Koch en su estudio de la tuberculosis. Ese mismo año, el Dr. Albert John Chalmers y el capitán R. G. Archivald precisaron las diferencias etiológicas de actinomicetos y eumicetos en el micetoma.

En 1920, Joseph Gardner Hopkins y Rhoda Williams Benham (figura 1-10), de la Columbia University, iniciaron el estudio científico de la micología médica. A Benham se le considera la fundadora de la micología médica moderna. En 1923, Christine Marie Berkhout dio fin a muchos errores taxonómicos en las levaduras al crear el género *Candida*.

La existencia de una fase sexual en algunas especies de dermatofitos fue reconocida por primera vez en 1927 por Arturo Nannizzi, en Siena, Italia. En 1930, Maurice Charles Pierre Langeron y S. Milochevitch modificaron la clasificación de Sabouraud de los dermatofitos, y reconocieron la importancia de añadir ingredientes al medio de cultivo usando sustancias naturales para incrementar la capacidad de esporulación de los hongos.

En 1931, Jorge Lobo, en Recife, Brasil, describió la enfermedad que lleva su nombre. En 1934, Chester Wilson Emmons propuso la taxonomía actual para los dermatofitos. Adoptó un riguroso criterio basado en las normas aceptadas para la clasificación con base en las nomenclaturas para clasificar microorganismos, incluyendo a todas las especies de dermatofitos en tres géneros: *Microsporium*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*.

En 1937, Ernest Dickson y Myrnie Gifford estimularon el interés por la epidemiología y la ecología de los hongos al encontrar modalidades benignas y ocultas de coccidioidomicosis.

En 1947, Antonio González Ochoa (figura 1-11) y E. Soto Figueroa, en México, aislaron un polisacárido de *Sporothrix* y contribuyeron mucho al diagnóstico y el estudio inmunológico de esta micosis. En 1950, González Ochoa describió el primer caso de paracoccidioidomicosis en México, y demostró que el agente causal penetra por inhalación.



**Figura 1-10.** Rhoda W. Benham, fundadora de la micología médica moderna.





**Figura 1-11.** Doctor Antonio González Ochoa (1910-1984), iniciador de la investigación micológica en México.

En 1958, J. C. Gentles, en Inglaterra, descubrió el uso de griseofulvina en dermatofitosis e inició un gran cambio en la terapéutica antimicótica.

Las bases de la nomenclatura actual de los hongos fueron establecidas por Langeron (1930) tomando en cuenta los modos de reproducción; además, luchó por el uso del latín en el lenguaje micológico. Sus ideas fueron seguidas por los estadounidenses, de tal manera que Norman Conant (figura 1-12) y, sobre todo, Chester Emmons (1934) (figura 1-13) reordenaron la nomenclatura, con lo cual disminuyeron las confusiones.

En 1960 C. T. Bishop y F. Blank elaboraron los primeros extractos proteínicos con técnicas modernas, y obtuvieron polisacáridos hidrosolubles con capacidad antigénica.

A pesar del gran desarrollo de la micología y del descubrimiento de tantas enfermedades, los microorganismos causales no fueron separados de las plantas sino hasta 1969, año en que Robert Whittaker los colocó en el reino Fungae.



**Figura 1-12.** Norman Conant, quien contribuyó a las bases de la nomenclatura.



**Figura 1-13.** Chester Emmons, una tradición en micología.



**Figura 1-14.** María Albornoz, de Venezuela.

En 1954 se fundó la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (*International Society of Human and Animal Mycology*, ISHAM).

En los últimos años han hecho aportaciones importantes: Libero Ajello, María Albornoz (figura 1-14), Dante Borelli, Guy Badillet, Chandler, Da Silva Lacaz (figura 1-15), Claude De Bièvre, Jean Delacrétaz, Elisa M. Difonzo, Edouard Drouhet, Bertrand Dupont, Bonni Elewski, Donald Greer, Robert Gordon Wasson, Palfner Götz, Dode Grigoriu, Roderick Hay, W. Kaplan, Jacomina Lodder, François Mariat, Rubén Mayorga (figura 1-16), Michael McGinnis (figura 1-17), Ricardo Negroni (figura 1-18), Emiliano Panconesi, Gerbert Rebell, Ángela Restrepo (figura 1-19), John W. Rippon (figura 1-20), Gioconda San Blas, Gabriel Segretain, David Taplin, Roger Vanbreuseghem, Selman Abraham Waksman y Ricardo Zapater (figura 1-16), por mencionar algunos.

A partir de 1940 entró en gran auge el estudio de antimicóticos y en los últimos decenios se han logrado grandes avances en inmunología, sobre todo en diagnóstico, pero aún despierta gran interés el descubrimiento de nuevos hongos productores de enfermedad o de nuevas enfermedades por hongos conocidos, así como las contribuciones a la epidemiología.



**Figura 1-15.** Carlos Da Silva Lacaz y Anthar Padilha-Gonçalves.



**Figura 1-16.** Ricardo Zapater, de Argentina; Rubén Mayorga, de Guatemala, y Pedro Lavalle, de México.

La micología en México ha seguido una evolución semejante a la observada en otros países latinoamericanos, es decir, las enfermedades por hongos se han estudiado por vez primera en el campo de la dermatología.

En 1905, Jesús González Uruña presentó su trabajo *Necesidad de fundar en México un dispensario escuela para niños tiñosos*; más tarde se fundó la escuela “Doctor Balmis”. En 1909, Ricardo Cicero habló sobre la técnica para tratar tiñas con rayos X; poco después, en tiempos de la Primera Guerra Mundial, se abandonó esta técnica por las dificultades para conseguir las refacciones del aparato. En 1917, el mismo autor, basándose en lo dicho por Sabouraud, inició los estudios para precisar la dosis de acetato de talio en la depilación transitoria para tiñas de la cabeza. Salvador González Herrejón encontró la dosis óptima de 7 mg/kg de peso corporal en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México; los datos aparecieron en su tesis recepcional en 1919. En 1944, Latapí presentó estadísticas de 1 159 niños depilados con esta técnica; en 1956, Raúl Aceves emitió un informe sobre 1 200 casos, y José Barba Rubio y Gloria Pérez



**Figura 1-17.** Michael McGinnis, estudioso de dermatiáceos.



**Figura 1-18.** Ricardo Negroni, de Argentina, micólogo contemporáneo.



**Figura 1-19.** Ángela Restrepo, de Colombia.



**Figura 1-20.** John W. Rippon, integrante de la micología moderna.

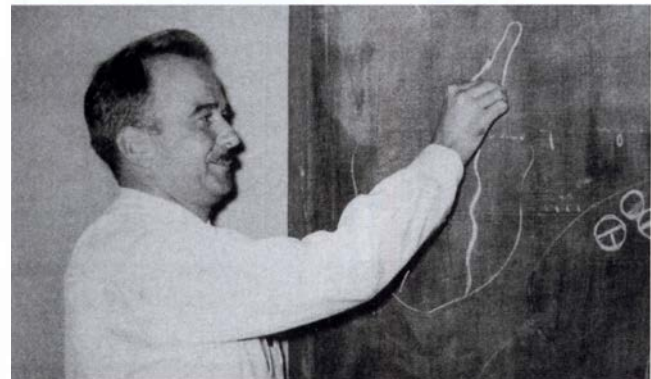
Suárez, otro sobre 500. Posteriormente volvieron a utilizarse los rayos X y, en 1957, Amado Saúl reunió 600 casos.

Los decenios de 1930 a 1960 constituyen la época más fecunda de la micología clínica en México; Fernando Latapí y Pedro Lavalle, con la colaboración de Josefa Novales y Yolanda Ortiz, señalaron las características propias de muchas micosis cutáneas, tanto en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México como en el Centro Dermatológico Pascua; González Ochoa inició de manera formal la investigación en el Laboratorio de Micología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.

A partir de 1960, François Mariat (*figura 1-21*) inició una época sobresaliente de intercambio científico entre México y el Instituto Pasteur de París; colaboró en más de 30 publicaciones con investigadores mexicanos y formó a 13 micólogos de dicho país.

En México son incontables los estudios en el campo de la micología dermatológica; en 1964, Latapí y Ortiz publicaron muchos datos al respecto en su *Historia de la dermatología en México*.

Oscar Velasco Castrejón y Jorge Tay Zavala escribieron *Introducción a la Micología Médica*, el primer libro que se escribió en México sobre micología en 1978. En 1990, Ernest



**Figura 1-21.** Doctor François Mariat, maestro de la mayoría de los micólogos mexicanos.



**Figura 1-22.** Primer grupo del Consenso Nacional de Micosis; se encuentran Oliverio Welsh, Rubén López, Alexandro Bonifaz, María del Carmen Padilla.

to Macotela Ruiz publicó algunos hechos bibliográficos sobre la historia de la micología médica en México y en ese mismo año apareció *Micología médica básica* de Alexandro Bonifaz (figura 1-22), y en 1995, *Micología Médica. Procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio* de Rubén López Martínez (figuras 1-22 y 1-23), Luis Javier Méndez Tovar, Francisca Hernández y Rocío Castañón; se han publicado ediciones



**Figura 1-23.** Rubén López Martínez, profesor de micología, UNAM.

nuevas y mejoradas de estos dos últimos libros. Muchos autores han contribuido al fortalecimiento de la micología médica en México entre los que podemos destacar a: Cutberto Contreras, Amado González-Mendoza, Jorge Mayorga, Catalina Orozco, María del Carmen Padilla (figura 1-22), Mario César Salinas-Carmona, Amado Saúl, Patricia Súchil, Lucía Taylor, Conchita Toriello y Oliverio Welsh (figura 1-22).

## Bibliografía

- ◆ Bishop CT, Perry MB, Blank F. *The water-soluble polysaccharides of dermatophytes*. Can J Chem 1966;44:2291-2297.
- ◆ Blank F, Perry MB. *The water-soluble polysaccharides of dermatophytes*. III. Can J Chem 1964;41:2862-2871.
- ◆ Bonifaz A. *Micología*. En: Méndez-Cervantes F (ed). Francisco Méndez Oteo y nuestros autores en la medicina mexicana del siglo XX. México. Méndez Editores 2001:389-92.
- ◆ Buchanan RE. *Studies on the nomenclature and classification of the bacteria*. IV subgroups and genera of the coccaceae 1894:603-617.
- ◆ Drouhet E. *Historical introduction: Evolution of knowledge of the fungi and mycoses from Hippocrates to the twentyfirst century*. In: Ajello, L & Hay, R. Medical Mycology. Vol. IV. Topley & Wilson's. Microbiology and Microbial infections. London. Arnold 1998:3-42.
- ◆ Emmons CW. *Dermatophytes*. Natural grouping based on the form of the spores and accessory organs. Arch Dermatol Syphilol 1934;30:337-362.
- ◆ Garrocho Sandoval C. *El lenguaje de la infectología*. Las palabras y su origen. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. México 1995:18.
- ◆ Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. *Medical Mycology*. Basel-Switzerland. Paris. Payot-Lausanne 1987:19-45.
- ◆ Gruby D. *Recherches sur les cryptogames qui constituent la maladie contagieuse du cuir chevelu decrit sous le nom de teigne today (Maton), Herpes tonsurans (Cazenave)*. CR Acad Sci. Paris 1844;18:583-585.
- ◆ Guzmán G. *El uso de los hongos en Mesoamérica*. Ciencia y Desarrollo. CONACYT 1984;59:17-27.
- ◆ Howard D. *Ascomycetes: The Dermatophytes*. In: Howard D. Fungi Pathogenic for Humans and Animals. Pat A. Biology. New York. Marcel Dekker 1983:113-147.
- ◆ Kürchenmeister Gottlob Friedrich H. *Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten*. Leipzig. BG Teubneri 1885.
- ◆ Langeron M, Milochévitch S. *Morphologie des dermatophytes*. Ann Parasitol Hum Comp 1930;8:465-508.
- ◆ Latapi F, Ortiz Y. *Historia de la dermatología en México*. Libro Conmemorativo del primer centenario de la Academia Nacional de Medicina II 1964:565-92.
- ◆ Macotela-Ruiz E. *Historia de la micología médica en México*. México. Instituto Syntex 1990.
- ◆ Mariat F. *El hombre y los hongos*. Gac Méd Méx 1977;113(9): 433-8.
- ◆ Negroni R. *Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomycosis en las Américas*. Rev Argent Microbiol 2008;40(4):246-256.
- ◆ Negroni R. *Historical aspects of dermatomycosis*. Clin Dermatol 2010;28(2):125-32.

- ◆ Negroni P. *Dermatomicosis*. Diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires. Aniceto López 1942.
- ◆ Obituary. AJ. Chalmers CS. Br Med J 1920;1(3097):657-658.
- ◆ Paes Almeida O, Jacks J Jr. *Paracoccidioidomycosis of the Mouth: An Emerging Deep Mycosis*. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(4):268-274.
- ◆ Paltauf A. XXV *Mycosis Mucorina*. Virchows Arch Pathol Anat 1885;102:543-564.
- ◆ Panconesi E, Difonzo EM. *Dagli animacula alla natura fungina della porrijo lupinosa, al corpuscoli della tigna favosa: stork di antica micologica*. Editoriale. Micologia Dermatologica 1988;2(2):93-103.
- ◆ Panconesi E, Difonzo EM. *Dalla Teigne tondante alie Trichophyties humaines: 50 anni di importanti scoperte in micologia dermatologica*. Micologia Dermatologica 1989;3(2):79-85.
- ◆ Rippon JW. *Medical Mycology*. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia. Saunders 1988:1-9.
- ◆ Sabouraud RJA. *Les teignes*. Paris. Masson 1910.
- ◆ Segretain G, Drouhet E, Mariat E. *Diagnostic de Laboratoire en Mycologie Médicale*. Paris: Maloine 1979;7-46,127-38.
- ◆ Sehiralti M, Dine G. *Celalettin Muhtar Ozden (1865-1947): his life, Works and contributions to the study of dermatophytes*. Int J Dermatol 2010.
- ◆ Torres-Rodríguez JM. *El laboratorio de micología médica*. En: Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (ed). *Micología Médica*. Barcelona. Masson 1993:11-22.

## Introducción

Micología es el estudio de los hongos. La micología médica es una rama de la microbiología, interrelacionada con todas las especialidades de la medicina, y tiene por objeto estudiar aquellas enfermedades producidas por hongos y los hongos que las producen.

Originalmente, los hongos se consideraron plantas inferiores en la categoría de las criptógamas y en el filo (*phylum*) Thallophytes. En 1969, Robert H. Whittaker los colocó en el reino Fungae y agrupó a los seres vivos en cinco reinos en la escala biológica: Monera, Protista, Fungae, Plantae y Animalia. El reino Monera incluía las bacterias, los actinomicetos y algunas algas verdes y azules; el reino Protista (Protoctista), los protozoarios y el resto de las algas; el Plantae, los vegetales superiores, y el Animalia, los animales superiores. En 2002, Bryce Kendrick, fundamentado en otras técnicas, la inmunología y la biología molecular, los clasifica en siete reinos: Archaeobacteria, Eubacteria, Chromista, Protozoa, Fungi, Plantae y Animalia (figura 2-1A y B). Los dos primeros tienen células procariontes y se llaman también dominios; los demás son eucariontes; desde el punto de vista filogenético, los animales están cercanos a los hongos, y en éstos los hongos inferiores (Zygomycota) están separados de los superiores (Basidiomycota y Ascomycota) (figura 2-1C). Esta clasificación es la que se acepta en la actualidad.

## Actinomicetos

Tradicionalmente se han estudiado en micología, pero en realidad constituyen un grupo heterogéneo de bacterias que en algún momento de su ciclo de crecimiento desarrollan filamentos ramificados que se fragmentan en elementos cocoides, o bacilares, o ambos.

Los actinomicetos patógenos se clasifican en procariontes del filo (*phylum*) *Schizomycota*, clase Eubacter, y orden Actinomycetales. Este orden incluye los siguientes géneros aerobios: *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordona*, *Tsukamurella*, *Actinomadura*, *Streptomyces* y *Dermatophilus*, y anaerobios como *Actinomyces*, *Arachnia* y *Rhotia*. Por lo general son heterótrofos y utilizan gran variedad de sustancias como fuentes de nitrógeno y carbono, crecen en gelosa con pH neutro o ligeramente alcalino. Dan un olor característico a las aguas y el suelo; tienen actividad en procesos de fertilización, producen antibióticos (*Streptomyces*), se utilizan como fuentes de vitaminas, o desintegran diferentes sustancias y alimentos.

Los actinomicetos son poco patógenos, por lo que se consideran oportunistas y agrupan una amplia gama de microorganismos que van desde los simples bacilos difteroides hasta variantes filamentosas complejas.

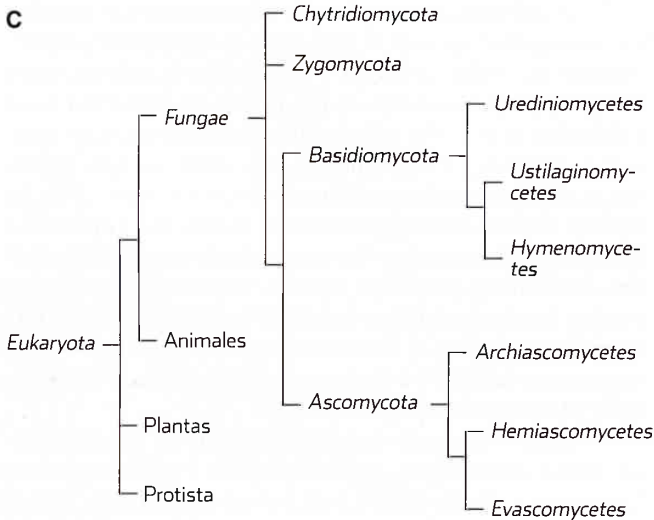
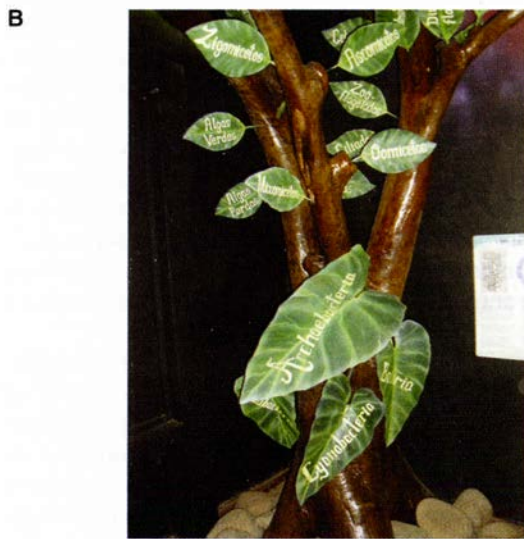
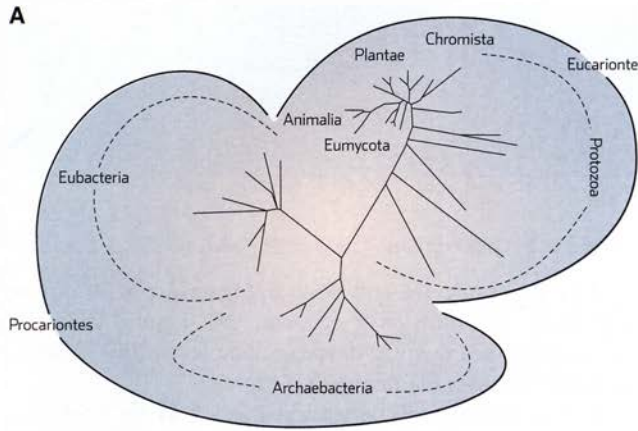
Los actinomicetos tienen características de bacterias, como su pequeño tamaño (menos de 1 micrómetro) (figuras 2-2 y 2-3), núcleos procarióticos (es decir, con DNA distribuido libremente en la célula y no organizado en el núcleo), presencia de ácido murámico en la pared celular, no contener quitina ni celulosa, y sintetizar lisina a partir de ácido diaminopimélico; llegan a producir micelio (conjunto de filamentos) que se fragmenta en forma perpendicular, y fragmentación en elementos cocoides y bacilares; algunos géneros, como *Mycobacterium* y *Nocardia* sintetizan ceras y ácidos micólicos que les confieren resistencia al ácido-alcohol. Prácticamente todos son grampositivos y son sensibles a antibióticos antibacterianos mas no a antifúngicos (caps. 24 y 25).

Estudios filogenéticos permitieron dilucidar que algunos microorganismos son sólo fungoides heterocontos, es decir, tienen zoosporas flageladas (*Blastocystis* spp., *Pythium insidiosum*) y por ahora se agrupan en Stramenopilos o en Chromistas; estos microorganismos no poseen ergosterol en su membrana citoplasmática, lo que explica su resistencia a la terapia antifúngica con imidazoles y anfotericina B cuyo blanco de ataque es este tipo de esteroides.

Los actinomicetos se parecen a los hongos por su crecimiento atípico (figura 2-2), presencia de filamentos y ramificaciones en tejidos o cultivos, y producción de enfermedades crónicas. Estos microorganismos producen filamentos finos y delgados de 0.5 a 0.8 micrómetros de diámetro (microsifonados, si miden < 1 micrómetro), con ramificaciones dicotómicas; algunos pueden generar micelio aéreo (figura 2-2). En medios sólidos, dan lugar a masas de filamentos, y en medios líquidos tienden a formar racimos o lóbulos con ramificaciones dendríticas; producen esporas aisladas o en cadenas; pueden tener metabolismo oxidativo (aerobios) y encontrarse en la naturaleza, o fermentativo (anaerobios) y hallarse como parte de la flora endógena en cavidades de seres humanos y otros vertebrados (cuadro 2-1).

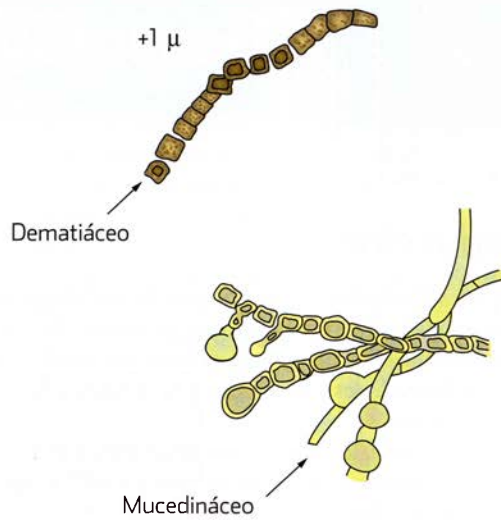
Algunos actinomicetos anaerobios tienen interés médico, como *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* (*Arachnia*) y *Rhotia* (figura 2-4), y entre los aerobios, *Nocardia*, *Actinomadura*, *Streptomyces*, *Corynebacterium* y *Dermatophilus* (figuras 2-5 y 2-6).

Las enfermedades que ocasionan comprenden: micetoma, nocardiosis, dermatofitosis o estreptotricosis, neumonía alérgica por actinomicetos termotolerantes, actinomycosis,

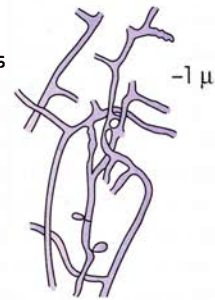


**Figura 2-1.** **A)** Los siete reinos actuales. **B)** Representación de los reinos (Biocentro. Güembé. Santa Cruz, Bolivia). **C)** Los reinos de Eukaryota, los cuatro filos (*phylum*) de los hongos y las ramas de Basidiomycota y Ascomycota.

### Filamentos fúngicos



### Filamentos actinomicéticos



**Figura 2-2.** Talo o micelio de hongos y actinomicetos. (Modificada de Mariat F, Lechevalier H. Actinomycètes aérobies pathogènes. Bacteriologie Médicale. I, 1977.)

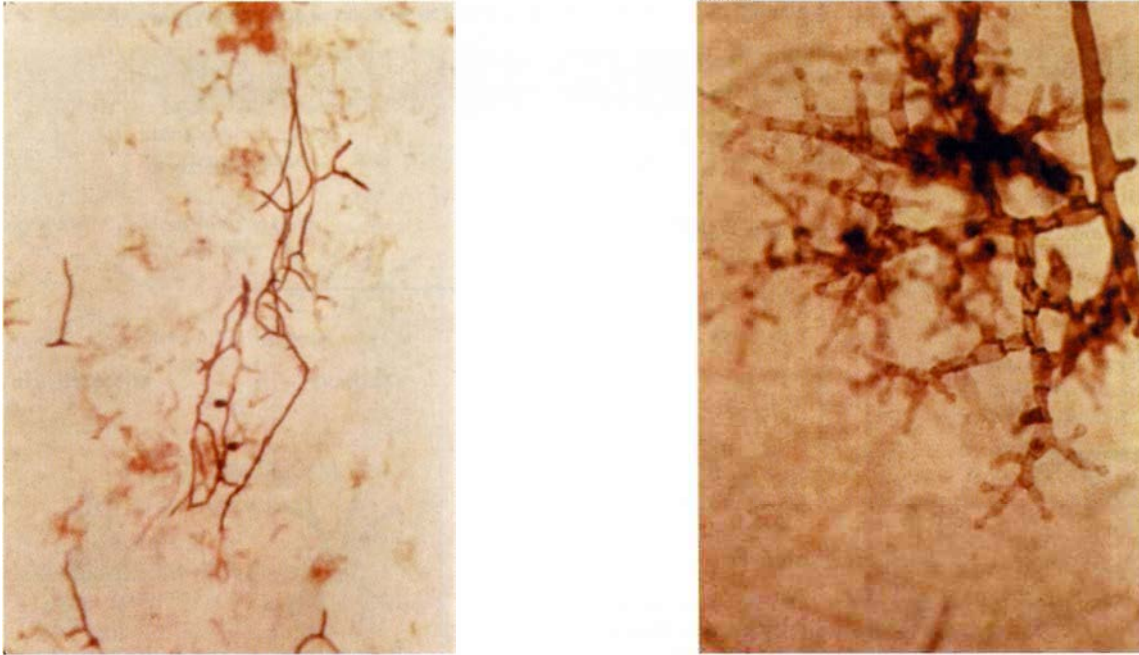
eritrasma, queratólisis plantar, tricomicosis axilar y eccema epidérmico.

La clasificación y la nomenclatura han cambiado mucho en los últimos años; hay controversias en cuanto a la separación de algunos géneros y especies; por ejemplo, el grupo Micropolysporaceae se encuentra situado entre *Nocardia* y *Actinomyces*; el grupo Frankiaceae, constituido por simbiontes de raíces de leguminosas que fijan nitrógeno atmosférico, presenta micelio fragmentado en bacteroides, pero no se ha cultivado *in vitro*. Para evitar confusiones, se ha tratado de aplicar una taxonomía numérica.

De interés médico y veterinario se consideran siete familias de aerobios y una de anaerobios. Hay otras tres con 10 géneros que no se mencionan aquí. En el cuadro 2-2 y las figuras 2-4 a 2-6 se muestran las características generales de las familias de importancia médica.

## Hongos

Los hongos son organismos eucariontes que constituyen un complejo y fascinante grupo de organismos, tan grande que



**Figura 2-3.** Filamentos actinomicéticos (< 1 micrómetro) y fúngicos (> 1 micrómetro).

se calculan alrededor de 200 000 especies, pero se cree que hay más de un millón y medio; viven en los medios más variados, y sólo alrededor de 400 son necesariamente patógenos para mamíferos, pero también existen patógenos de vegetales, insectos (entomógenos) o de otros hongos (microparásitos), y unos pocos cientos son hongos oportunistas.

Las primeras descripciones morfológicas de los hongos hacen referencia a un material “fungus = sponge = algo con muchos poros”, que es el aspecto que tienen los macromicetos.

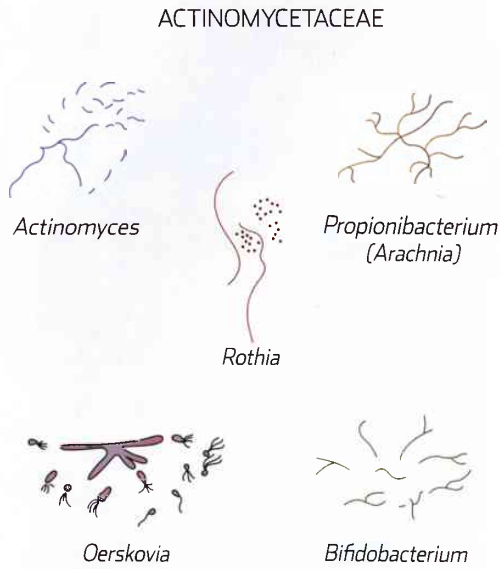
En seres humanos, hay micosis como la tiña de los pies y las candidosis (candidiasis), que se consideran tan frecuentes como el resfriado común; se desconoce la incidencia verdadera pues estas enfermedades no siempre se notifican.

De acuerdo con la posibilidad de apreciar las características morfológicas básicas, los hongos pueden ser macroscópicos o microscópicos. Los hongos mejor conocidos por todos son los macroscópicos, denominados también setas o champiñones, con tamaño, forma y color de lo más variado.

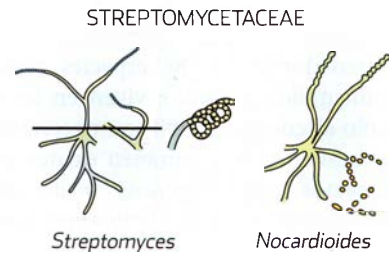
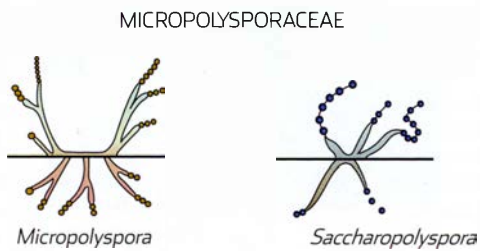
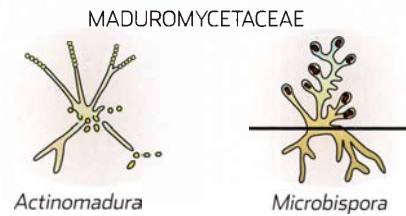
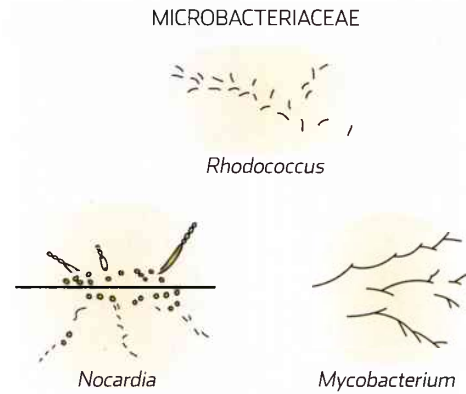
Los hongos macroscópicos, que alcanzan hasta algunas decenas de centímetros, están constituidos por agregaciones miceliales formando cuerpos fructíferos o carpóforos en donde se localizan, además, estructuras de reproducción sexual (basidios con basidiosporas). Los macromicetos están formados por una fructificación carnosa llamada pileo (“sombrero”), unido por su parte central al ápice de un estípite (o tallo) bien diferenciado. En un principio esta fructificación se encuentra envuelta por un velo universal, que es una vaina de hifas que en la madurez permanece generalmente conspicua en forma de copa o de saco en la base del estípite o, a veces, como escamas o restos de membranas fria-

• **Cuadro 2-1.** Familias de actinomicetos

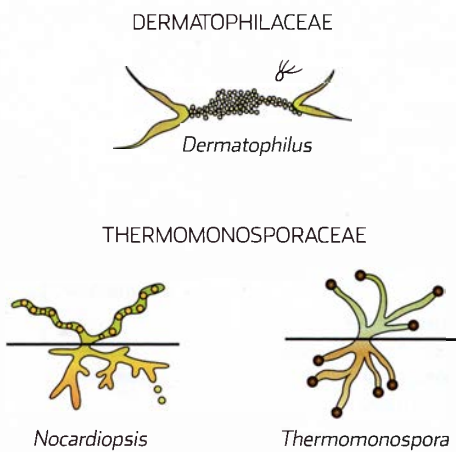
Familias	
Aerobios	Anaerobios
Micropolysporaceae	Actinomycetaceae
<i>Micropolyspora</i>	<i>Actinomyces</i>
<i>Saccharopolyspora</i>	<i>Rothia</i>
Dermatophilaceae	<i>Propionibacterium (Arachnia)</i>
<i>Dermatophilus</i>	<i>Oerskovia</i>
Frankiaceae	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Frankia</i>	
<i>Causserina</i>	
<i>Alnus</i>	
<i>Myrica</i>	
Micobacteriaceae	
<i>Nocardia</i>	
<i>Rhodococcus</i>	
<i>Mycobacterium</i>	
<i>Gordona</i>	
<i>Skermania</i>	
<i>Tsukamurella</i>	
Corynebacteriaceae	
<i>Corynebacterium</i>	
<i>Dietzia</i>	
Thermomonosporaceae	
<i>Nocardiopsis</i>	
<i>Thermomonospora</i>	
<i>Saccharomonospora</i>	
Maduromycetaceae	
<i>Actinomadura</i>	
<i>Microbispora</i>	
<i>Microtetraspora</i>	
Streptomycetaceae	
<i>Streptomyces</i>	
<i>Nocardioides</i>	



**Figura 2-4.** Esquemas de las estructuras microscópicas de las cinco familias de actinomicetos anaerobios. (Modificada de Rippon JW. Medical Mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders, 1988.)



**Figura 2-6.** Esquemas de la estructura microscópica de actinomicetos aerobios (Microbacteriaceae, Maduromycetaceae y Streptomycetaceae). (Modificada de Mariat F, Lechevalier H. Actinomycètes aérobies pathogènes. Bacteriologie Médicale I, 1977.)



**Figura 2-5.** Esquema de la estructura microscópica de actinomicetos aerobios. (Micropolysporaceae, Dermatophilaceae y Thermomonosporaceae.) (Modificada de Mariat F, Lechevalier H. Actinomycètes aérobies pathogènes. Bacteriologie médicale I, 1977.)

bles en dicha base y, con frecuencia, también en la superficie del pileo.

De manera simple, los hongos se pueden agrupar en: ornamentales, alimenticios, venenosos o tóxicos, alucinógenos, medicinales, contaminantes y patógenos.

Los hongos presentan las propiedades fundamentales de la materia viva: irritabilidad, conductividad, contractilidad y capacidad de reproducción; tienen como característica común la ausencia de clorofila; por tanto, no pueden realizar la fotosíntesis y deben nutrirse a partir de materias orgánicas ya elaboradas (son heterótrofos); tienen la capacidad de descomponer organismos muertos o sus productos (saprofitos o saprotrofos) y obtener el nutrimento de otros organismos vivos o huéspedes (parásitos). Sus paredes contienen básicamente polisacáridos (principalmente  $\alpha$  glucanos, mananos y quitina), además de manoproteínas. Cuando el parásito ocasiona una enfermedad declarada en cualquier individuo expuesto, se llama patógeno. Algunos hongos se asocian a otro



• Cuadro 2-2. Características de algunas familias de actinomicetos de interés médico (figuras 2-3 a 2-5)

Familia	Constitución de la pared	Gram	AAR	Catalasa	Micelio aéreo	Consumo de O <sub>2</sub>	Características microscópicas
Actinomycetaceae	Lisina, galactosa ácido aspártico, no tiene ADP	+	-	+ o -	No hay	Anaerobios microaerófilos	Filamentos, elementos cocoideos, bacilares y difteroides
Micropolysporaceae	Meso-ADP; no tiene ácido micólico	+	-	+	Abundante	Aerobio	Cadenas cortas de esporas basipétalas que se producen por encima y debajo del medio
Dermatophilaceae	Meso-ADP, madurosa, fucosa, xilosa	+	+	+	No hay	Aerobio	Filamentos con tabiques murales; división longitudinal y transversal, esporas encapsuladas móviles
Nocardiaceae	Meso-ADP, ácidos nocardiomicólicos, arabinosa, galactosa	+	-		Presente; se fragmenta en unidades artrosporadas	Aerobio	Micelio fragmentado o cocoide y difterioide
Thermomonosporaceae	Meso-ADP; sin madurosa	+	-		Presente	Aerobio	Micelio fragmentado; esporas en pares, cadenas cortas o en zig-zag
Maduromycetaceae	Meso-ADP	+			Presente	Aerobio	Micelio ramificado; esporas en cadenas cortas; fragmentación cocoide
Streptomycetaceae	LL-ADP	+			Presente	Aerobio	Micelio ramificado casi nunca fragmentado; esporas en cadenas; hifas espirales

ADP, ácido diaminopimélico; Meso-ADP, ácido mesodiaminopimélico; LL-ADP, ácido LL-diaminopimélico; +, positivo; -, negativo.

organismo para nutrirse mutuamente (simbiosis) como los líquenes (la combinación de hongos y las algas), así como las micorrizas (asociación de hongos y raíces de plantas), que sirven para incrementar la absorción de nutrientes del suelo.

Los hongos tienen características ecológicas estratégicas que, aunadas a su ambiente físico, como temperatura, actividad acuosa y aerofilia, les permiten satisfacer sus requerimientos nutricionales. Los hongos patógenos son especies zootróficas que requieren tejido vivo para el crecimiento, al menos durante una parte de su ciclo; en cambio, los hongos oportunistas son necrotróficos o saprotróficos, es decir, utilizan componentes orgánicos generados por vertebrados o compuestos orgánicos de invertebrados. De acuerdo al sustrato que utilizan, los hongos necrotróficos pueden dividirse en queratinofílicos (utilizan queratina), lipofílicos (usan lípidos), osmofílicos (que viven en ambiente con poca actividad acuosa), así como urofílicos y coprofílicos (*Trichosporon* y *P. boydii*), y simbioses endógenas (*Candida*).

Los hongos tienen gran importancia para conservar el equilibrio de la Naturaleza, puesto que desintegran o reciclan casi todos los restos orgánicos; intervienen en la producción del humus del suelo, muy importante para su fertilidad; a esto se denomina biodesintegración y es indispensable en la biosfera, pero también participan de manera indeseable en el biodeterioro; algunos hongos se encuentran disponibles incluso para programas de control biológico.

En diversas civilizaciones los hongos se consideraron “sagrados” y en culturas como la náhuatl y la maya se dio a los hongos un rango elevado, y se les consideraba “alimento de Dioses” (teonanácatl). Las trufas (*Tuber melanospora*) son seguramente los hongos más apreciados por los pueblos micófilos y no se ha logrado su cultivo industrial; hay algunos muy conocidos y domesticados como el “hongo de París” (*Agaricus hortensis*). Por sí mismos, los hongos sirven como alimento o se utilizan en la elaboración de otros: pan, vino, cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*) y quesos, como el Roquefort (*Penicillium roquefortii*), el Camembert (*P. camembertii*), y el Reblochon (*Geotrichum candidum*); se usan para elaborar salsa de soja (*Rhizopus oligosporum*), fermentar la mandioca o yuca (*Corynebacterium* y *Geotrichum candidum*) y producir tapioca. Se utilizan en procesos industriales, como la elaboración de ácido cítrico (*Aspergillus niger*); por sus usos en la industria se ha perfeccionado mucho la ingeniería genética, sobre todo en levaduras. También sirven para obtener antibióticos, como la penicilina (*Penicillium notatum*, *P. chrysogenum*), las cefalosporinas (*Cephalosporium*), la griseofulvina (*Penicillium griseofulvum*) y el ácido fusídico (*Fusidium*, *Mucor*), así como hormonas y enzimas. Por otra parte, pueden ser una seria amenaza para los cultivos; entre los fitopatógenos, los parásitos fúngicos originan 70% de las enfermedades importantes; pueden destruir maderas, pieles, telas, obras de arte, lubricantes, cocinas, baños, o alimentos

para seres humanos o para animales. En la ganadería pueden ocasionar grandes pérdidas económicas por enfermedades digestivas, abortos, dermatosis o micosis sistémicas.

En seres humanos, la micopatología es variada. Al envenenamiento producido por la ingestión de un hongo macromiceto (setas tóxicas) se llama **micetismo**, por ejemplo, en los casos de los derivados de *Amanita phalloides* (faloidismo), un hongo alucinógeno que suele consumirse de modo accidental o en ritos religiosos o culturales, y que puede causar desde micetismo gastrointestinal hasta alteraciones cerebrales y la muerte; *Amanita muscaria* (parasimpaticomimético y psicoactivo), *Lepiota helveola* (parafaloidismo), *Psilocybe mexicana* (neurotóxico o alucinógeno) y *Helvella esculenta* (hemofílico). El micetismo puede ser citotóxico, en cuyo caso ocasiona la muerte en 6 a 10 h; neurotóxico, que se manifiesta en 20 min a 2 h; autonómico, que a veces produce alucinaciones y se manifiesta en 30 min a 4 h, y gastrointestinal, que se presenta en 30 min a 3 h.

Se conoce como **micotoxicosis** a las alteraciones producidas por la ingestión de alimentos que contienen metabolitos o sustancias precursoras de toxinas de hongos, como las aflatoxinas (*Aspergillus*) que son cumarinas, y las fusarinas (*Fusarium*) que son tricotecenos; se desarrollan sobre maíz, cacahuates (maní) y otros sustratos utilizados como alimento para seres humanos o animales; éstas son sustancias muy activas que inutilizan los alimentos y pueden originar hepatomas en animales, y se cree que producen cáncer de hígado en seres humanos; las segundas tienen propiedades neurotóxicas y vasoconstrictoras; y ergotoxinas (*Claviceps purpurea* o su esclerocio [cornezuelo del centeno], que produce alcaloides como el ácido lisérgico [precursor del LSD] y la ergotamina [que se ha utilizado en obstetricia]). También pueden ocurrir fenómenos alérgicos de hipersensibilidad en personas normales o atópicas, fundamentalmente asma y rinitis (*Penicillium*, *Aspergillus*).

El tratamiento del micetismo y de la micotoxicosis constituye una urgencia médica que requiere lavado gástrico, administración de líquidos, y muchas veces glucocorticoides.

## Micosis

Las infecciones causadas por hongos microscópicos se llaman micosis, y toman su nombre de la parte del organismo que invaden (onicomicosis) o del hongo que las causa (coccidioidomicosis). Los agentes de las micosis son alrededor de 100 y pueden ser de origen endógeno o exógeno.

Los hongos **endógenos** se encuentran en mucosas o tegumentos de individuos sanos, y sólo en estados especiales del huésped (inmunosupresión, diabetes, antibiototerapia) se convierten en patógenos, por ejemplo, *Candida*. Los hongos **exógenos** viven fuera del ser humano o de los animales; algunos son parásitos obligatorios (dermatofitos) y otros son saprobios (*Aspergillus*, *Mucor*) y excepcionalmente se convierten en patógenos. Éstos, junto con algunas levaduras, constituyen el grupo de los **oportunistas** o patógenos facultativos. La mayoría de los hongos exógenos penetra por vía

aérea o cutánea. Algunos son cosmopolitas y otros están delimitados a zonas endémicas (*Histoplasma*, *Coccidioides immitis*).

Hay cierta afinidad de los hongos por tejidos u órganos, por ejemplo, los dermatofitos por la queratina; *Cryptococcus neoformans* por tejido nervioso, e *Histoplasma* por componentes del sistema reticuloendotelial.

Las personas sanas tienen inmunidad natural a las infecciones micóticas. Esta resistencia es inespecífica y depende de factores genéticos, hormonales, nutricionales, así como de la edad y el género; los cilios nasales, la piel y las mucosas también son barreras mecánicas, así como las secreciones, como el sebo y el sudor que tienen actividad fungicida. Los microorganismos que penetran estas barreras desencadenan una respuesta inflamatoria y la fagocitosis. Los hongos actúan como antígenos y estimulan la producción de anticuerpos, células T y citocinas; favorecen la permeabilidad capilar, y tienen efecto citotóxico. Como no hay correlación entre las concentraciones de anticuerpos y el grado de protección, se cree que esta última depende de la inmunidad celular.

Debido a la presencia de estos hongos, las reacciones inmunitarias quizá contribuyan a la patología de las infecciones en el sitio de la invasión, como es la formación de granulomas o, a distancia, al causar reacciones como el eritema nudoso o la urticaria. Los factores de virulencia más importantes son: termotolerancia, crecimiento sumergido, resistencia a fagocitosis, mimetismo molecular, excreción de enzimas, papel de metales (hierro [Fe], calcio [Ca]), y adhesión. También hay reacciones alérgicas por inhalación de las esporas, y se ha estimado que hasta 4 a 15% de las enfermedades respiratorias alérgicas, como el asma, se produce por hongos (p. ej., *Alternaria*, *Cladosporium*, *Helmintosporium*, *Penicillium*, *Didymella*, *Aspergillus*); de la inflamación inicial puede pasar a la alveolitis, que puede evolucionar hacia una fibrosis irreversible y fatal.

Según su localización, las micosis se clasifican en cuatro grandes grupos: superficiales, subcutáneas, sistémicas y por oportunistas. Las micosis subcutáneas y sistémicas también pueden agruparse en las micosis profundas.

En general, las **micosis superficiales** se generan por contacto directo con el hongo o con una persona o animal infectado, y afectan la piel, los anexos y las mucosas, por ejemplo, tiñas y candidosis (cuadro 2-3). Se considera dermatomicosis cualquier infección cutánea fúngica, y no exclusivamente las dermatofitosis.

Por lo general, las **micosis subcutáneas** se adquieren del ambiente, y el hongo penetra por un traumatismo, por ejemplo, en la esporotricosis, el micetoma y la cromoblastomicosis (cuadro 2-4).

En las **micosis sistémicas**, las esporas del hongo penetran por inhalación (coccidioidomicosis, histoplasmosis, para-

### • Cuadro 2-3. Órganos afectados en micosis superficiales

Piel	Bucofaringe
Ojos	Oído externo
Senos	Vagina

• Cuadro 2-4. Micosis subcutáneas

Blastomicosis subcutánea  
 Cromoblastomicosis  
 Esporotricosis  
 Entomoftoromicosis (basidiobolomicosis y conidiobolomicosis)  
 Eumicetoma (de granos blancos y negros)  
 Hialohifomicosis subcutánea  
 Feohifomicosis (quiste micótico)  
 Lacaziosis (lobomicosis)  
 Rinospordiosis  
 Otras: aspergilosis

• Cuadro 2-5. Micosis sistémicas

Blastomicosis  
 Paracoccidioidomicosis  
 Coccidioidomicosis  
 Adiaspiromicosis  
 Histoplasmosis  
 Peniciliosis  
 Aspergilosis  
 Criptococosis  
 Candidosis (candidiasis)  
 Geotricosis  
 Tricosporonosis (infección diseminada)  
 Feohifomicosis y hialohifomicosis sistémica  
 Seudoallescheriasis

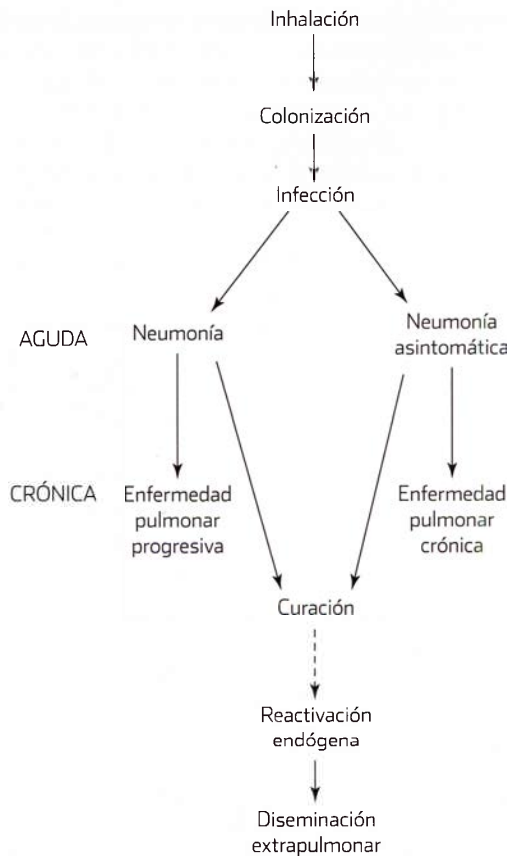


Figura 2-7. Esquema que muestra la fisiopatogenia de una micosis sistémica. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London. Arnold 1998.)

coccidioidomicosis, blastomicosis), después ocurre colonización y, en la mayoría de personas de áreas endémicas, hay una infección pulmonar asintomática; en un porcentaje pequeño se produce micosis pulmonar primaria (neumonía aguda) que se acompaña de síntomas generales (figura 2-7). En ambos casos, hay curación o evolución hacia una enfermedad pulmonar crónica; es poco frecuente la diseminación hacia cualquier otro órgano o sistema, en especial hígado y bazo (cuadro 2-5) o la reactivación endógena. La inoculación cutánea primaria es excepcional, se presenta como una lesión granulomatosa local acompañada de adenopatía.

Las micosis sistémicas pueden afectar la piel o las mucosas, y las superficiales, extenderse hacia órganos profundos. Sólo deben considerarse si se altera más de un órgano profundo y sólido. En general las micosis son de evolución subaguda o crónica, pueden durar años o ser letales; como los hongos liberan pocas toxinas, no suele haber fiebre ni modificaciones sanguíneas. Se denomina fungemia a la demostración del hongo en el torrente sanguíneo. Sepsis fúngica se refiere a la persistencia o proliferación de un estado del hongo o sus productos en la sangre; dado que ocurre en ausencia de cultivo positivo, es difícil de demostrar en la práctica; describe una situación clínica encontrada con frecuencia pero no rigurosamente probada.

Las micosis por oportunistas son causadas por hongos saprobios que se transforman en patógenos en diferentes situaciones del huésped.

## Bibliografía

- Bonifaz A. *Micología médica básica*. 3a Ed. México. McGraw-Hill 2010:1-5,31-35,495-98.
- Carvajal-Moreno M, Ayvar Serna S. *Principales micotoxinas y micotoxicosis*. En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández Hernández F. *Actualidades en Micología Médica* 5ta Ed. México. UNAM 2008:347-54.
- Castillo-Daudí V, Castillo-Daudí M. *Técnicas de diagnóstico en micología cutánea*. Piel 1988;3:44-449.
- Cifuentes-Blanco J. *Los campos de estudio de la micología*. En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández Hernández F. *Actualidades en Micología Médica* 4ta Ed. Cap. 8. México. UNAM 2008:45-49.
- Deacon JW. *Introducción a la micología moderna*. México. Noriega-Limusa 1988.
- Evans GGV, Gentles, JC. *Essentials of medical mycology*. London. Churchill-Livingstone 1985.

- ◆ Hernández-Hernández F. *Morfología general de los Hongos*. En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández Hernández F. Actualidades en Micología Médica 4ta Ed. Cap. 2. México. UNAM 2008:3-6.
- ◆ Hoog de GS, Guarro J. *Atlas of Clinical Fungi*. The Netherlands Spain: Centralbureau voor schimmelcultures/Universitat Rovira I Virgili 1995:1-16,79-86.
- ◆ Kendrick B. *Kingdom, classification and biodiversity*. En: The fifth Kingdom. <http://www.mycolog.com/CHAP1.htm>. 2007.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar U, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. *Micología médica*. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México. Trillas 2004:25-30.
- ◆ López-Martínez R. *Generalidades de los Hongos*. En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández Hernández F. Actualidades en Micología Médica 4ta Ed. Cap. 1. México. UNAM 2008:1-2.
- ◆ Mariat F, Lechevalier H. *Actinomycetes aérobies pathogènes*. Bacteriologie Médicale 1977;1:566A-566ZA.
- ◆ Mariat F. *El hombre y los hongos*. Gac Méd Méx 1977;112-9:433-38.
- ◆ Midgley G, Clayton IM, Hay RJ. *Diagnosis in color Medical Mycology*. Chicago. Mosby 1997.
- ◆ Pérez-Silva E. *Mimetismo faloidiano, muscarínico, inconstante y gastrointestinal*. En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández Hernández F. Actualidades en Micología Médica 4ta Ed. México. UNAM 2008:313-17.
- ◆ Serrano JA, Sandoval AH. *Identificación y diagnóstico de actinomicetales patógenos*. 1a Ed. Mérida. Universidad de los Andes 2005.

# 3

## Hongos

### Características fundamentales

Sus características fundamentales (cuadro 3-1) son:

- Todos son heterótrofos (quimioorganótrofos) por lo que tienen que alimentarse de materia orgánica preformada que utilizan como fuente de energía y de carbono.
- Son eucariontes, es decir, presentan un núcleo diferenciado con membrana bien organizada.
- Tienen una pared celular formada por polisacáridos, polipéptidos y quitina; esta pared es rígida, por lo cual no pueden fagocitar partículas alimenticias sino que absorben nutrientes simples y solubles que obtienen al desintegrar polímeros mediante enzimas extracelulares llamadas despolimerasas.
- La estructura fúngica consta de un complejo llamado **talo** o **micelio** (figura 3-1) que, a su vez, está constituido por múltiples filamentos o hifas (**hifomicetos** o **mohos**) o, menos a menudo, por estructuras unicelulares o levaduras (**blastomicetos**); éstas se reproducen por gemación (*Saccharomyces cerevisiae*) y casi nunca por fisión binaria (*Schizosaccharomyces pombe*); también son una excepción los Chytridiomycetes (chitridiomycetos), formados por células redondas grandes con rizoides, y los

• Cuadro 3-1. Características fundamentales de los hongos

Heterótrofos	Absorben nutrientes
Eucariontes	Presentan talo o micelio
Pared de quitina	

mohos mucilaginosos, que carecen de pared celular y pueden alimentarse por fagocitosis, estos hongos se adaptan a medios acuáticos (figura 3-1).

Los hongos, de manera natural o inducida por condiciones ambientales y de nutrientes, producen enzimas cuya función está implicada en la fisiopatogenia; se han demostrado proteasas en *Coccidioides immitis* y *Aspergillus niger*; en el primero destruyen inmunoglobulinas, mientras en el segundo le confieren capacidad de invasión. Los organelos son: núcleo rodeado por una membrana, mitocondrias, retículo endoplasmático liso, aparato de Golgi y membrana celular (que contiene ergosterol, característico del reino). Además poseen: 1) cuerpos cisternales o dictiosomas; éstos liberan: a) macrovesículas que atraviesan la membrana celular en un proceso inverso a la pinocitosis; enzimas líticas que abren pequeños poros en la pared y depositan un material amorfo que da lugar a la nueva pared; b) microvesículas que contie-

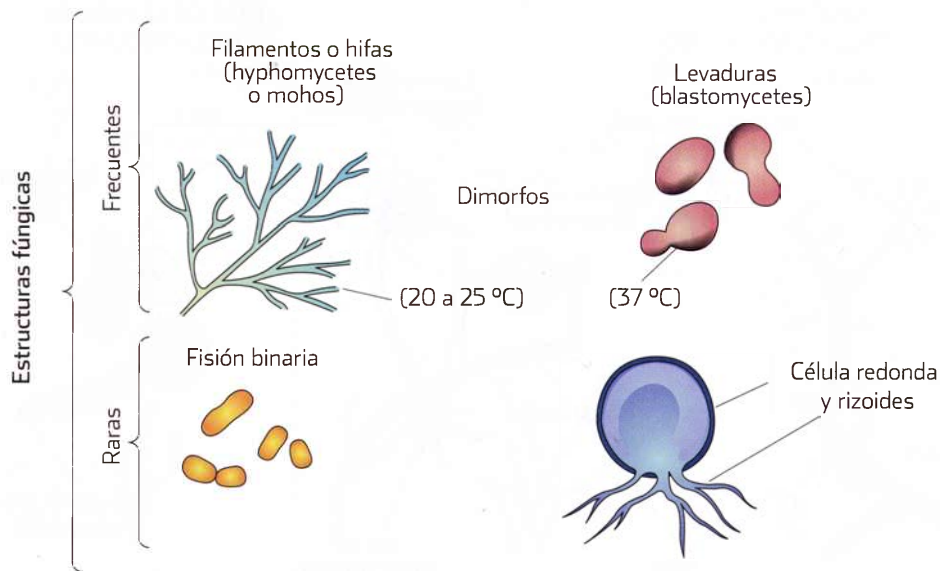


Figura 3-1. Estructura de un talo o micelio de mohos y levaduras, y en la parte inferior dos formas poco frecuentes. (Modificada de Deacon JW. Introducción a la micología médica. Noriega-Limusa, 1988.)

nen quitina sintetasa, que actúa sobre dicho material para formar quitina y 2) organelos membranosos circulares. La forma de crecimiento depende de la cantidad de macrovesículas y microvesículas, y de su disposición; si se concentran en un punto se originará una hifa, y si muestran localización homogénea en la periferia, una levadura.

## Talo

Está constituido por dos partes: 1) **talo vegetativo** que asegura el desarrollo, la nutrición, la fijación y la edificación de la parte reproductora, y 2) **talo reproductor**, donde se forman los órganos de reproducción. Puede estar representado por hifas, levaduras o pseudohifas (blastosporas que no se separan) (figura 3-2; véanse figuras 20-17 y 20-19).

Si el talo está **disociado**, se producen colonias de levaduras de crecimiento rápido, consistencia cremosa y que se resiembran como las bacterias en puntos o estrías (figura 3-3). Si el talo es filamentososo, da lugar a colonias de mohos de crecimiento centrífugo (figuras 3-4 y 3-5), con filamentos aéreos entremezclados, más o menos largos, o agrupados de manera compacta, con superficie glabra recubierta de vello fino; el crecimiento es lento salvo en los hongos oportunistas (figuras 3-3 y 22-5).

Los hongos que tienen una fase parasitaria levaduriforme y una saprofítica micelial, y que en respuesta a cambios ambientales pasan de esta última fase a 20 a 25 °C a la fase de levadura a 37 °C, o viceversa, se llaman **dimorfos** (figura 3-1). Algunos hongos producen levaduras y filamentos, y ambas formas pueden existir juntas y no necesariamente determinadas por la temperatura. Estos hongos pueden considerarse polimorfos (*Candida*). Se conocen como hongos **bifásicos** aquellos con una fase filamentososa y otra no

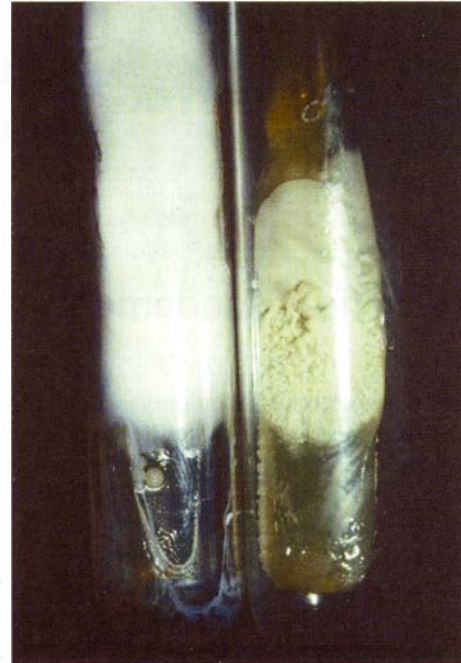


Figura 3-3. Aspecto macroscópico de un moho y de una levadura.

necesariamente levaduriforme, como la esférula (*Coccidioides* spp.).

## Modificaciones del talo

Los hongos presentan variaciones en su forma y constitución importantes para diferenciarlos: dilataciones o vesículas; órganos de resistencia o clamidosporas (figuras 20-17 y 20-19);

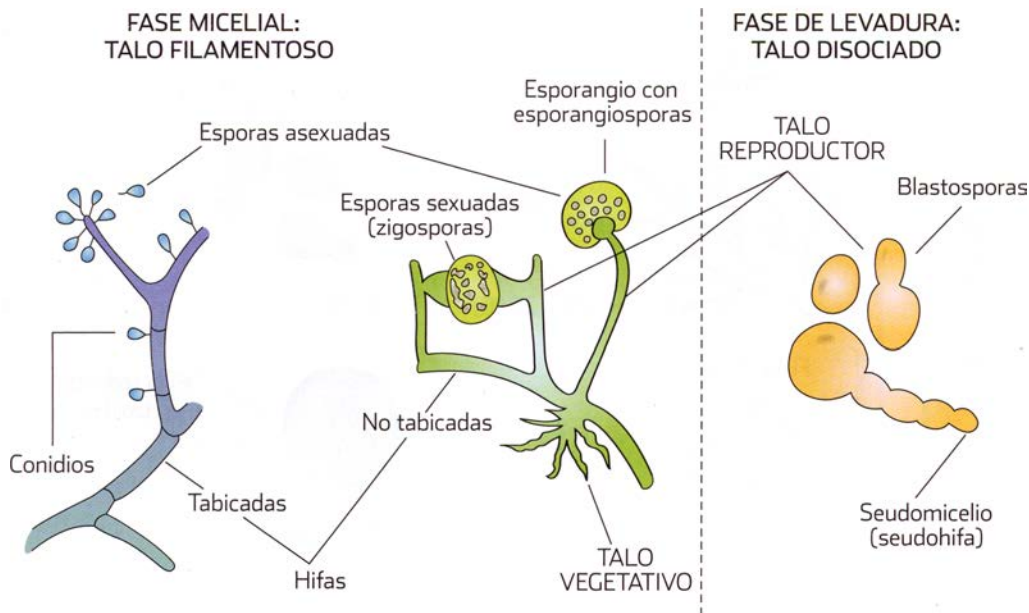
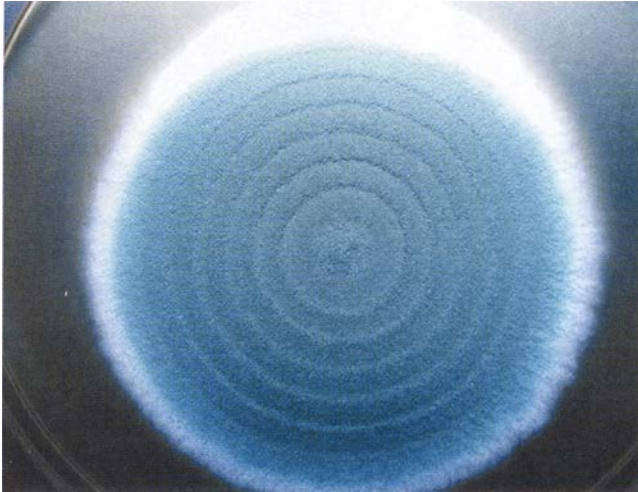
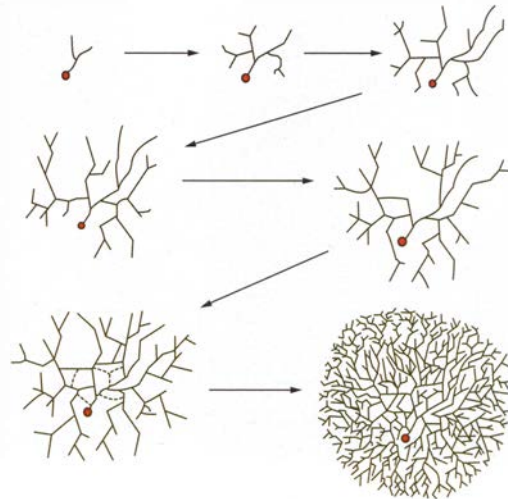


Figura 3-2. Fase micelial y de levadura con talo reproductor y vegetativo.



**Figura 3-4.** Crecimiento centrífugo de un hongo (*Penicillium* sp.).



**Figura 3-5.** Esquema de la formación de la colonia. (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)

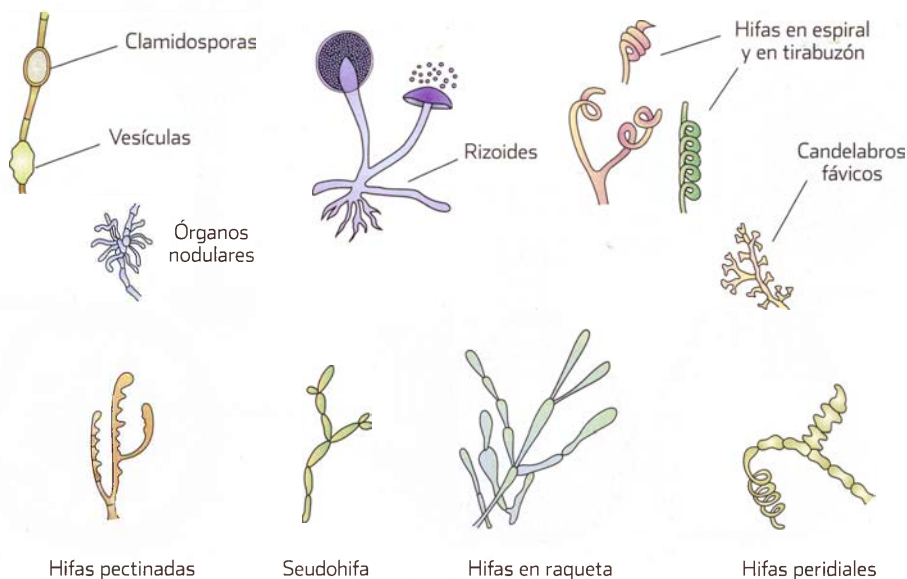
estas últimas en algunos hongos se consideran formas de reproducción, como las artroclamidias en *Coccidioides* spp.; órganos de fijación como rizoides y *appressorium* (figura 22-6); hifas en espiral o tirabuzón (figura 3-6); órganos nodulares formados por hifas torcidas en forma de nudo; hifas en raqueta, con un ensanchamiento en un extremo; candelabros fávicos (hifas en cuerno o asta) que están dados por varias ramificaciones al final de una hifa (figura 6-31); hifas pectinadas o en forma de peine; hifas peridiales, que son ensanchadas y multiseptadas con terminación en espiral (figura 3-6) y acumulación de muchas hifas (esclerocio o esclerote), cuyo objetivo es almacenar sustancias de reserva (figura 3-7).

Otras agregaciones miceliales son los coremios (figura 3-8) y sinemas (con órganos de fructificación y sin ellos, respectivamente) o estromas redondeados fértiles y asexuados,

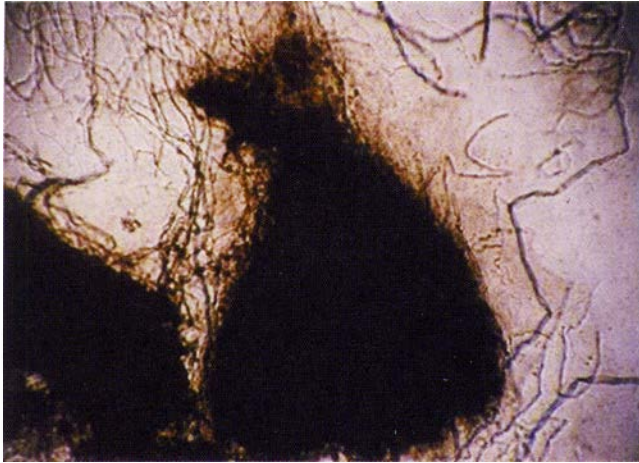
como los picnidios (figuras 3-9 y 3-10), o sexuales como el apotecio (aspecto de copa), peritecio (figuras 3-11 y 3-12) y cleistotecio (figura 3-13) (con ostiolo y sin él, respectivamente) (figura 3-14). En la actualidad tiende a llamarse ascomata a todas las agregaciones micelianas.

## Estructura

La hifa (figura 3-15) es un tubo de longitud variable formado por una pared celular rígida, en el que fluye protoplasma. El diámetro varía de 1 a 30 micrómetros; termina en punta, misma que constituye la zona de extensión y representa la región de crecimiento.



**Figura 3-6.** Modificaciones microscópicas del talo. (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)



**Figura 3-7.** *Madurella mycetomatis*, presencia de esclerocios (10×).



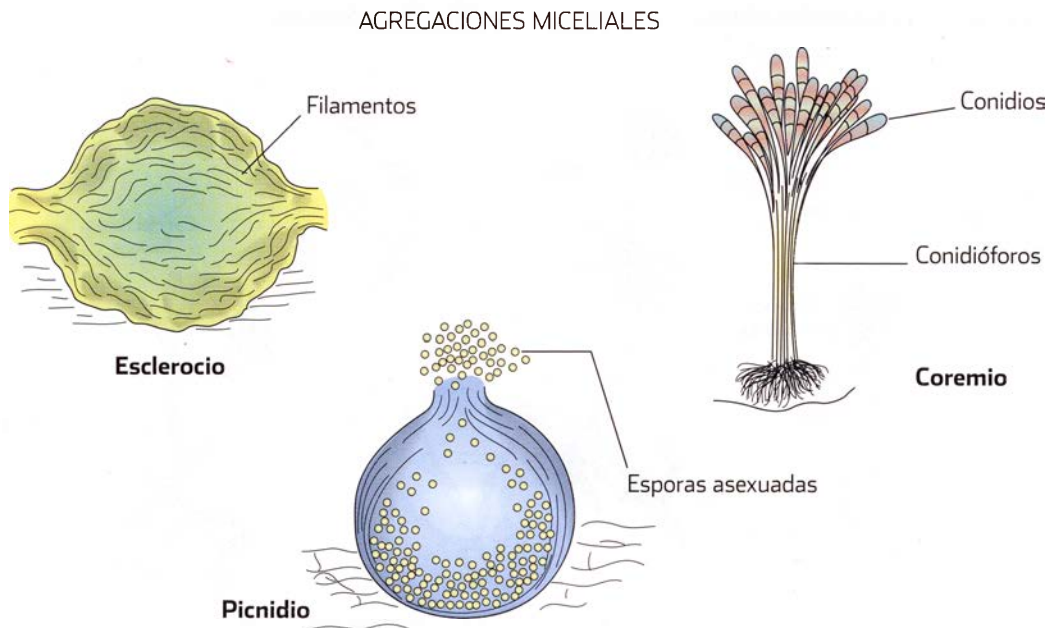
**Figura 3-8.** *Sporothrix schenckii*, asociaciones en coremios.

Los hongos superiores muestran tabiques transversales que se denominan “septos” y forman el **micelio tabicado** (figura 3-2); tienen poros que permiten el paso del citoplasma y el núcleo, de ahí que las hifas no consten de células sino de compartimientos (figura 3-15). Los hongos inferiores que tienen un **micelio continuo** o **cenocítico**, carecen de tabiques (aseptados) (figura 3-2), o muestran muy pocos y sólo se presentan para aislar las partes viejas o las reproductoras (figura 3-15).

Los núcleos tienen membrana doble y nucleolo; los organelos citoplásmicos incluyen mitocondrias, retículo endoplasmático, vacuolas, ribosomas 80S (las bacterias tienen 70S) y aparato de Golgi relacionado con la producción

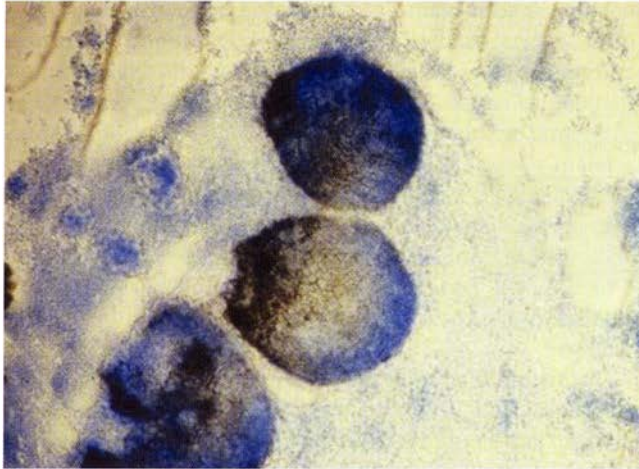
de vesículas secretoras, cuerpos lipídicos, inclusiones cristalinas (ergosterol) y microcuerpos; también puede haber hileras de microtúbulos y glucógeno.

En las especies superiores de hongos, cada tabique se encuentra relacionado con un corpúsculo de Woronin, que al parecer actúa como obturador de los poros para aislar los compartimientos cuando éstos envejecen o se diferencian (figura 3-15). Los poros más complejos son característicos de Basidiomycota, y están formados por estructuras que reciben el nombre de parentosomas. Es posible que el citoplasma y la pared se desintegren por autólisis y que se desarrolle una pared secundaria bastante gruesa; ello da lugar a células de resistencia o clamidosporas que sobreviven a situaciones



**Figura 3-9.** Esquema de la estructura microscópica del esclerocio o esclerote, el coremio y el picnidio. (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris: Institute Pasteur, 1980).

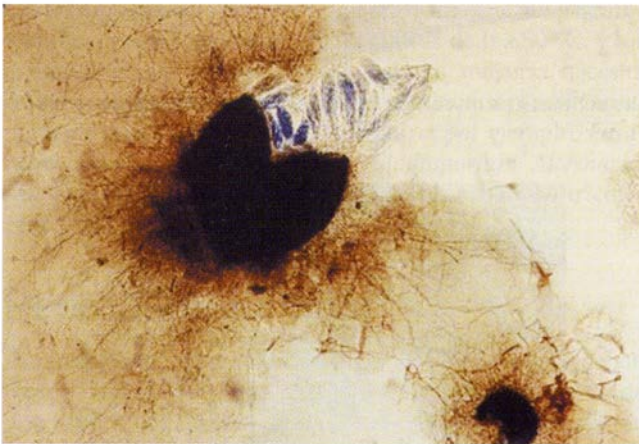




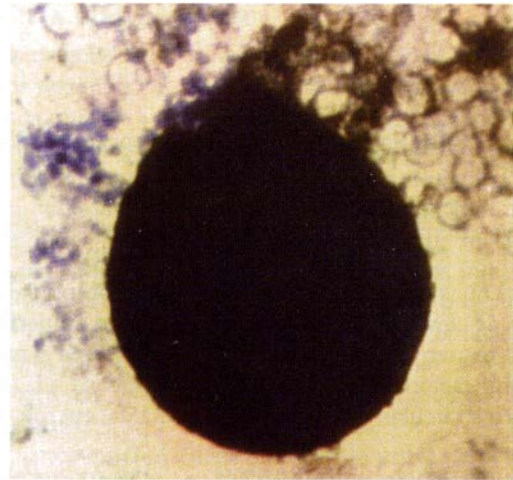
**Figura 3-10.** *Phoma* sp., presencia de picnidios.



**Figura 3-12.** *L. senegalensis*, ascas y ascosporas (25x).

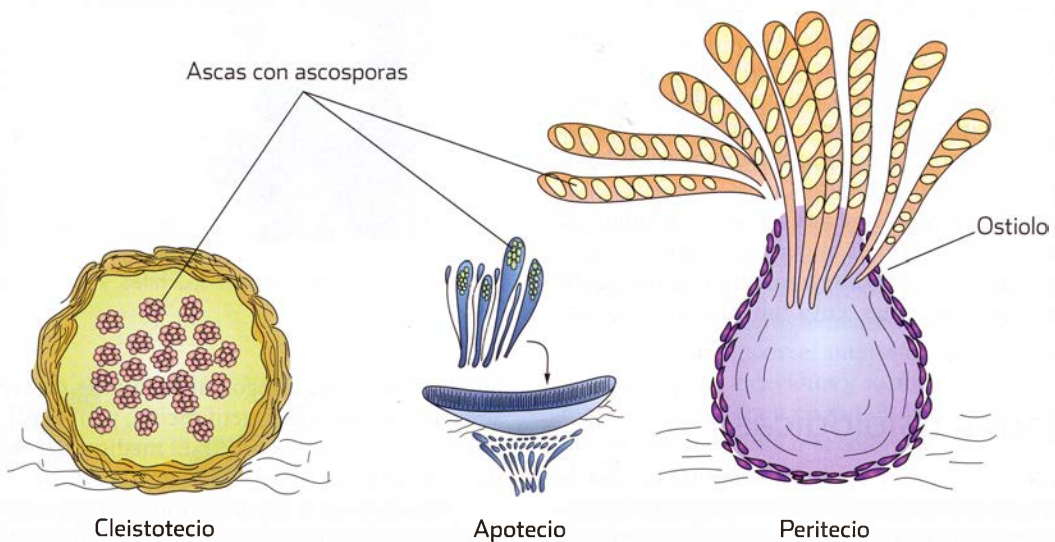


**Figura 3-11.** *L. senegalensis*, presencia de peritecios (10x).

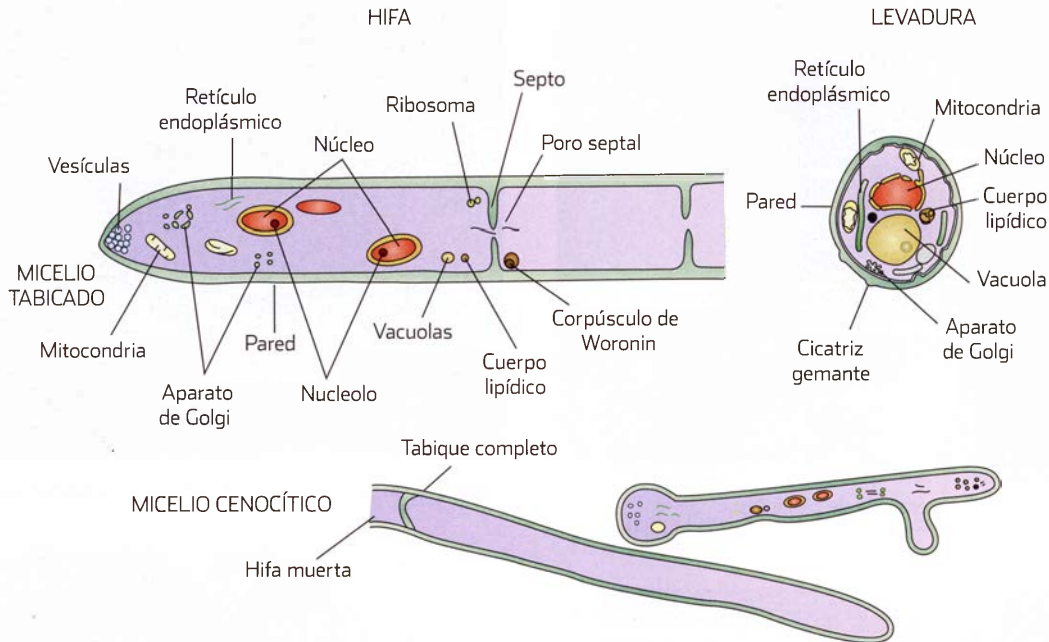


**Figura 3-13.** *A. nidulans*, presencia de cleistotecios (25x).

AGREGACIONES MICELIALES



**Figura 3-14.** Esquema de la estructura microscópica del cleistotecio, el apotecio y el peritecio. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institute Pasteur, 1980.)



**Figura 3-15.** Esquema ultraestructural de los hongos. (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)

adversas y permanecen en estado de latencia (figuras 20-17 y 20-19).

Las hifas tienen la capacidad para anastomosarse en los puntos de contacto, principalmente en hongos superiores, y de esta manera pueden intercambiar citoplasma y núcleos. Las ramificaciones son sucesivas, lo cual imparte a la colonia una forma circular que recuerda una tiña del cuerpo (figura 3-5).

En los hongos **mucedináceos**, las hifas son incoloras o hialinas, y en los negros o **dematiáceos**, de color oscuro por la presencia de pigmentos de tipo melanina (figuras 2-1 y 3-16). Estos pigmentos son complejos que confieren tolerancia contra estrés ambiental y contra oxidantes antimicrobianos que se producen durante la defensa del huésped.

Las paredes fúngicas están formadas por diferentes capas: polisacáridos, como glucanos (polímeros de glucosa), mananos (polímeros de manosa) y polímeros de glucosamina; proteínas (algunas de las cuales son permeasas); lípidos (el ergosterol es un esteroles esencial); componentes fibrilares, como la quitina y, casi nunca, celulosa.

En el ápice de las hifas hay vesículas que forman un complejo interno de membrana y contienen enzimas que sintetizan la pared o que la desintegran; también hay partículas denominadas quitosomas, cuya función no se conoce en definitiva.

## Necesidades fisiológicas

Los hongos deben encontrar en los medios de cultivo lo necesario para su crecimiento y desarrollo: a) materias nitrogenadas como peptona; b) azúcares como glucosa o maltosa, que son indispensables; c) un soporte sólido, como la gelosa,



**Figura 3-16.** *Aureobasidium* sp., hifas y clamidosporas oscuras (40×).

que permite a los hongos filamentosos desarrollar micelio aéreo con órganos de fructificación, y d) un pH ácido, ya que es más conveniente (5 a 6.5). El medio glucosado o maltosado de Sabouraud reúne estas características.

Para obtener la esporulación sexual o asexual es preferible utilizar medios naturales gelosados como papa-zanahoria o extracto de malta.

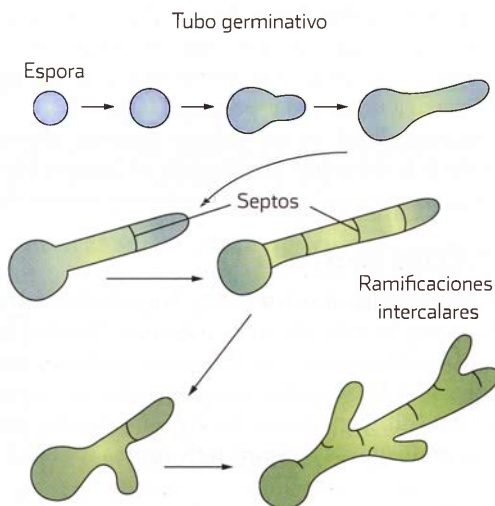
Muchos hongos necesitan vitaminas; éstas se encuentran en las impurezas de la peptona y del azúcar; en ocasiones, conviene utilizar medios enriquecidos con vitaminas específicas. La fermentación de azúcares es una característica de importancia para diferenciar las levaduras; también es conveniente el método de utilización de azúcares y materias nitrogenadas en anaerobiosis. Esto también puede usarse en algunos hongos filamentosos. Algunos elementos, como el cobre, manganeso, hierro y cinc se han identificado como estimulantes de crecimiento; sin embargo, estos mismos pueden inhibirlo si se encuentran en exceso en los medios de cultivo.

La forma de levadura de los hongos filamentosos se obtiene en medios con sangre o huevo. La temperatura ambiente de 20 a 30 °C permite el desarrollo de casi todos los hongos, en especial los parásitos superficiales; para los parásitos de mucosas y órganos profundos conviene más que sea de 30 a 37 °C.

Los hongos termófilos resisten hasta 55 °C y muchos se conservan viables a temperaturas de congelación (psicrófilos). Los mesófilos resisten temperaturas de 0 a 50 °C, y los anemófilos son hongos ambientales. La mayoría necesita oxígeno y humedad relativa para vivir. Algunos modifican su metabolismo al cambiar la temperatura, por ejemplo, *Fusarium sporotrichoides* y especies de *Cladosporium*, *Alternaria*, *Mucor* y *Penicillium* a bajas temperaturas producen tricotecenos, causantes de aleucia tóxica alimentaria.

## Reproducción

Para conservar su capacidad de adaptación, los hongos deben reproducirse fácilmente. Las hifas se desarrollan a partir de una espора por emisión de un tubo germinativo; la forma más simple ocurre por crecimiento apical de las hifas; no hay crecimiento intercalar, pero las células no terminales pueden emitir ramificaciones (figura 3-17).



**Figura 3-17.** Esquema del crecimiento apical. (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)

La reproducción se realiza por medio de esporas y puede ser sexuada (**teleomorfa**) o asexuada (**anamorfa**). Los hongos que presentan ambas formas se llaman **holomorfos**. La reproducción sexuada o perfecta se produce por la unión de dos núcleos, mientras que la asexuada o imperfecta (hongos mitospóricos), se da a partir de un micelio aéreo o reproductor, sin fusión de los núcleos. Las esporas o elementos celulares que sirven para la dispersión se denominan **propágulos**.

La reproducción sexuada se relaciona con cambios evolutivos y adaptativos para sobrevivir a modificaciones ambientales, mientras que la asexuada asegura una amplia diseminación en la naturaleza.

Por un fenómeno de **pleomorfismo**, el hongo sufre una mutación irreversible, pierde sus órganos de reproducción y se transforma en un hongo vellosito de micelio estéril (*Mycellia sterillia*) (figura 3-2).

### Reproducción sexuada

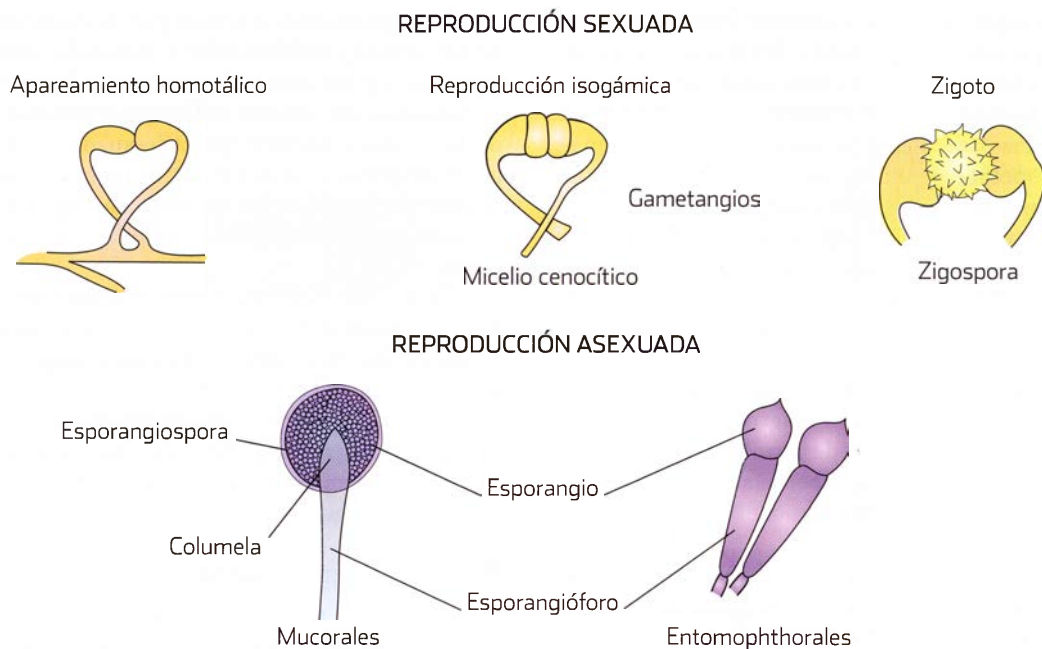
Consta de una serie de fenómenos como: producción de órganos sexuales y gametos; fusión de protoplasma de éstos (plasmogamia) y fusión nuclear (cariogamia); meiosis en hongos haploides; aparición de factores genéticos, así como desarrollo de cuerpos fructíferos y esporas sexuales.

En ocasiones, la plasmogamia se acompaña de formación de hifas protectoras alrededor del huevo y evoluciona de manera diferente según se trate de hongos inferiores o superiores. En los superiores (ascomicetos o basidiomicetos), la fusión nuclear da lugar a células binucleadas o dicariones, y en los inferiores (zigomicetos) se observan heterocariones, es decir, núcleos distintos desde el punto de vista genético.

El apareamiento puede ser del talo proveniente de una sola espора y se llama homotálico; si los gametos son iguales, la reproducción es isogámica, el elemento de la fusión se denomina cigoto, y la espора, cigospора (figura 3-18); ésta es la reproducción sexuada en **zigomicotina** (figuras 22-1 y 22-2).

La unión que ocurre entre talos diferentes de una misma especie (oogonio y anteridio) se llama heterotálica; la reproducción, heterogámica; el resultado de la fusión, oosfera, y la espора, oospора (figura 3-19). Es la reproducción sexuada en **mastigomicotina** (oomicetos). Cuando es imposible identificar con precisión los gametos masculino y femenino, se llaman positivo (+) y negativo (-), que equivalen a donador y receptor, respectivamente. En el proceso sexuado se pueden producir precursores y hormonas sexuales, como sirenina, anteridiol y ácidos trispóricos. La sirenina, por ejemplo, se genera en los gametos femeninos y atrae los gametos masculinos por quimiotaxis; el anteridiol, también femenino, inicia el desarrollo de anteridios y su absorción hace que las ramas masculinas generen oogoniol (feromona cuya estructura química base es similar al colesterol), el cual estimula la producción de oogonios.

En **ascomicotina**, la reproducción sexuada ocurre por fusión entre hifas vegetativas, o una espора masculina (espermacio) y una hifa receptora femenina (tricogino) depen-



**Figura 3-18.** Esquema de la reproducción sexuada y asexuada en zigomicotina. (Modificada de Deacon JW. Introducción a la micología médica. México: Noriega Limusa, 1988.)

diente del ascogonio u órgano sexual femenino. La hifa ascógena contiene dos núcleos (dicarion), los cuales se dividen, un par se desplaza al ápex o vértice, las paredes se reacomodan y se forma la asca madre; hay fusión nuclear y surge un núcleo diploide. La asca madre se alarga y pasa por anafases I y II; entonces se delimitan las ascosporas, las cuales quedan finalmente contenidas en sacos o ascas que se encuentran dentro de estructuras filamentosas redondeadas (peritecios y cleistotecios) (figuras 3-11 a 3-13 y 3-20).

En **basidiomicotina**, la reproducción se realiza por fusión de dos hifas vegetativas monocariotas (un núcleo),

mediante un asa de conexión llamada “fíbula” o “*clamp*”, las paredes se disuelven y los núcleos se aparean (dicarion). Después de la división meiótica de los núcleos apareados se forma un cuerpo fructífero (una seta), donde se desarrollan los basidios; aquí los núcleos se dividen por mitosis y los núcleos resultantes haploides, ya rodeados de pared y membrana celular, emigran hacia las basidiosporas (figura 3-21).

La reproducción sexuada en **zigomicotina** se da por la unión de dos hifas especializadas (zigóforos) que en sus extremos producen estructuras de fusión llamadas septos gametangiales que separan el área que contiene el núcleo del resto de la hifa; posteriormente ocurren la plasmogamia y cariogamia entre ambas hifas, lo que da por resultado un prozigosporangio, que conforme madura pasa por fases de zigosporangio y zigospora. A partir de ésta, germina una hifa que dará origen a un nuevo esporangio (figura 22-1).

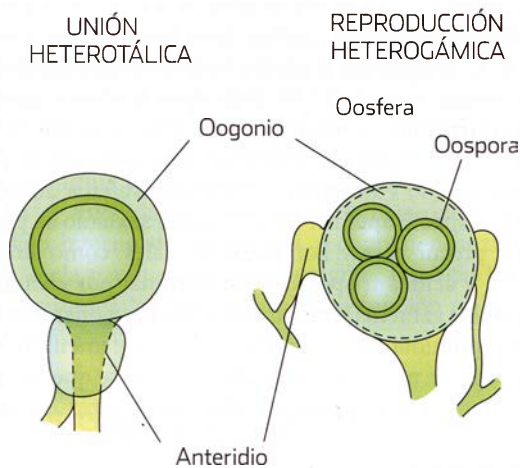
La parasexualidad es un sistema genético alternativo que puede sustituir la reproducción sexuada en hongos imperfectos; se desconoce por qué siguen este proceso menos eficaz.

### Reproducción asexuada

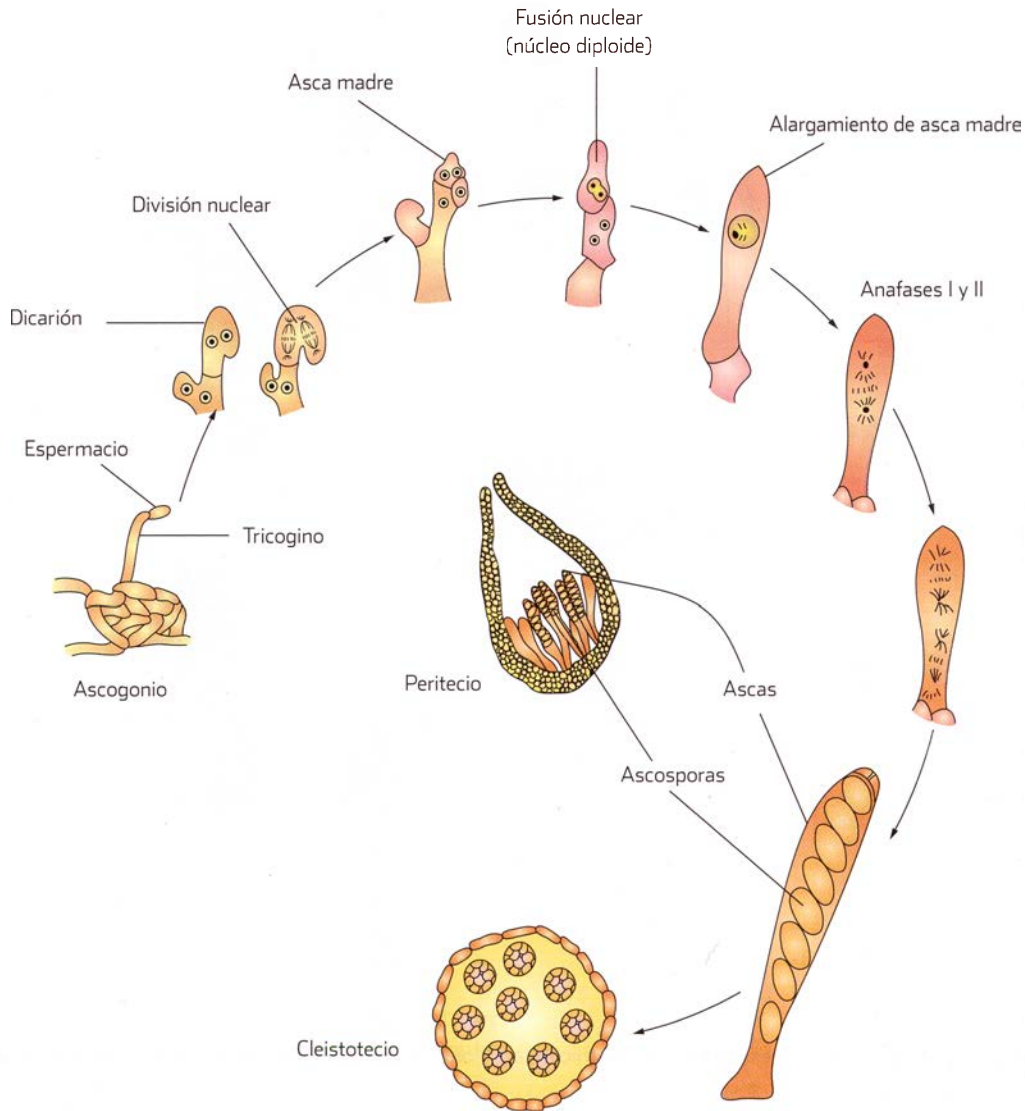
La reproducción **mitospórica** (antes imperfecta) es la mejor conocida y, por lo general, sirve para identificar al hongo; suele llevarse a cabo por medio de esporas generadas por una célula especializada o conidiógena, las cuales son externas y se llaman **conidios**, y sólo en las zigomicotas son internas y se llaman **endosporas** o **esporangiosporas** (figura 3-22).

### Endosporas

Son esporas internas que caracterizan a los hongos inferiores. Se dividen en esporas móviles o zoosporas que no se



**Figura 3-19.** Esquema de la reproducción sexuada en mastigomicotina. (Modificada de Deacon JW. Introducción a la micología médica. México: Noriega Limusa, 1988.)



**Figura 3-20.** Esquema de la reproducción sexual en ascomicotina. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)

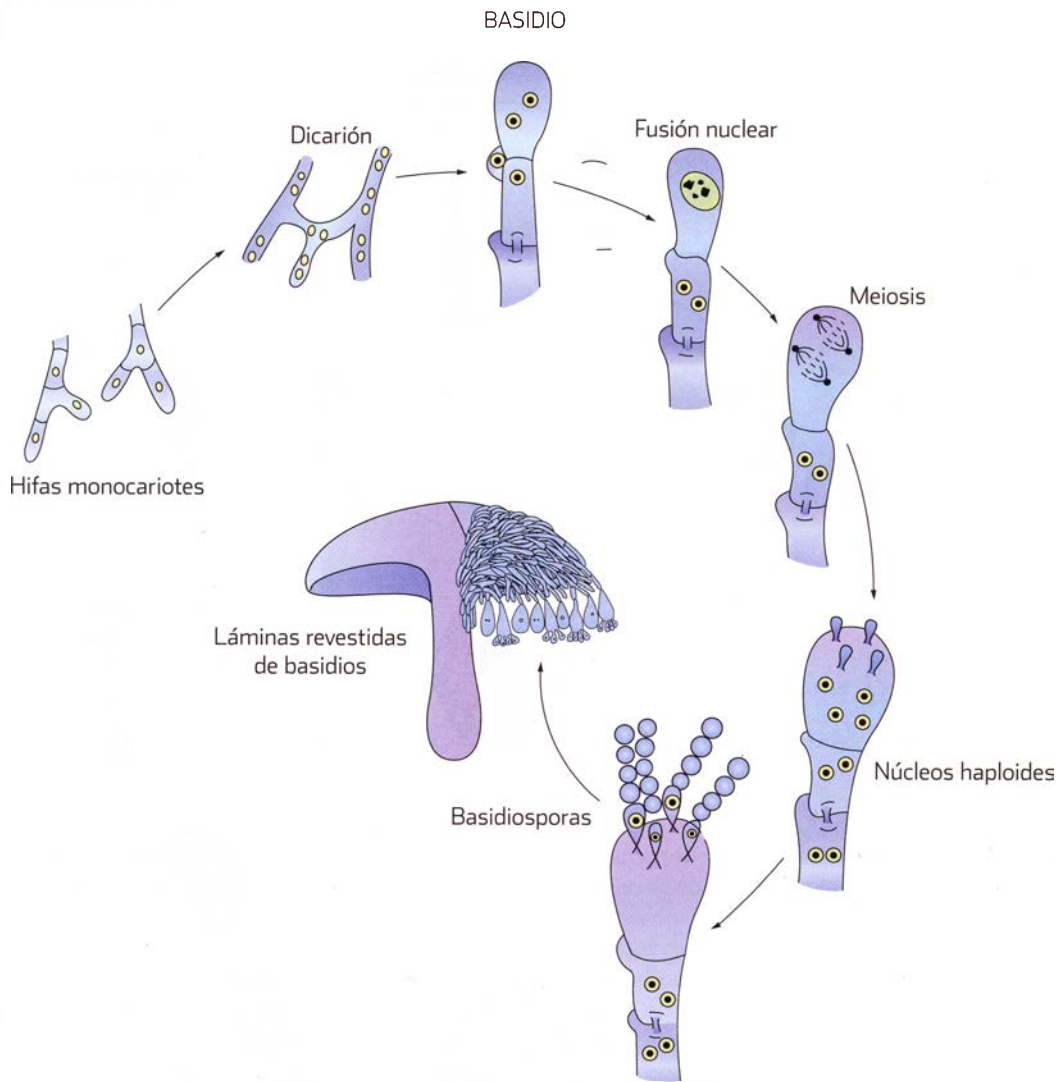
observan en hongos patógenos para seres humanos, y en esporas inmóviles, esporangiosporas (aplanosporas), contenidas en una vesícula o esporangio (figura 22-8). Este último, a su vez, se encuentra sostenido por un filamento portador o esporangióforo, que tiene un tabique de forma especial o columela. Dichas esporas se liberan por rotura de la vesícula; los fragmentos de esta última que permanecen unidos a la columela constituyen el collarite (figura 3-22).

El mecanismo de esporangiosporogénesis da lugar a la formación de esporangiosporas por fragmentación del citoplasma del esporangio, sin que su pared esté involucrada, y difiere por completo de la producción de conidios. La ontogenia de la esporangiospora incluye un sistema de fragmentación, y la separación eventual de los primordios de vesículas es iniciada por su coalescencia. Esta separación

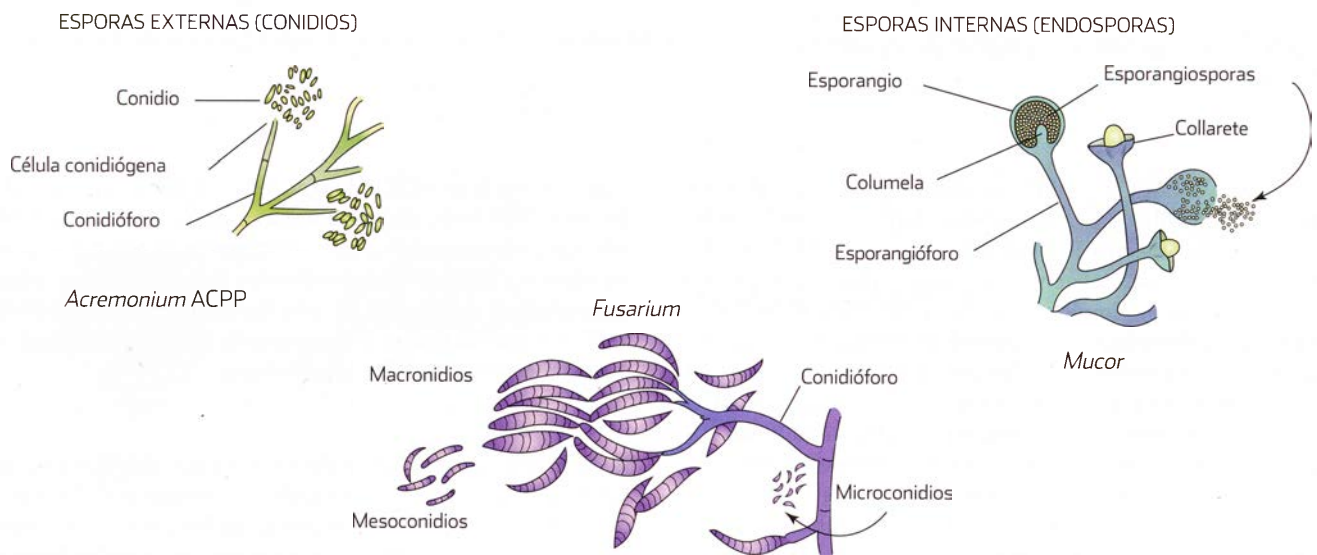
coincide con la aparición de vesículas fragmentadas formando un complejo de citomembranas a partir del núcleo y del retículo endoplasmático, que convergen para separar los primordios en esporas independientes (las membranas fragmentadas se convierten en plasmalema), y cuando están maduras son liberadas al romperse la pared esporangial, o permanecen dentro si la pared persiste.

### Conidiogénesis

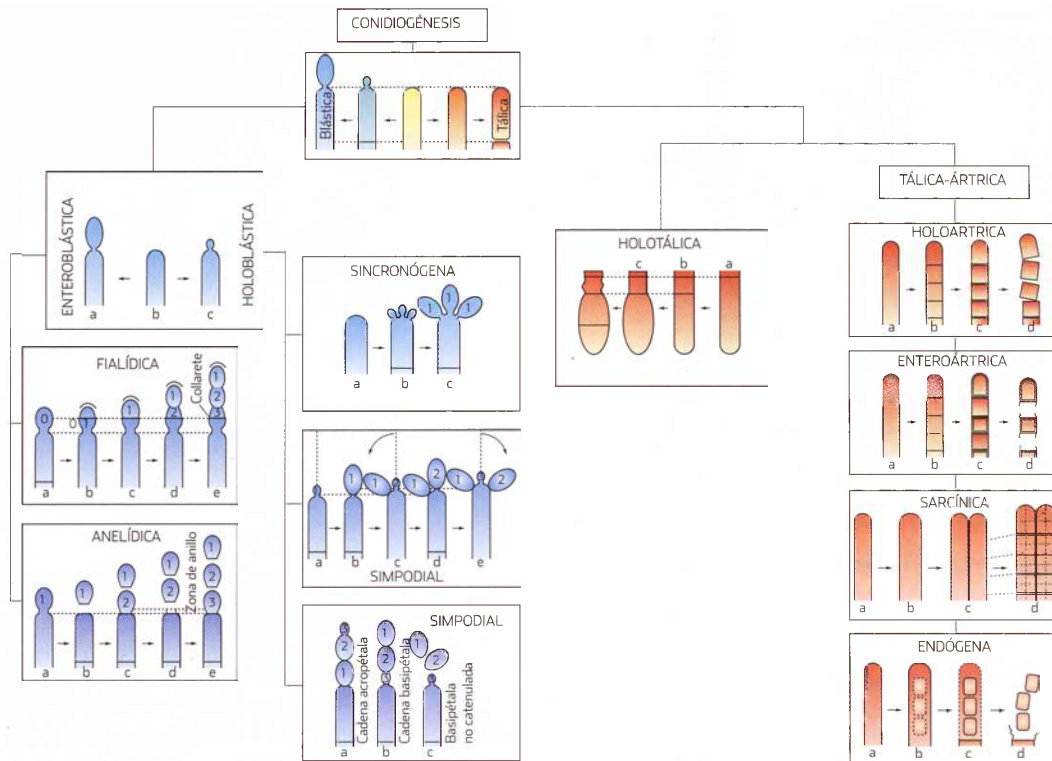
Por este mecanismo se producen los conidios, que son las formas de reproducción asexual características de los hifomicetos. En la [figura 3-23](#) se presentan los criterios de conidiogénesis más relevantes para la identificación de los hongos de importancia médica, así como ilustraciones de sus mecanismos de formación. Las células que dan lugar a los coni-



**Figura 3-21.** Esquema de la reproducción sexuada en Basidiomicotina. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)



**Figura 3-22.** Esquema de las esporas externas e internas y sus células productoras. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)



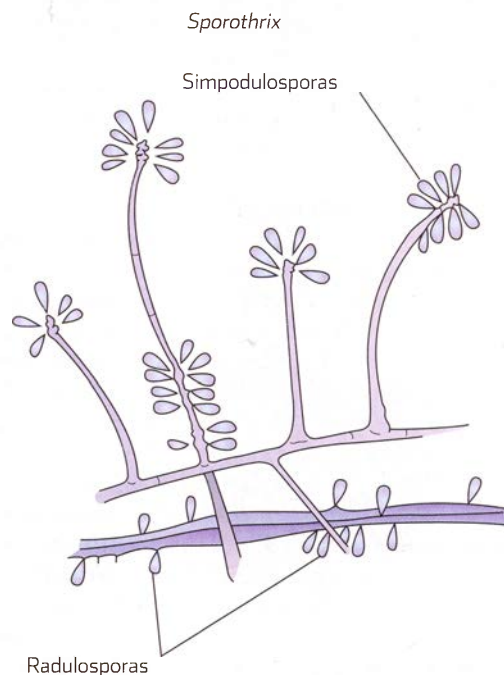
**Figura 3-23.** Criterios de conidiogénesis y representación esquemática de mecanismos de formación de conidios. (Modificada de De Hoog GC, Guarro J. Atlas of Clinical Fungi. The Netherlands. Spain; Centralbureau voor schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili, 1995.)

dios se llaman conidiógenas; a menudo se observa una estructura diferenciada que sostiene una o más células conidiógenas y se llama conidióforo.

Este aparato conidial de complejidad variable puede ser muy simple desde el punto de vista morfológico; por ejemplo, en *Sporothrix* los conidios se originan en hifas vegetativas (figura 3-24) o pueden ser portados por hifas especiales o conidióforos y constituyen un aparato conidial completo que consta de conidio, célula conidiógena y conidióforo (figura 3-22). Los conidios pueden estar ligados a asociaciones micelias, como los coremios (figuras 3-8 y 3-9); los esporodocios, conidios que se unen al micelio a través de un estroma basilar, como en *Fusarium* (figura 3-25), o los acérvulos, conidios que se unen directamente sin necesidad de un estroma bacilar, por ejemplo, *Cylindrosporium* (figura 3-26).

Hay dos patrones básicos de conidiogénesis (figura 3-23): **tálica** y **blástica**. En esta última, hay un pequeño brote en la célula conidiógena que da lugar al conidio. En la tálica, toda la célula conidiógena se convierte en uno o más conidios (figura 3-23).

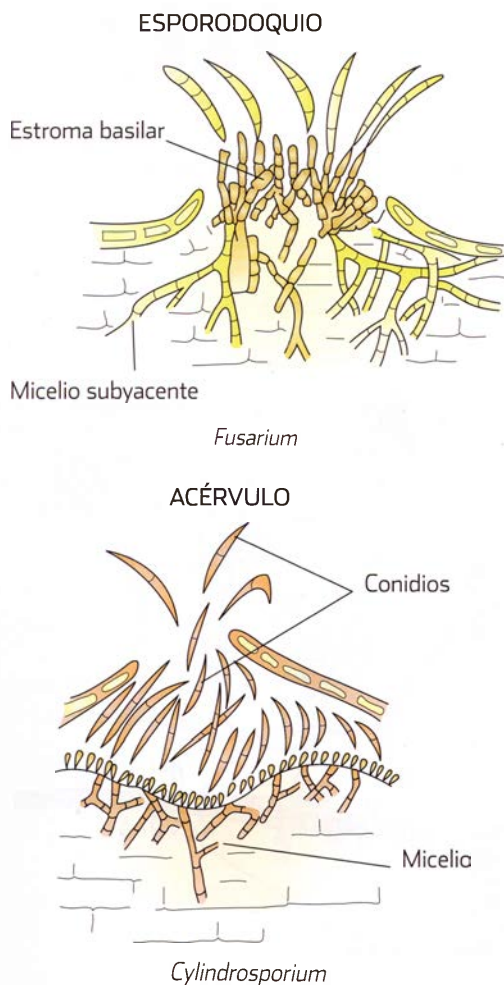
**Conidiogénesis blástica.** Está dada por gemación, como en las levaduras, y hay dos modalidades básicas: holoblástica y enteroblástica. El mecanismo de formación de la holoblástica es semejante al de inflar un balón, y en su desarrollo se involucran todas las paredes celulares. La enteroblástica sucede cuando el conidio sale a través de una abertura en la pared de la célula madre, se rodea de una nue-



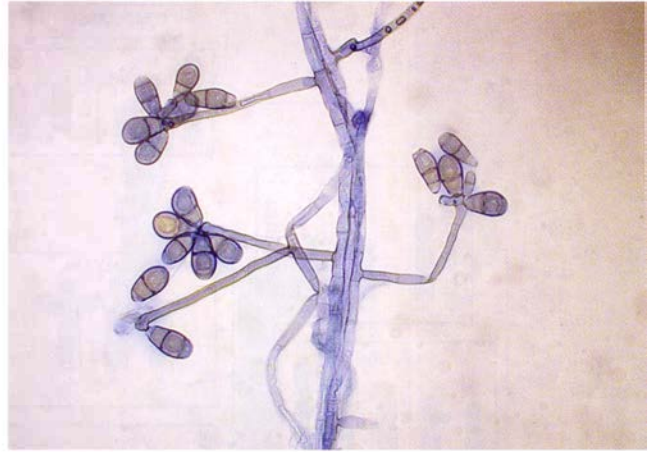
**Figura 3-24.** Reproducción asexual por simpodulosporas (*Sporothrix*). (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)



**Figura 3-25.** *Fusarium* sp., presencia de conidios semilunares.



**Figura 3-26.** Esquema del esporodoquio y el acérvulo. (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)



**Figura 3-27.** *Bipolaris* y *Dreschlera* sp., disposición simpodial.

va pared y deja una cicatriz (figura 3-23). La gemación holoblástica puede ser indiferenciada o ser parte de un conidióforo, y tiene dos formas: 1) sincronógena: todos los conidios se forman al mismo tiempo, como en el género *Cephalophora*, y 2) simpodial: en la cual se constituye un solo conidio y la célula conidiógena crece lentamente para generar un nuevo conidio; este mecanismo se puede repetir muchas veces, por ejemplo, *Dreschlera* (figura 3-27). Se conocen hongos pigmentados que producen los conidios a través de un poro holoblástico (poroconidios) de forma simpodial, como *Bipolaris*. Cuando un conidio holoblástico genera el siguiente, también por el mismo mecanismo, se forma una cadena que puede ser acropétala, donde el conidio más joven es el más distal.

En la gemación enteroblástica, las células conidiógenas son más diferenciadas y a menudo dan lugar a conidios en cadenas con sucesión basipétala; el conidio más joven es el más cercano a la célula conidiógena. Hay dos formas: fialídica y anelídica:

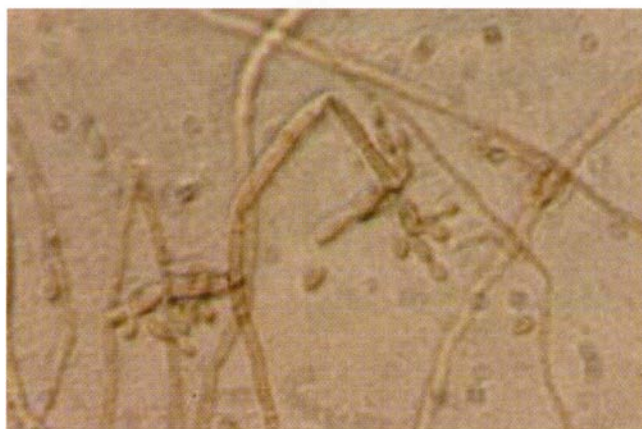
En la gemación enteroblástica fialídica, en el sitio de salida del conidio queda como remanente un collarite a través del cual se producen otros que pueden quedar unidos (catenulados) o en un moco (no catenulados), como en *Aspergillus* (figuras 23-7 a 23-10) y *Phialophora* (figura 14-13), respectivamente.

En la gemación enteroblástica anelídica al aparecer el primer conidio, éste deja una cicatriz y los subsiguientes se forman a través de ésta y dan lugar a una zona en anillos, por ejemplo, *Scopulariopsis* (figura 31-6).

**Conidiogénesis tálica.** Los conidios se forman de un elemento preexistente, pues en la parte terminal o intercalar de una hifa se forma un conidio después de la constitución de un tabique. Hay dos formas: holotálica y tálica-ártrica (figura 3-23).

En la holotálica, el elemento completo se convierte en un solo conidio que puede ser limitado por un tabique y sacrificar su parte vecina (separación rexolítica) o suceder de manera alternativa fusión de tabiques en la base conidial, por ejemplo, *Microsporium* (figura 6-35). En algunos hongos





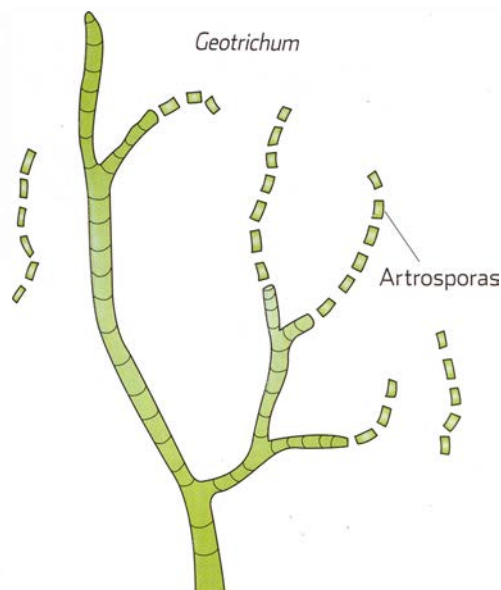
**Figura 3-28.** *Cladosporium* sp., esporas producidas por gemación.

melanizados de pared gruesa, a menudo estas células se denominan clamidosporas.

En la tálica-ártrica, el filamento se convierte en una serie de conidios que son liberados en la maduración, y se distinguen cuatro tipos: holoártrico, enteroártrico, endógeno y sarcínico (figura 3-23).

En el tipo holoártrico, la hifa simplemente se fragmenta (separación esquizolítica) en una serie de conidios, por ejemplo, *Geotrichum* (figuras 3-29 y 31-2). En el enteroártrico, la hifa genera de manera alternativa dos clases de células, una desarrolla pared gruesa y se convierte en conidio y la otra muere y se sacrifica para liberar los conidios (rexólisis), por ejemplo, *Coccidioides* (figuras 16-3, 16-10 y 16-11). En el tipo endógeno, la hifa forma paredes internas que rodean el núcleo y cada una se convierte en un conidio individual, la pared original se rompe y los conidios se liberan, por ejemplo, *Aureobasidium* (figura 3-15) (figura 31-26). En el tipo sarcínico, la hifa aumenta de espesor y genera tabiques transversales y longitudinales, y cada célula es convertida en un conidio, por ejemplo, *Botryomyces*.

Para facilitar la identificación de los conidios de manera práctica, se puede señalar que es terminal si se origina en el extremo distal de la hifa; intercalar, si sucede en algún punto a lo largo de la hifa; basípeto, si el conidio más joven se encuentra en la base de una cadena de conidios; acrópeto, cuando el más joven se localiza en el extremo distal, y sincro-



**Figura 3-29.** Reproducción asexual por artrosporas (*Geotrichum* sp.). (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)

nógeno, si varios conidios se desarrollan al mismo tiempo a partir de la célula conidiógena.

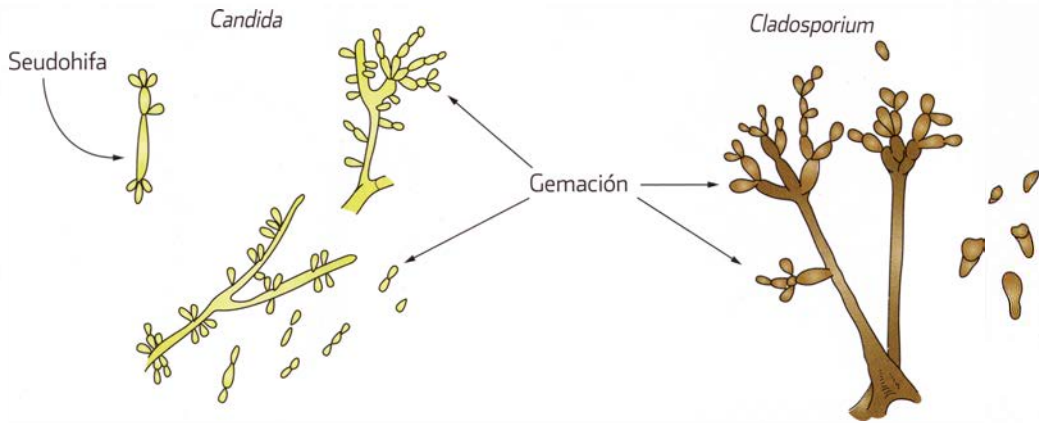
### Modalidades más frecuentes de reproducción asexual

Se pueden señalar las siguientes: blastosporas, simpodulosporas, fialosporas, anelosporas, porosporas, aleuriosporas y artrosporas (figuras 3-29 a 3-41).

**Blastosporas.** Conidios formados por gemación o blastogénesis de la célula conidiógena, que permanece fija; éstos se observan aislados, en racimos o cadenas, como en las levaduras (figuras 3-23, 3-30 y 19-7) y *Cladosporium* (figura 3-28).

**Simpodulosporas.** Conidios que nacen por gemación, pero la célula conidiógena sigue creciendo después de la formación de cada conidio, lo cual da el aspecto de ciempiés; las esporas se llaman simpodulosporas y a veces presentan un pequeño denticulo que las une a la célula conidiógena y adquieren el aspecto de escofina, en cuyo caso se llaman radulosporas (figuras 3-23 y 3-24), por ejemplo, en *Beauveria* y *Sporothrix schenckii* (figura 3-31). Es muy clara la disposición simpodial en *Dreschlera* (figura 3-27).

**Fialosporas.** Se producen en una célula conidiógena con forma de florero, por lo que se llama fiálide (figuras 3-23 y 3-32). Tienen una parte ensanchada en su base, un cuello terminal y un collarote. Las fiálides varían con el hongo, pero en cada uno se caracterizan por su tamaño, forma y actividad o disposición constantes (figura 3-33). Es posible que se encuentren directamente en la hifa vegetativa, como en *Phialophora* (no catenulada) (figura 14-13) o que las porte un conidióforo complejo, como en *Aspergillus* (catenulada) (figuras 23-7 a 23-10) y *Verticillium* (figura 3-34).



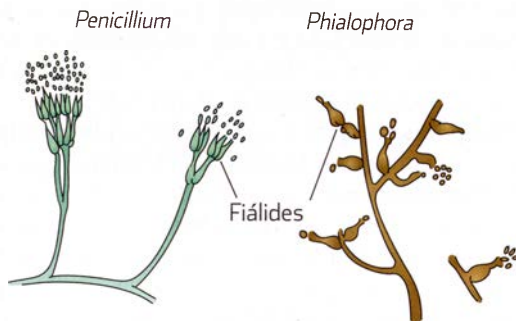
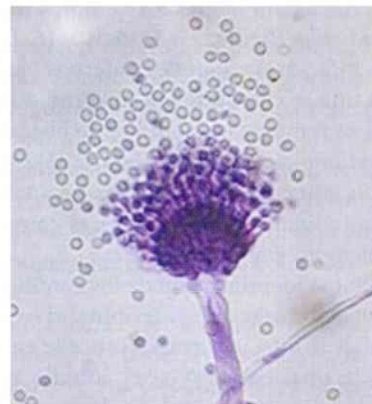
**Figura 3-30.** Reproducción asexual por blastosporas. (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)



**Figura 3-31.** *S. schenckii*, simpodulosporas.

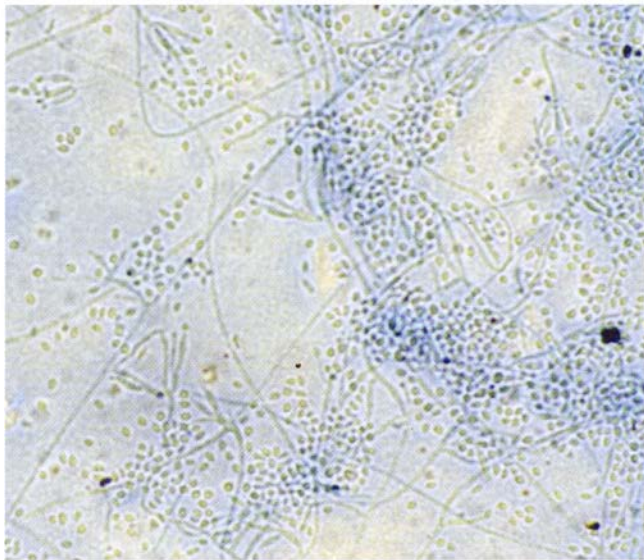
**Anelosporas.** El primer conidio aparece en la extremidad de la célula conidiógena como un simple ensanchamiento, pero cada nuevo conidio se produce por gemación a través de la cicatriz en forma de anillo que deja el conidio precedente, de ahí el nombre de estas esporas (figuras 3-23 y 3-35); se ven, por ejemplo, en *Scopulariopsis* (figura 3-36).

**Porosporas (poroconidios, dictiosporas, fragmentosporas).** Conidios de pared gruesa y pigmentada con divisiones de tipo mural (figuras 3-23 y 3-37). También se llaman dictiosporas y se generan a través de un poro de la célula conidiógena. El hongo puede crecer en dirección distal a partir de la cicatriz del conidio precedente y adoptar un aspecto simpodial, como en *Ulocladium* (figura 3-38), o el conidio puede dar lugar a nuevos conidios y constituir cadenas, por ejemplo, en *Alternaria* (figura 3-39).

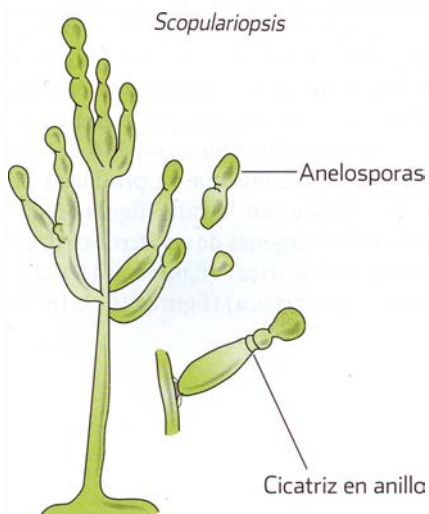


**Figura 3-32.** Reproducción asexual por fialosporas. (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)

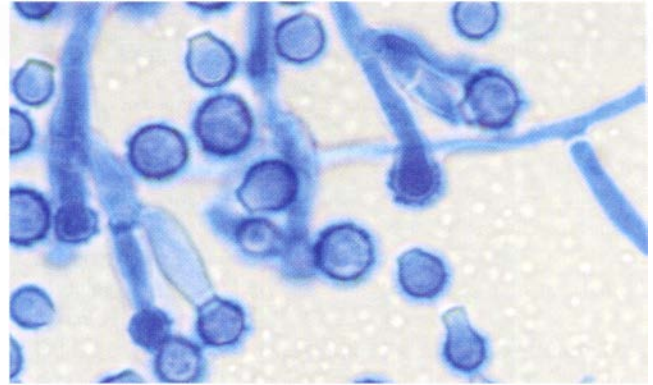
**Figura 3-33.** Fiálides de *Penicillium* sp. y *Aspergillus* sp.



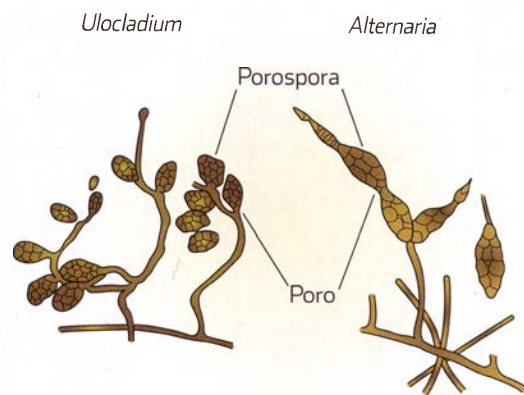
**Figura 3-34.** *Verticillium* sp., aspecto de la colonia y reproducción por fiálides.



**Figura 3-35.** Reproducción asexual por anelosporas (*Scopulariopsis*). (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)



**Figura 3-36.** *Scopulariopsis* sp., reproducción por anelosporas.



**Figura 3-37.** Reproducción asexual por porosporas o dictiosporas. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)



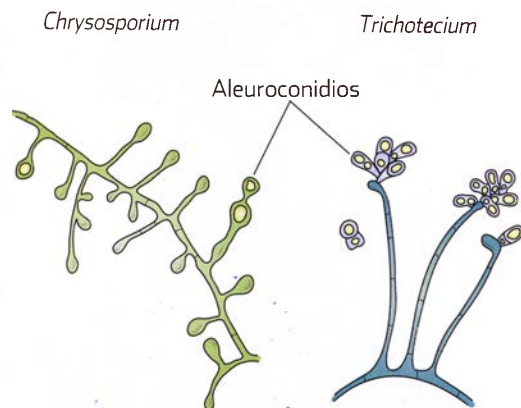
**Figura 3-38.** *Ulocladium* sp., presencia de porosporas simpodiales (40x).



**Figura 3-39.** *Alternaria* sp., presencia de poroconidios o porosporas en cadenas (40×).



**Figura 3-41.** Atroconidios. **A)** *Geotrichum* sp., forma holoártrica (25×); **B)** *Coccidioides* sp., forma enteroártrica (40×).



**Figura 3-40.** Reproducción asexual por aleurosporas. (Modificada de Cours supérieur de mycologie médicale. Paris. Institut Pasteur, 1980.)

**Aleurosporas.** Se forman por simple ensanchamiento de la extremidad de la célula conidiógena, que da lugar a un solo conidio (figuras 3-23 y 3-40). Pueden ser unicelulares (microaleurosporas o microconidios) o pluricelulares (macroaleurosporas o macroconidios), por ejemplo, *Trichotecium*, *Sepedonium* y dermatofitos (figuras 6-1, 6-2, 6-3).

**Artrosporas.** Conidios que se producen por la simple separación de tabiques en la hifa (figuras 3-23 y 3-29); el aspecto recuerda los vagones de un ferrocarril, como en *Geotrichum* (forma holoártrica) (figuras 3-41 y 31-2) y *Coccidioides* (forma enteroártrica) (figuras 16-3, 16-10 y 16-11).

## Bibliografía

- ◆ Bonifaz A. *Micología médica básica*. 3a ed. México. McGraw-Hill 2009:8-30.
- ◆ Castillo-Daudí V, Castillo-Daudí M. *Técnicas de diagnóstico en micología cutánea*. *Piel* 1988;3:44-9.
- ◆ Deacon JW. *Introducción a la micología moderna*. México. Noriega-Limusa 1988.
- ◆ Evans GGV, Gentles JC. *Essentials of medical mycology*. London. Churchill-Livingstone 1985.
- ◆ Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. *Medical Mycology*. Basel-Switzerland. París. Payot-Lausanne 1987:19-45.
- ◆ Hoog de GS, Guarro J. *Atlas of Clinical Fungi*. The Netherlands Spain. Centralbureau voor schimmelcultures/Universitat Rovira I Virgili 1995:1-16, 79-86.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar U, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. *Micología médica*. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México. Trillas 2004:25-30.
- ◆ Méndez T. Estructura y fisiología de los hongos patógenos. En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F. *Actualidades en Micología Médica* 4ta ed. Cap. 3. México. UNAM 2008:7-12.
- ◆ Méndez T. *Reproducción asexual: conidiogénesis y esporangiosporogénesis*. En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F. *Actualidades en Micología Médica* 4ta ed. Cap. 6. México. UNAM 2008:33-37.
- ◆ Midgley G, Clayton IM, Hay RJ. *Diagnosis in color*. Medical Mycology. Chicago. Mosby 1997.
- ◆ Odds FC, Rinaldi MG. *Nomenclature of fungal diseases*. In: Borghers M, Hay R, Rinaldi MG (ed). *Current Topics in Medical Mycology*. Barcelona. Prous Science 1995;6:33-46.
- ◆ Rippon JW. *Medical Mycology*. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia. Saunders 1988:1-9.
- ◆ Torres-Rodríguez JM. El laboratorio de micología médica. En: Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negrón-Briz R, Pereiro-Miguens M (ed). *Micología médica*. Barcelona. Masson 1993:11-22.

# 4

## Taxonomía y clasificación

La ciencia que define a los taxones se llama **taxonomía**. En biología, un taxón es un grupo de organismos emparentados, su plural en latín es *taxa* o taxones en castellano.

La taxonomía de los hongos se ha basado principalmente en criterios morfológicos y en las características de las estructuras de reproducción sexuada, sin que haya necesidad de analizar los atributos bioquímicos o fisiológicos, salvo en las levaduras, en las cuales tales características son importantes. Hoy en día, para análisis taxonómicos, de identificación y de diagnóstico, se hacen indispensables los estudios moleculares de los microorganismos fúngicos de manera parasitaria o en cultivo.

Los marcadores moleculares (o regiones únicas en el genoma) son más estables que las características fenotípicas, y han permitido resolver estudios de taxonomía; efectuar investigaciones epidemiológicas de cepas y brotes; identificar y caracterizar especímenes clínicos, virulencia y resistencia, estructura genética y evolución filogenética, así como mejorar la investigación para el desarrollo de nuevos antimicrobóticos y coadyuvar al entendimiento de la proteómica (estudio y caracterización del conjunto de proteínas expresadas de un genoma o proteoma). Entre los métodos basados en DNA aplicados a la micología médica figuran: cariotipo electroforético, polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*), hibridación Southern y Northern, análisis del polimorfismo del DNA amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD, del inglés *random amplified polymorphic DNA*), reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*), reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa o PCR en tiempo real (qPCR [o Q-PCR], del inglés *quantitative polymerase chain reaction*), polimorfismo de longitud de fragmento amplificado (AFLP, del inglés *amplified fragment length polymorphism*), microarreglos, polimorfismo de nucleótido único (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphisms*), tipificación de secuencia multilocus (MLST, del inglés *multilocus sequence typing*), microarreglos de DNA o chips de DNA (DNA *microarrays*), secuenciación de DNA, y análisis de longitud de fragmento de espaciador transcrito interno de las regiones 1 y 2 (*fragment length analysis of internally transcribed spacer 1 and 2 regions*). Con las técnicas disponibles hoy en día, es posible la comparación no sólo de genes, sino del genoma completo (véase cap. 5).

Con la introducción de los métodos moleculares, conviene conocer el significado de la terminología más comúnmente usada: **dendrograma** es un término genérico para la representación esquemática de un árbol filogenético. **Clado-**

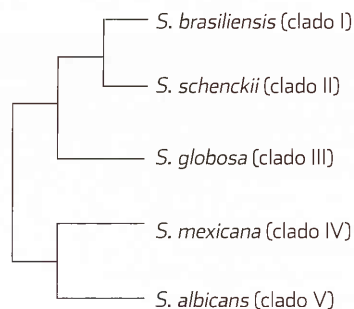
**grama** es un árbol que se forma usando métodos cladísticos; este tipo de árbol sólo representa un patrón de ramificación, es decir, la longitud de sus ramas no representan el tiempo. **Filograma** es un árbol filogenético que representa explícitamente diversos cambios de rasgos de carácter a lo largo de la longitud de sus ramas; es el resultado de la aplicación de los principios de la sistemática evolutiva. **Fenograma** es un dendrograma no enraizado en que se establecen las relaciones de parentesco fenotípico de los organismos estudiados; surge de la aplicación de los métodos de la taxonomía numérica, aunque en la actualidad es poco utilizada. **Cronograma** es un árbol filogenético que representa de manera explícita el tiempo evolutivo en forma proporcional a la longitud de sus ramas.

El reino de los hongos (**Fungae**) se compone de una escalera taxonómica que se presenta en el **cuadro 4-1**. La familia está compuesta de géneros, y éstos contienen las especies. El género es un binomio formado por el nombre del género y el epíteto específico. Algunos hongos tienen un ciclo de vida característico y pueden encontrarse como microorganismos con morfología diferente (pleomorfismo). Dada su histórica asociación con las plantas, la clasificación de los hongos ha seguido las reglas establecidas por el Comité Internacional de Nomenclatura Botánica.

Los hongos reciben el nombre de **teleomorfos** si tienen reproducción sexuada (meiosis) y **anamorfos** si ésta es asexual (mitótica). Cuando presentan ambas modalidades de reproducción se denominan **holomorfos** (*Trichophyton ajelloi*, anamorfo. *Arthroderma uncinatum*, teleomorfo). Algunos hongos presentan varios tipos independientes de propagación anamorfa, y entonces se les conoce como **sinanamorfos**. Un hongo teleomorfo y uno sinanamorfo pueden tener sus propios nombres, por ejemplo, la especie *Petriellidium boydii* también se conoce con el nombre sinanamorfo de *Graphium eumorphum* y *Scedosporium apiospermum*, aunque estas tres denominaciones se refieren al mismo microorganismo.

• **Cuadro 4-1.** Taxonomía de los hongos

Filo ( <i>phylum</i> )	-cota	( <i>Eumycota</i> )
Subfilo	-cotina	( <i>Ascomycotina</i> )
Clase	-mycetes	( <i>Plectomycetes</i> )
Orden	-ales	( <i>Eurotiales</i> )
Familia	-aceae	( <i>Gymnoascaceae</i> )
Género		( <i>Nannizzia</i> )
Especie		( <i>Nannizzia incurvata</i> )



**Figura 4-1.** Dendrograma simplificado del complejo *S. schenckii*. (Modificada de J Clin Microbiol 2007;45:3198–206.)

En las clasificaciones moleculares se construyen los árboles filogenéticos que resumen lo que se sabe de la historia evolutiva, y se llama clados a sus ramas. Un **clado** es cada una de las ramas del árbol filogenético propuesto para agrupar a los seres vivos; por consiguiente, se le interpreta como un **conjunto de especies** emparentadas (con un antepasado común), por ejemplo, el complejo *S. schenckii* tiene cinco clados (I a V): *S. brasiliensis*, *S. schenckii sensu stricto*, *S. globosa*, *S. mexicana* y *S. albicans* (figura 4-1).

La nomenclatura en micología establece las reglas para usar un lenguaje de aceptación universal (cuadro 4-1); denomina a los hongos con dos palabras en latín: el género, con la primera letra en mayúscula, y la especie, que se escribe con minúsculas; ambos deben ir en letras cursivas (itálicas) o subrayadas. Cuando es preciso mencionar varias especies del mismo género, es recomendable escribir completo este último la primera vez y en lo sucesivo sólo su letra inicial (p. ej., *Candida pseudotropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*). Para referirse a una o varias especies sin determinarlas, se utilizan las abreviaturas sp. y spp., respectivamente, después del género (*Aspergillus* spp.). A veces es necesario enumerar variedades o subespecies (p. ej., *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*).

Las primeras clasificaciones se basaron en el estudio morfológico de las esporas y sólo investigaciones más recientes muestran mejor los mecanismos de formación de estas estructuras de reproducción, pues los mecanismos de esporulación son los que permiten distinguir las familias. Las técnicas genéticas que incluyen secuencias de DNA y ácido ribonucleico (RNA), se están utilizando para lograr una clasificación natural entre este tan diverso grupo de microorganismos, y tratar de solucionar el problema de la definición taxonómica de grupos separados por características fenotípicas. Por lo general, la diversidad biológica se organiza sistemáticamente por sus relaciones filogenéticas.

## Clasificación general de los hongos

Dentro del superreino Eucarionte, se estudian los hongos en el reino Fungae, separados de las plantas y los animales. Éste comprende varios filos (*phylum*): Myxomycota y Oomycota,

que ahora se consideran pseudohongos; Chytridiomycota y Zygomycota, que son hongos inferiores, y Ascomycota y Basidiomycota que corresponden a hongos superiores o meiospóricos, que tienen una reproducción sexual conocida (figura 2-1C) (aunque los Zigomicetes también presentan reproducción sexual por zigosporas). Los hongos sin reproducción sexual o mitospóricos se denominan anamorfos; antes eran llamados deuteromicetos o *Fungi imperfecti*.

Basidiomycota, Ascomycota, Zygomycota y Chytridiomycota en la actualidad se reconocen como hongos en sentido estricto; mientras que los microorganismos pertenecientes a Myxomycota están emparentados con los protozoarios, y Oomycota se relaciona con chromistas.

La clasificación de los hongos genera confusión, ya que está en desarrollo permanente, pues cada día se descubren especies nuevas, de tal manera que las características fenotípicas y genotípicas hacen necesario el ajuste de las ramas del árbol filogenético. Por otra parte, no siempre hay un acuerdo unánime en la interpretación de los datos. Por tal motivo, para facilitar su comprensión, en el **cuadro 4-2** se presenta una clasificación simplificada de hongos y organismos cercanos o pseudohongos.

Los **hongos inferiores** se caracterizan por presentar filamentos gruesos cenocíticos o no tabicados, multiplicación asexual por esporas endógenas, y reproducción sexual por oosporas o zigosporas (figuras 3-18 y 3-25). Se conocen algunos hongos no clasificados que tienen ciclo de vida reducido con endosporulación, como *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) que se ha relacionado con zigomicetos, pero actualmente se coloca en el filo (*phylum*) Ascomycota, y *Rhinosporidium seeberii*, un protozoario acuático catalogado en el reino Protista dentro de Mesomycetozoa (cap. 30).

Los **hongos superiores** presentan filamentos tabicados y multiplicación asexual por esporas externas (conidios), aisladas o en cadenas o dispuestas en conidióforos. La reproducción sexual ocurre por fusión de dos esporas de sexos diferentes con formación de una fase binucleada o dicariota,

• **Cuadro 4-2.** Clasificación simplificada de hongos y pseudohongos

<b>Reino Protista (Protoctista)</b>
<b>Filo (phylum)</b>
Acrasiomycota
Myxomycota
Oomycota
Mesomycetozoa
Hyphocytriomycota
Labyrinthulomycota
<b>Reino Eumycota</b>
<b>Filo (phylum)</b>
Chytridiomycota
Zygomycota
Ascomycota
Basidiomycota

En Protista se incluyen protozoarios y algas. En Mesomycetozoa, *R. seeberii*. En Oomycota, *P. insidiosum*. Los hongos cuya reproducción sexual se desconoce se colocan en Deuteromicetos o *Fungi imperfecti*.

## • Cuadro 4-3. Clasificación de Zygomycotina (zigomicotina)

Subdivisión	Clase	Orden	Familia	Género y especie
Zygomycotina	Zygomycetes Trichomycetes	Mucorales	Mucoraceae	<i>Mucor</i> , <i>M. circinelloides</i> <i>Absidia</i> , <i>A. corymbifera</i> : <i>Mycocladus corymbifer</i> <i>Rhizopus</i> , <i>R. oryzae</i> <i>Rhizomucor pusillus</i>
			Mortierellaceae	<i>Mortierella wolfii</i>
			Cunninghamellaceae	<i>Cunninghamella bertholletiae</i>
			Saksenaeaceae	<i>Saksenaea vasiformis</i>
			Syncephalastraceae	<i>Syncephalastrum</i> sp.
		Entomoftorales	Choanophoraceae	<i>Cokeromyces recurvatus</i>
			Entomophthoraceae	<i>Conidiobolus coronatus</i>
			Basidiobolaceae	<i>Basidiobolus ranarum</i>

por lo que este filo (*phylum*) también se denomina Dikaryomycota, y el estado anamorfo, Deuteromycota (*Fungi imperfecti*). Los núcleos del filamento binucleado se fusionan y dan lugar a un huevo que después de la reducción cromática produce basidios con cuatro basidiosporas (Basidiomycota), o ascas, que a su vez tienen 4 a 16 ascosporas (Ascomycota) (figuras 3-20 y 3-21). En estos últimos, la germinación ocurre en un filamento haploide (talo o micelio) o en una célula gemante (levadura).

**Zigomicotina** está formada por hongos inferiores perfectos que muestran micelio cenocítico, con reproducción asexual por esporangiosporas y sexual por zigosporas. Por lo general, la clase Zygomycetes comprende hongos saprofitos que se encuentran en la naturaleza, como Mucorales, o en reptiles, como Entomoftorales (cuadro 4-3). Los primeros producen mucormicosis, y los segundos, entomoftoromicosis (cap. 22). Los Trichomycetes se encuentran como parásitos simbioses en el intestino de artrópodos.

El grupo **ascomicotina** comprende hongos perfectos; presentan hifas con tabiques, o son levaduras; muestran repro-

ducción asexual por conidios y sexual por ascas, que se pueden desarrollar de manera aislada o en un cuerpo fructífero o ascocarpo. Si este último tiene forma de botella, se llama peritecio; si es cerrado, cleistotecio, y si es en copa o disco, apotecio (figura 3-14); las levaduras de la clase Hemiascomycetes, pertenecen a este grupo pero no tienen un cuerpo fructífero. Los Evascomycetes se dividen en Loculoascomycetes si sus ascas tienen dos capas, y en Plectomycetes, si poseen sólo una (cuadro 4-4). En la clase Endomycetes, muchos hongos son unicelulares y comprenden el mayor grupo de levaduras, producen células gemantes y pseudofilamentos. Los Evascomycetes tienen talo septado o son unicelulares durante algunas partes del ciclo de vida (cuadro 4-5).

**Basidiomicotina** está constituida por macrohongos perfectos que incluyen setas (cuadro 4-6). Tienen hifas con tabiques o son levaduras, la reproducción es asexual por conidios, o no presentan estos últimos y muestran reproducción sexual por basidiosporas. En general, son hongos saprofitos del suelo y plantas. Pueden o no tener basidiocarpo para sostener los basidios.

## • Cuadro 4-4. Clasificación antigua de Ascomycotina (ascomicotina)

Subfilo	Clase	Orden	Familia	Género y especie	
				Teleomorfo*	Anamorfo**
Ascomycotina	Hemiascomycetes	Endomycetales	Endomycetaceae	<i>Endomyces candidus</i>	<i>Geotrichum candidum</i>
			Saccharomycetaceae	<i>Kluyveromyces fragilis</i> <i>Pichia guilliermondii</i> <i>Pichia kudriavzevii</i> <i>Loderomyces elongosporus</i>	<i>Candida pseudotropicalis</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. krusei</i> <i>C. parapsilosis</i>
			Saccardinulaceae	<i>Piedraia hortae</i>	
			Testudinaceae	<i>Neotestudina rosatti</i>	
			Pleosporaceae	<i>Leptosphaeria senegalensis</i>	
	Evascomycetes Plectomycetes	Eurotiales	Microascaceae	<i>Petriellidium boydii</i>	<i>Monosporium apiospermum</i>
			Eurotiaceae	<i>Eurotium nidulans</i>	<i>Aspergillus nidulans</i>
			Gymnoascaceae	<i>Emmonsia capsulata</i> <i>Ajellomyces dermatitidis</i> <i>Arthroderma</i> sp. <i>Nannizzia</i> sp.	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Trichophyton</i> sp. <i>Microsporium</i> sp.

\*Fase perfecta (sexual).

\*\*Fase imperfecta (asexual).



• Cuadro 4-5. Clasificación de Ascomycota

Clase	Orden
Endomycetes	Saccharomycetales
Evascomycetes	Onygenales
	Eurotiales
	Microascales
	Ophiostomales
	Sordariales
	Dothiderales

**Quitridiomicotina** incluye numerosos parásitos de diatomeas y de algas microscópicas de agua dulce y salada.

Los hongos anamorfos (Deuteromycotina, Adelomycetes o *Fungi imperfecti*) comprenden la mayoría de los hongos patógenos; presentan filamentos tabicados o levaduras, su reproducción asexual es por conidios o está ausente (cuadro 4-7). Son hongos imperfectos que no presentan estado sexuado (teleomorfo) o se desconoce. Casi todos pertenecen a Ascomycota y pocos a Basidiomycota, según su afinidad taxonómica, dado que ésta puede establecerse por ultraestructura; los primeros tienen una pared de dos capas de células, mientras que los segundos son multilaminares.

De acuerdo con su modo de crecimiento o reproducción los hongos suelen clasificarse en: levaduras (blastomicetos), hifomicetos o mohos (Hyfomycetes) y coelomicetos (Coelomycetes). Las **levaduras** son blancas o rojas, generan enfermedades en seres humanos o viven como saprofitos en el organismo. Se identifican por sus características fisiológicas o morfológicas. Hay también hongos levaduriformes con células melanizadas que se llaman levaduras negras, aunque casi siempre producen micelio verdadero y son hifomicetos.

Los **hifomicetos** (Hyphomycetes) son mohos con micelio tabicado en cuyas hifas se forman las esporas asexuadas o conidios; a veces se presentan en conidióforos simples o

• Cuadro 4-6. Clasificación de Basidiomycota (basidiomicotina)

Subfilo	Clase	Orden
Basidiomicotina	Heterobasidiomycetes	Filobasidiales
		Ustilaginales
		Holobasidiomycetes

coremios.\* Corresponden a la clase Evascomycetes y la mayoría tiene afinidad por la clase Ascomycetes.

Los **coelomicetos** (Coelomycetes) son hongos miceliales con tabiques y reproducción asexual por conidios\* que se forman en un cuerpo fructífero constituido por un estroma en forma de saco o picnidio,\* o en agrupaciones micelinas de tipo acérvulo,\* mientras que el resto del micelio permanece estéril.

## Controversias taxonómicas

En general, las enfermedades fúngicas se denominan con el nombre del hongo causal y el sufijo -osis o -asis: aspergilosis, criptococosis, histoplasmosis, onicomiosis y pitiriasis.

El sufijo -sis significa “estado debido a”, u “originado por” por ejemplo fusariosis se debe a *Fusarium*. Por este motivo, la denominación de una enfermedad puede cambiar, si el nombre del organismo causal se modifica como resultado de una revisión taxonómica. Casi siempre, en hongos dematiáceos, la taxonomía es inestable y controvertida; por ejemplo, el hongo *Allescheria boydii* (así llamado en la década de 1970-1979) cambió a *Petriellidium boydii* y *Pseudallescheria boydii* en un tiempo relativamente corto, lo que dio lugar a diferentes nombres en la literatura micológica: allescheriosis o allescheriasis, petriellidiosis o seudallescheriasis.

\*Acérvulo, conidio, coremio y picnidio equivalen a acérvula, conidia, coremia y picnidia. Muchos micólogos utiliza indistintamente estos términos.

• Cuadro 4-7. Clasificación de Deuteromycotina (deuteromicotina)

Subfilo	Clase	Familia	Género y especie
Deuteromycotina	Blastomycetes	Criptococcaceae	<i>Candida albicans</i>
			<i>Malassezia</i> sp.
	Hyphomycetes	Aspergillaceae	<i>Cryptococcus</i> sp.
			<i>Trichosporon</i> sp.
Coelomycetes		<i>Torulopsis glabrata</i>	
		<i>Epidermophyton floccosum</i>	
			<i>Microsporium</i> sp.
			<i>Trichophyton</i> sp.
			<i>Aspergillus</i> sp.
			<i>Penicillium</i> sp.
			<i>Fusarium</i> sp.
			<i>Beauveria</i> sp.
			<i>Verticillium</i> sp.
			<i>Phialophora</i> sp.
			<i>Cladosporium</i> sp.
			<i>Alternaria</i> sp.
			<i>Aureobasidium</i> sp.

## • Cuadro 4-8. Terminología aceptada de enfermedades micóticas

Nombre	Infección por
Adiaspiromicosis	<i>Chrysosporium/Emmonsia</i> sp.
Aspergilosis	<i>Aspergillus</i> sp.
Blastomicosis	<i>B. dermatitidis</i>
Candidosis/candidiasis	<i>Candida</i> sp.
Coccidioidomicosis	<i>Coccidioides</i> sp.
Criptococosis	<i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i> y var. <i>gattii</i>
Dermatofitosis/tiñas	Dermatofitos de los géneros <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporum</i> y <i>Trichophyton</i>
Esporotricosis	<i>S. schenckii</i>
Favus	Dermatofitosis crónica con escútlulas
Lobomicosis (lacaziosis)	<i>Lacazia (Loboa) loboi</i>
Paracoccidioidomicosis	<i>P. brasiliensis</i>
Pitiriasis (tiña) versicolor	<i>M. furfur (Malassezia)</i> sp.)
Piedra negra	<i>Piedraia hortae</i> en pelo
Piedra blanca	<i>Trichosporon</i> sp. en pelo
Querión	Dermatofitosis inflamatoria profunda
<i>Tinea imbricata</i>	<i>T. concentricum</i>
<i>Tinea nigra</i>	Forma cutánea macular por dematiáceo (aceptación limítrofe, pues no es tiña)

La misma especie tiene un estado anamorfo que se conoce como *Scedosporium apiospermum* y entonces se añadió el sinónimo scedosporiosis a la ya confusa terminología.

También el nombre del hongo y la terminación -osis pueden llevar a términos ambiguos como sucede con candidosis o candidiasis. Por lo regular, el sufijo -osis constituye una descripción colectiva para descripciones patológicas no patógenas y es un término aceptado para un grupo de infecciones; por eso, hoy en día para evitar neologismos se considera una mejor opción utilizar, por ejemplo: la enfermedad A se debe al hongo X (onicomicosis debida a *Scopulariopsis brevicaulis*). Hay gran número de enfermedades micóticas que han sido aceptadas y otras que permanecen en controversia (cuadros 4-8 y 4-9).

El término **seudomicosis** se utiliza cuando la enfermedad es causada por una bacteria o un actinomiceto, pero que por tradición en la micología se ha estudiado en el grupo de

las micosis, dada su evolución crónica y la posibilidad de producir filamentos en los tejidos o cultivos que se confunden con hongos, como actinomicosis y nocardiosis. El término **parafúngico** se ha aplicado a organismos miceliares o unicelulares que causan infecciones que desde el punto de vista clínico o histológico se parecen a los hongos, como *Phytium insidiosum* o *Prototheca*. La nomenclatura clínica de las micosis debe tener amplia flexibilidad que permita acomodar la nueva información, así como la modernización de la vieja terminología. Sin embargo, se debe tratar de crear una nomenclatura estable, consistente y dinámica.

De una manera formal, para estudiar la terminología de las micosis se ha reunido periódicamente el *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), apoyado por la Organización Mundial de la Salud (OMS); también existe un Comité de Nomenclatura en la *International Society of Human and Animal Mycology* (ISHAM).

## • Cuadro 4-9. Terminología controversial y no bien aceptada de micosis

Histoplasmosis	Americana o clásica
Histoplasmosis <i>capsulatii</i>	Americana
Histoplasmosis <i>duboisii</i>	Linfangitis epizoótica
Histoplasmosis <i>farciminosi</i>	<i>P. marneffeii</i>
Peniciliosis <i>marneffeii</i>	Dermatosis verrucosa con células fumagoides
Cromoblastomicosis	Nombre genérico para micosis por dematiáceos
Feohifomicosis	Hifomicetos hialinos, poco frecuentes
Hialohifomicosis	Infecciones por zigomicetos
Zigomicosis	Término que incluye no sólo el género <i>Mucor</i> , sino el orden Mucorales como <i>Rhizopus</i>
Mucormicosis (mucoralomicosis/zigomicosis)	<i>Entomophthora</i>
Entomofotoromicosis	<i>Basidiobolus</i>
Basidiobolomicosis	<i>Conidiobolus</i>
Conidiobolomicosis	

## Bibliografía

- ◆ De Haro JJ, Melic A. *Taxonomía, Sistemática, Filogenia y Clasificaciones*. Bol SEA 1998;(23):57-58.
- ◆ Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. *Medical Mycology*. Basel-Switzerland. París. Payot-Lausanne 1987:19-45.
- ◆ Hoog de GS, Guarro J. *Atlas of Clinical Fungi*. The Netherlands Spain: Centralbureau voor schimmelcultures/Universitat Rovira I Virgili 1995:1-16,79-86.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández E, Castañón-Olivares R. *Micología médica*. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México. Trillas 2004:25-30.
- ◆ Marimon R, Cano J, Gene 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.
- ◆ Mitchell TG. *Kingdom Fungi: fungal phylogeny and systematic* In: Merz GM, Hay RJ (eds). *Medical mycology*. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Arnold 2005:43-68.
- ◆ Odds FC, Rinaldi MG. *Nomenclature of fungal diseases*. In: Borgeers M, Hay R, Rinaldi MG (ed). *Current Topics in Medical Mycology*. Barcelona. Prous Science 1995;6:33-46.
- ◆ Rippon JW. *Medical Mycology*. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia. Saunders 1988:1-9.

# 5

## Diagnóstico de laboratorio

### Requisitos para un laboratorio de micología

Considere a continuación algunos requerimientos elementales con los que debe contar un laboratorio de micología:

- Sala adecuada para recolectar muestras.
- Instrumentos para realizar análisis directos, cultivos, estudios histopatológicos e identificación de los hongos.
- Implementar técnicas de búsqueda de anticuerpos contra hongos patógenos y oportunistas.
- En circunstancias ideales, con un laboratorio de biología molecular para el estudio del ácido desoxirribonucleico (DNA) de los hongos.
- Medidas de bioseguridad.

### Técnicas y métodos

La confirmación del diagnóstico de micosis se basa en una orientación clínica adecuada y en las pruebas de laboratorio más convenientes. Esto depende sobre todo de las técnicas apropiadas de recolección de material anatomopatológico para estudio micológico. El método debe tener las características siguientes:

- Poner de manifiesto el parásito en las lesiones.
- Permitir el aislamiento del hongo por cultivo directo o por medio de animales de laboratorio.
- Identificar el hongo.
- Investigar las reacciones inmunitarias del huésped.

### Estudio con luz de Wood

Cuando se dispone del equipo necesario, suele practicarse antes del estudio micológico, mas no lo sustituye. Es útil en algunas micosis superficiales. Se realiza en un cuarto oscuro y se utiliza una lámpara de luz ultravioleta que emite radiaciones de 320 a 400 nm (366 nm en promedio) de longitud de onda, y da fluorescencia reconocible con facilidad (cuadro 5-1; figuras 5-1 y 7-12).

### Recolección de muestras

#### Material requerido

La recolección de muestras es sencilla, y el material que se utiliza es económico y está al alcance de todos; el instrumental metálico por lo general se esteriliza a la flama. Se usan:

- Pinzas de depilar y tijeras finas y fuertes.
- Cucharilla de Brocq u hojas de bisturí.
- Aguja de disección.
- Cajas de Petri o dos portaobjetos con envoltura estéril (sirven para obtener y conservar las muestras). Para el transporte es mejor usar paquetes de papel.
- Portaobjetos y cubreobjetos.
- Asa de aluminio o platino, de preferencia recta; se utiliza para sembrar y recolectar productos.
- Matraces Erlenmeyer.
- Tubos de ensayo.
- Hisopos estériles, espátulas, torundas.
- Cepillos.
- Jeringas de insulina.
- Frascos.
- Solución salina, formol y alcohol de 70 grados.
- Medios de cultivo: agar glucosado de Sabouraud con antibióticos y sin ellos, medio de tioglicolato y, si es posible, medios colorimétricos para levaduras.

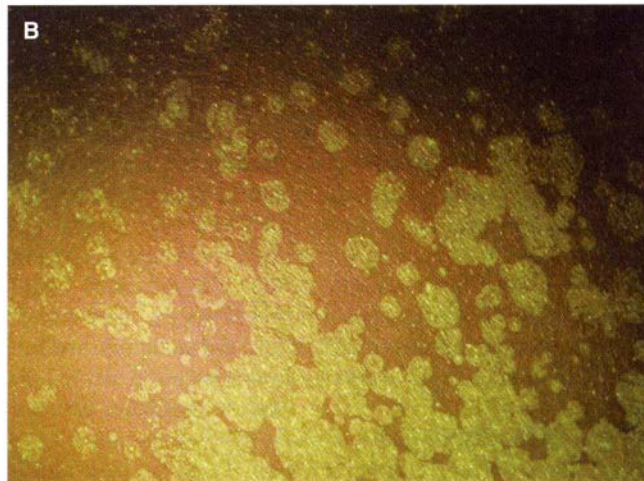
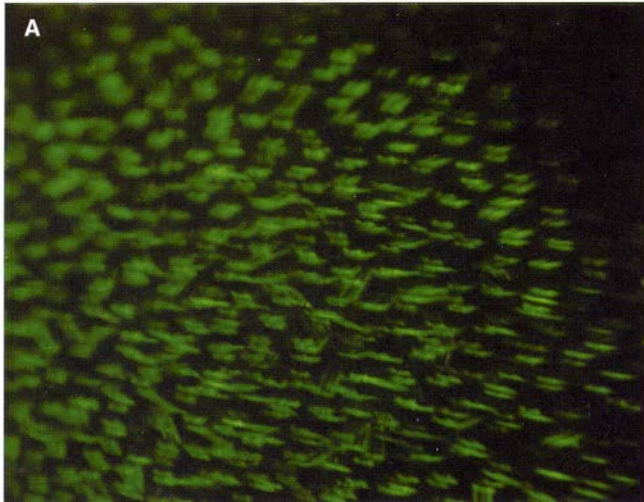
En un laboratorio es muy conveniente contar con nevera o refrigerador para conservar medios, cultivos y reactivos; autoclave; estufa de cultivo; microscopios, de los cuales son muy útiles los que cuentan con campo oscuro, contraste de fase y fluorescencia, y los de varias cabezas para la enseñanza.

### Obtención de muestras

A fin de hacer esto de manera adecuada es necesario pedir al individuo que suspenda cualquier tratamiento por vía tópica por lo menos tres días antes; debe recordarse que cualquier sustancia es capaz de inhibir el desarrollo fúngico. En ocasiones conviene limpiar la zona afectada con alcohol, éter o algún antiséptico local. Es conveniente contar con una mesa de exploración para mayor comodidad del paciente y del personal técnico. La obtención de la muestra, así como su transporte y procesamiento deben llevarse a cabo con estricta técnica estéril.

#### • Cuadro 5-1. Fluorescencia con luz de Wood

Tiña de la cabeza	Verde
Microspórica	Verdosa o blanco-azulosa
Favus	No hay
Tricofítica	Amarillo-verdosa/dorada
Pitiriasis versicolor	Rojo coral
Eritrasma	



**Figura 5-1.** **A)** Fluorescencia verde en tiña microspórica (luz de Wood). **B)** Fluorescencia dorada en pitiriasis versicolor (luz de Wood). **C)** Fluorescencia rojo coral en eritrasma (luz de Wood).

#### Rechazo de muestras

1. Ante micosis pulmonares se recolecta esputo mas no saliva.

2. Las muestras de piel, uñas o pelos deben tomarse de las zonas enfermas o del límite entre la lesión y la parte sana; no deben tomarse al azar.
3. Muestras insuficientes.
4. De ser posible no se usan muestras con mucho tiempo de almacenamiento, puestas en hielo seco, congeladas o en medios de transporte por más de 24 h.

**Escamas.** En lesiones cutáneas secas, se recolectan escamas abundantes del borde de la lesión o de varios sitios. Se raspa con una cucharilla, una hoja de bisturí o simplemente con un portaobjetos. Las escamas se colocan dentro de una caja de Petri o entre dos portaobjetos estériles o flameados, y se cubren con una hoja de papel donde pueden anotarse los datos. En lesiones húmedas es mejor utilizar cucharilla, pinzas o tijeras. Un análisis con resultados negativos debe repetirse si la lesión es muy sugestiva. También es muy eficaz la utilización de hisopos previamente humedecidos en agua estéril, con los cuales se raspa la lesión y luego se pasan sobre la superficie del medio de cultivo.

La cinta adhesiva transparente (“Scotch tape”) se utiliza en pitiriasis versicolor y dermatitis seborreica; se aplica la cinta sobre la piel enferma y luego sobre un portaobjetos para observación directa al microscopio (figura 7-7).

En lesiones secas, una variante es la biopsia de superficie con cianoacrilato (Kola Loka®). Se utiliza una gota sobre un portaobjetos, que se coloca en contacto con la piel durante 40 s, se retira, se tiñe con ácido peryódico de Schiff (PAS) y se observa al microscopio (figura 5-2).

La técnica del tapiz (Mariat y Adán-Campos) consiste en frotar la superficie por estudiar con un cuadro estéril de alfombra de lana de 5 cm por lado que luego se pone en contacto con la superficie del medio de cultivo contenido en una caja de Petri. Con ese mismo fragmento se pueden sembrar varias cajas. Este método permite atrapar las esporas fúngicas para luego depositarlas en el cultivo. Es muy útil en encuestas epidemiológicas, en lesiones subclínicas o para enviar muestras por correo.

Esta técnica se ha modificado utilizando de la misma manera un cuadrado de terciopelo sintético que puede usar-



**Figura 5-2.** Biopsia de superficie, tinción de PAS.

se sin esterilizar o luego de exponerlo a luz ultravioleta; se guarda y transporta envuelto en papel aluminio.

Los cepillos similares a los de pelo, dentales o para masaje circular en el cuerpo pueden utilizarse para obtener muestras de piel cabelluda; es posible utilizar hisopos de algodón en ésta o en cualquier otra localización. Después de pasarlos o frotarlos por la zona afectada, se colocan sobre la superficie del medio de cultivo y permitirán obtener colonias en todas las puntas del cepillo o en los sitios por donde se extiende el hisopo. Esta técnica es sencilla, económica y traumática.

En niños que no colaboran, y en encuestas epidemiológicas, también se usan placas de contacto que contienen el medio de cultivo y se aplican directamente sobre la lesión.

**Pelos.** Es necesario examinar los pelos afectados; en el caso de tiñas microspóricas, la fluorescencia con lámpara de Wood orienta hacia tiña de la cabeza. Se utilizan pinzas de depilar con las cuales se arrancan los pelos fácilmente y sin dolor (figuras 6-21 y 6-22). También es posible usar el escalpelo y raspar la superficie afectada.

Es necesario obtener la muestra en el límite entre la región sana y la enferma, sobre todo de la región subungueal o de la uña en sí. Deben obtenerse partículas finas mediante raspado con hoja de bisturí o cucharilla. Cuando hay perionixis, es necesario recolectar escamas de la región periungueal y, si hay pus, puede sembrarse empleando una pipeta o un hisopo que puede conservarse húmedo al colocarlo en suero salino fisiológico.

**Exudado de mucosas.** Se utilizan asas de alambre de platino rectas o redondas, o de preferencia hisopos. Si el análisis no es inmediato, estos últimos se colocan en suero fisiológico y luego se refrigeran hasta procesar la muestra, de preferencia con algún antibiótico para evitar la reproducción bacteriana. Si se trata de exudado vaginal, la paciente no debe estar menstruando, no ha de asearse ni utilizar medicamentos por vía vaginal por lo menos durante 24 h antes; para obtener muestras se coloca a la enferma en posición ginecológica, se introduce el espejo vaginal sin lubricante y se recolecta la muestra. En la uretra, la conjuntiva y el conducto auditivo externo, se utiliza un hisopo y la muestra recolectada se envía al laboratorio.

**Pus y líquidos patológicos (líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, orina).** Se deben obtener las muestras con técnica estéril y sembrar una cantidad suficiente (0.5 ml); en abscesos, si es posible, se punciona y aspira con una jeringa; se levantan las costras y se deposita la muestra en tubos estériles. En líquido cefalorraquídeo (LCR) y orina, conviene centrifugar la muestra a 2 000 revoluciones por minuto (rpm) por 20 min; luego, con una pipeta Pasteur estéril, se separa con sumo cuidado el sobrenadante y se pasa a un tubo estéril; el sedimento se utiliza para las pruebas diagnósticas. En el pus se buscan levaduras, filamentos y granos. En LCR se utiliza tinta china para detectar *Cryptococcus* (figura 21-4).

**Expectoración.** Debe utilizarse un desinfectante bucal o solución de Lugol o violeta de genciana al 1%. La muestra no debe dejarse mucho tiempo a la temperatura ambiente. Se examina una gota sin homogeneizar o se agita con agua estéril y perlas de vidrio. Ante la sospecha de micosis pulmonar,

es preferible obtener una muestra bronquial por broncoscopia; esto permite aspirar secreciones y realizar estudios histopatológicos. En esputo y lavados bronquiales, se aconseja la digestión y la concentración de los productos; a 20 ml se añaden 10 ml de pepsina a 1%, se incuba 2 h a 37 °C y se centrifuga a 2 000 rpm durante 30 min. También se pueden digerir con hidróxido de sodio o *N*-acetilcisteína y ditiotreitól (mucolítico). Se decanta el sobrenadante y el sedimento se utiliza para las pruebas de diagnóstico.

**Heces.** Se recolectan en un recipiente estéril. Para investigar *Candida* o *Geotrichum*, quizá baste un pequeño volumen obtenido con un hisopo rectal. En un portaobjetos se dilacera un volumen reducido sobre una gota de agua estéril o lactofenol, y se coloca el cubreobjetos.

**Sangre.** Para hemocultivo ésta se ha de citratar, heparinizar y desfibrinar con perlas de vidrio o con el anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) en la misma proporción que para la biometría hemática. Se inoculan 2 a 5 ml de sangre en matraces con 100 ml de caldo glucosado de infusión de cerebro-corazón y se incuban a 37 °C. En reacciones de precipitación o fijación de complemento, se utiliza suero obtenido después de la retracción del coágulo. A 10 ml de suero se añaden unas gotas de timerosal al 1% o de azida de sodio al 5%; luego de separar el suero, éste se debe conservar en congelación.

### Frotis

Puede ser útil en pus, exudados y otros líquidos, como expectoración; se fijan los especímenes en un portaobjetos mediante calentamiento ligero o poniendo dos gotas de alcohol. Se puede utilizar tinción de Gram, azul de metileno, Giemsa, PAS o Papanicolaou (figura 23-3).

### Biopsia de tejidos u órganos

Del fragmento obtenido, es posible colocar una parte en formol al 10% o en solución de Bouin y otra en un tubo estéril para cultivo, de preferencia con una solución fisiológica o en agua con glicerina al 25% y, si no es actinomiceto, con un antibiótico antibacteriano. Se machaca la suspensión en un mortero y se siembra. Conviene inocular directamente un animal de laboratorio a la vez; éste se sacrifica a los 15 días y se siembran los órganos, lo cual facilita el aislamiento puro.

El estudio anatomopatológico de las micosis superficiales carece de utilidad práctica, pues los hongos se ubican en la capa córnea (figura 7-13), por lo cual se encuentran más fácilmente en un análisis directo, y no generan reacción celular o es mínima, salvo cuando profundizan (granuloma tricofítico).

En onicomicosis, el estudio histomicológico consiste en teñir con PAS cortes histológicos de uña para documentar con sensibilidad y especificidad altas la presencia de hongos; este método requiere de experiencia; en manos de personal no capacitado puede haber positivos falsos debidos a la presencia de partículas de almidón, fragmentos de fibras textiles, plasma o paraqueratosis. Se considera el estándar que demuestra de manera absoluta el diagnóstico, sobre todo en hongos oportunistas.

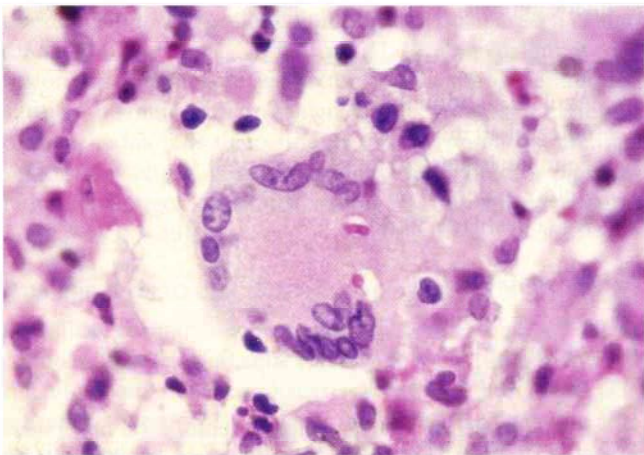
En las micosis subcutáneas o sistémicas, dicho estudio es muy importante o indispensable. La reacción inflamatoria y las alteraciones hísticas son inespecíficas pero orientadoras; el hongo casi siempre está presente y se observa en su fase parasitaria (figuras 13-15 y 14-17).

La tinción sistemática se lleva a cabo con hematoxilina y eosina, importante para valorar el tipo de reacción en los tejidos, que puede ser: congestiva con vasodilatación, edema, exudados y depósitos de fibrina; purulenta, con cúmulos de polimorfonucleares, o más a menudo granulomatosa con histiocitos, células gigantes de tipo cuerpo extraño o de Langhans, rodeadas por linfocitos y plasmocitos. Estos últimos pueden alterarse y dar lugar a cuerpos de Russel. Los granulomas pueden combinarse con una zona purulenta o presentar una zona central necrótica (figura 18-11).

El nódulo (granuloma) micótico (figura 5-3) propio de las micosis profundas se presenta con cuatro zonas características: 1) un centro purulento, donde se encuentra el parásito; 2) una corona de histiocitos con cierta distribución en palizada; 3) una zona granulomatosa, y 4) fibrosis importante. Según la micosis, pueden predominar cualesquiera de estas zonas, o haber una afinidad particular (vascular en mucormicosis) (figura 22-9).

En la técnica de PAS se utiliza ácido peryódico de Schiff (Hotchkiss Mac Manus), colorante con gran afinidad por mucopolisacáridos y, como consecuencia, elegible para membranas fúngicas, que se observan de color rojo en un fondo verde (figura 16-9). La impregnación argéntica con nitrato metenamina de plata (Gomori-Grocott) colorea intensamente de negro las paredes del hongo, no así las fibras reticulares (figura 18-10).

La tinción de Ziehl-Neelsen (ZN) o el método ZN modificado de Kinyoun es útil en actinomicetos; los granos o los cultivos de *Nocardia* muestran resistencia parcial al ácido, y *Actinomyces* no es resistente (figuras 24-5 y 25-7). La tinción de Gram o de Ziehl-Gram se usa para teñir filamentos actinomicóticos. Es posible combinar impregnación argéntica con mucicarmin para *Cryptococcus*. Casi nunca se usa Giemsa.



**Figura 5-3.** Nódulo micótico, célula gigante multinucleada tipo Langhans y levadura (PAS 40×).

El diagnóstico de micosis puede confirmarse si se encuentran las estructuras micóticas y, cuando éstas son muy específicas, se llega a identificar la especie (*Actinomyces madurae*) (figura 12-22). Los hongos se presentan en forma de filamentos, levaduras y esporangios; se agrupan de cinco maneras:

1. Filamentos apelonados en colonias densas o granos (aspergiloma, micetomas, actinomicosis) (figuras 12-20, 23-1 y 24-5).
2. Exclusivamente filamentos (aspergilosis, nocardiosis, ficomicosis) (figuras 22-9A, 23-1 y 25-3).
3. Exclusivamente levaduras (blastomicosis [figura 19-7], histoplasmosis [figura 17-8], criptococosis [figura 21-8]).
4. Levaduras y filamentos a la vez (candidosis [candidiasis]) (figura 20-23).
5. Presencia de esférulas o esporangios (coccidioidomicosis [figuras 16-9 y 16-11], rinosporidiosis [figura 30-3]).

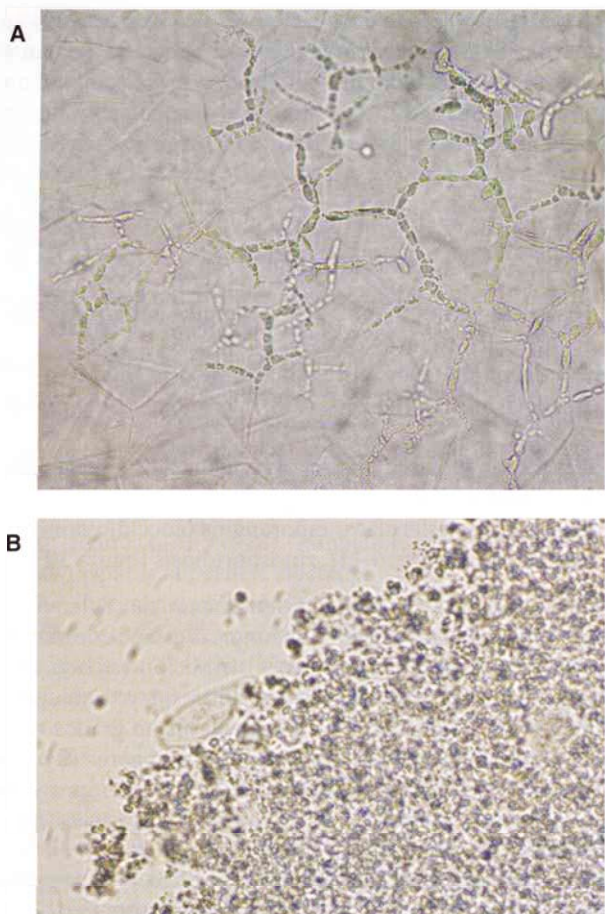
En ocasiones se observa fenómeno de Splendore-Hoeppli, en el cual las estructuras fúngicas están rodeadas de material eosinófilo fibrinoide con distribución radiada, que corresponde a una reacción entre antígeno y anticuerpo (figura 13-15). Ese material forma las clavazas en granos actinomicóticos causados por *Nocardia* y *Actinomyces* (figuras 12-20 y 24-5); en esporotricosis, rodea a una levadura y da lugar al cuerpo asteroide; en conidiobolomicosis es muy característico y rodea a un filamento (figura 22-19). Sin embargo, puede ser un elemento inespecífico y presentarse en cualquier hongo o parásito.

Es importante la identificación correcta de cuerpos extraños (algodón, cristales, calcificaciones) y, si es posible, utilizar luz polarizada para definirlos mejor, dado que pueden simular estructuras micóticas; por ejemplo, los tofos gotosos se confunden con granos de micetoma; los filamentos de fibrina, con filamentos actinomicóticos; los cuerpos de Russel, con levaduras, y otros parásitos, como *Leishmania*, con *Histoplasma* (figuras 17-8 y 17-9). Es importante no considerar patógenos los hongos saprofitos que se adhieren o se desarrollan en los especímenes para estudio anatomopatológico (porosporas). Es necesario recordar que una micosis no siempre es primitiva y que se puede desarrollar a partir de procesos neoplásicos, infecciosos o metabólicos.

Cada frasco debe etiquetarse de manera apropiada con el nombre, la edad y el número de expediente del enfermo; el nombre del médico o laboratorio; el diagnóstico clínico; evolución; terapéutica, y tipo de prueba practicada. Si se envían las muestras a distancia, es necesario evitar que se rompa el frasco.

### Análisis directo

El examen directo con microscopía óptica permite la confirmación inmediata de los elementos fúngicos. Es sencillo, rápido y económico; permite observar al hongo sin modificaciones y cuantificar la cantidad de elementos. Se efectúa a partir de productos anatomopatológicos, como escamas, pelos y exudados, así como expectoración u otros líquidos.



**Figura 5-4.** Artefactos en el examen directo. **A)** Mosaico tricoftico. **B)** Gotas de grasa.

Para obtener los primeros, se utiliza un asa de platino y para los segundos, una pipeta Pasteur.

Los elementos fúngicos se observan al microscopio con la lente de aumento débil o mediano; en estado fresco, varían de 2 a 20 micrómetros de diámetro. En general los hongos patógenos son escasos, pero los oportunistas son muy abundantes.

Los exudados se observan de manera directa o se pone una gota de agua destilada o solución fisiológica, pero es más conveniente usar solución de Lugol (solución yodo yodurada) pues da cierta coloración a los elementos parasitarios demasiado pálidos (figura 12-19).

#### Solución de Lugol

Yoduro de potasio 2 g  
Yodo cristalizado 1 g  
Agua destilada 300 ml

Para *Cryptococcus* (figura 21-4) se utiliza tinta china en solución con agua destilada (1:1 o 1:2).

Las muestras con queratina, como pelos y escamas, son difíciles de observar, por lo que deben utilizarse sustancias aclarantes para facilitar el estudio. Los elementos anatomo-

patológicos se colocan con una gota de la solución, se cubren con un cubreobjetos y se observan a los 5 a 10 min (figuras 6-20, 6-21 y 9-4). El aclaramiento es más intenso si se calienta un poco la laminilla, pero esto también destruye el material biológico con mayor rapidez, y la precipitación del mismo produce muchos artefactos (figura 5-4).

Se utilizan como reactivos solución de potasa o sosa al 5 a 40%, a la que puede añadirse glicerina para mejorar el aclaramiento y evitar la desecación, o dimetilsulfóxido (DMSO) al 40%, que da aclaramiento más rápido, sobre todo en uñas. Con esta solución, el análisis se realiza en pocos minutos y ni siquiera es necesario calentar la laminilla.

#### Solución de sosa y potasa al 30%

KOH 30 g  
Agua destilada 70 ml  
Sig.: solución de potasa al 30%  
NaOH 30 g  
Agua destilada 70 ml

#### Solución de DMSO

KOH 20 g  
DMSO 40 ml  
Agua destilada 60 ml

Los cristales de KOH deben añadirse lentamente al agua y agitar hasta la disolución, pues la mezcla produce calor.

Con solución de lactofenol el aclaramiento es más lento y la observación más retrasada, pero también permite conservar mejor la integridad de los elementos durante más tiempo, por ejemplo pelos. El azul de metileno también es útil en la observación de cepas.

#### Lactofenol de Amann

Cristales de fenol 20 g  
Ácido láctico 20 ml  
Glicerina 40 ml  
Agua destilada 20 ml

Los cristales de fenol se disuelven calentando un poco y se puede agregar:

#### Lactofenol azul de algodón (azul de lactofenol)

Azul de algodón 0.05 g  
Glicerol 40 ml  
Fenol (cristales) 20 g  
Ácido láctico 20 ml  
Agua destilada 20 ml

#### Azul de metileno

Azul de metileno 0.3 g  
Alcohol etílico (95%) 30 ml  
Agua destilada 70 ml

El sulfito de sodio aclara rápidamente, debe observarse antes de 3 h y casi no genera artefactos, pero como la solución es higroscópica, es imposible usarla luego de dos meses.



### Sulfito de sodio al 10%

Sulfito de sodio 10 ml  
 Agua destilada 75 ml  
 Alcohol de 80 grados 25 ml

El laurilsulfato de sodio aclara lentamente y carece de actividad antifúngica, por lo que el material utilizado para observación directa se puede cultivar; debe observarse antes de 3 h.

### Laurilsulfato de sodio al 5%

Laurilsulfato de sodio 5 g  
 Agua destilada 95 ml

### Fijación de escamas

Permite conservar por tiempo indefinido para un análisis directo; se utiliza sobre todo en la enseñanza. Se coloca una capa delgada de albúmina de Meyer sobre un portaobjetos. Con la ayuda de una aguja de disección se colocan encima algunos fragmentos de escamas, pelos o raspado de uñas; se dejan secar a la temperatura ambiente toda la noche o 1 a 2 h a 37 °C, y quedan listos para teñirse.

El análisis directo en caso de dermatofitosis muestra filamentos refringentes que confirman el diagnóstico (figura 6-20), y en candidosis, filamentos, o levaduras, o ambos (figura 20-15). En onicomicosis, en ocasiones se encuentran masas fúngicas que se denominan dermatofitoma (figura 5-5); su observación o la de cualquier estructura fúngica en examen directo se visualiza mejor con negro de clorazol. En el resto de las micosis las imágenes son específicas, por ejemplo, esférulas en coccidioidomicosis (figura 16-9), y levaduras multigemantes en paracoccidioidomicosis (figura 18-8).

En onicomicosis, el examen directo tiene sensibilidad de 76.5% y valor predictivo negativo de 86.1% en el diagnóstico, comparado con el cultivo, que tiene sensibilidad de 53.2% y valor predictivo negativo de 69%; sin embargo, hay negativos falsos en 5 a 15% de casos.

Entre los artefactos que pueden desorientar se encuentran: el mosaico fúngico o tricofítico que simula filamentos y se produce por los límites de las paredes de los corneocitos o por depósitos de cristales o lípidos; éstos desaparecen al añadir agua a la preparación (figura 5-4). También originan confusión los pliegues de las escamas. Las fibras de algodón simulan filamentos, pero tienen calibre irregular y extremos deshinchados. Los depósitos de grasas (pomadas, cremas) semejan levaduras. A veces se encuentran conidios pigmentados de hongos saprofitos, como las porosporas (figuras 3-27, 3-38 y 3-39).

### Análisis directo con fluorescencia (figura 5-6)

Se utilizan lámpara de mercurio, objetivos específicos, filtros con longitudes de onda que van de 390 a 420 nm, y blanco de calcoflúor que sirve para hacer evidentes los hongos dada la presencia de quitina. En un portaobjetos, se coloca una gota de solución de KOH con una gota de la preparación, y se coloca un cubreobjetos, se calienta ligeramente y se examina. Se puede diluir también 1 a 10 en solución acuosa de azul de

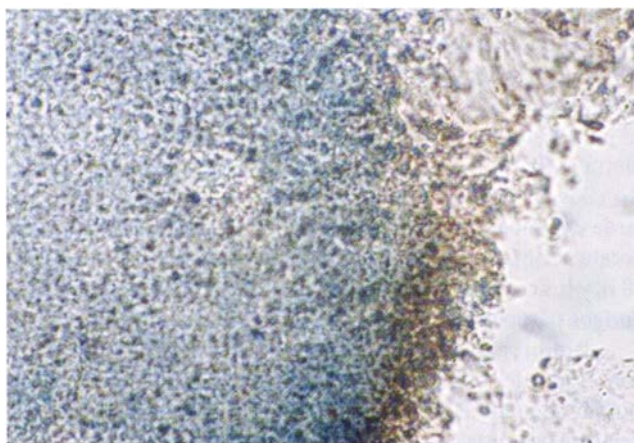
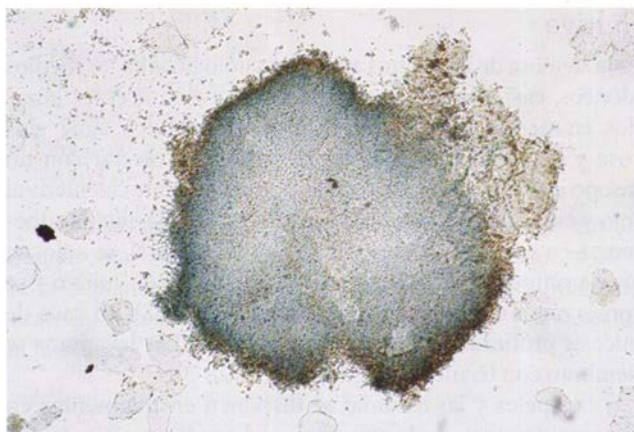


Figura 5-5. Dermatofitoma (negro de clorazol 10 y 40×).

Evans al 0.05% como coloración de fondo. Los hongos se manifiestan al unirse a polisacáridos, como celulosa y quitina. Se observan hifas, pseudohifas y levaduras, pero es imposible ver endosporas de *Coccidioides* sp.

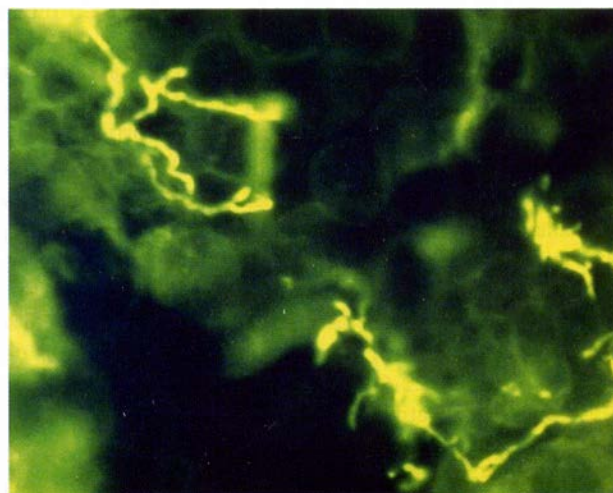


Figura 5-6. Filamentos al microscopio de fluorescencia.

## Cultivo

Es la siembra de productos anatomopatológicos en los medios idóneos; casi siempre se realiza en laboratorios especializados, en medios que contienen nitrógeno orgánico, agua, glucosa y peptona. Las muestras se pueden recolectar con un hisopo estéril o con el asa de platino previamente calentada al rojo y enfriada en el medio de cultivo, lo cual facilita la adherencia en el caso de pelos y escamas. En general, se colocan los especímenes sobre la superficie del medio de cultivo y se conservan a temperatura ambiente (25 a 26 °C); en caso de micosis profundas, es mejor a 30 a 37 °C. Las levaduras se siembran con técnica de zig zag (figura 28-3).

Los pelos y las escamas se disponen en fragmentos en diferentes puntos de la superficie del medio; quizá sea útil sembrar cerca de la pared de vidrio para observar el cultivo a través de la misma. Algunos colocan los productos anatomopatológicos en alcohol y los enjuagan con agua destilada antes de sembrar.

En líquidos, heces y pus, se debe sembrar aproximadamente 0.5 a 1 ml por tubo.

Los dermatofitos se identifican con base en tiempo que tarda en crecer la colonia (una a cuatro semanas) a una temperatura de 26 a 30 °C. Las levaduras se desarrollan en 24 a 48 h, y los contaminantes en 2 a 4 días, pero la mayoría de los hongos patógenos requiere de 1 a 2 semanas.

Para observar al microscopio las levaduras, basta tomar una asada del cultivo y observarla con cualquier colorante, aunque se prefiere azul de lactofenol. En hongos filamentosos, se puede usar una aguja y desmenuzarlos, o bien se utiliza cinta adhesiva transparente (“Scotch tape”) que se coloca con suavidad sobre la superficie del medio de cultivo y luego se deposita sobre un portaobjetos, donde previamente se ha vertido una gota del lactofenol; algunos utilizan la solución de Albert:

### Solución de Albert

Azul de toluidina 0.15 g  
Verde malaquita 0.2 g  
Ácido acético glacial 1 ml  
Alcohol de 96 grados 2 ml  
Agua destilada 110 ml  
Solución stock 10 ml  
Glicerina 3 ml  
Agua destilada 20 ml

La observación *in situ* es factible en *Candida* y *Trichophyton verrucosum* para ver clamidosporas, y en *T. soudanense* para hallar hifas reflexivas. Se coloca la placa de Petri invertida sobre la platina del microscopio, o se puede cortar un fragmento del agar con la colonia incluida y luego calentarlo o presionarlo ligeramente antes de observarlo al microscopio. Si se cuenta con dermatoscopio se puede utilizar en lugar del microscopio (figura 22-6B). Con el empleo de cultivos, el índice de resultados negativos falsos se encuentra en 30 a 60%.

### Técnica de resiembra

Se recolecta con el asa de platino un fragmento de la colonia y se deposita en el otro tubo. Sirve para conservar la cepa.

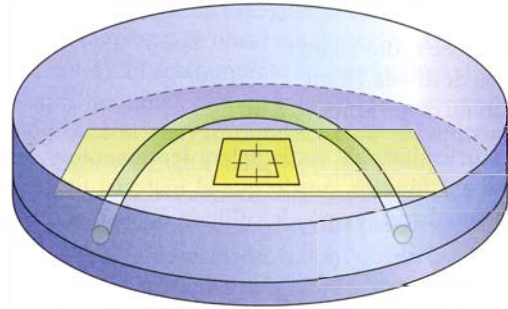


Figura 5-7. Representación gráfica de un microcultivo.

### Cultivo en lámina o microcultivo

El material necesario consta de portaobjetos, cajas de Petri, caballetes de vidrio en U dentro de éstas y agua, todo esterilizado. Se toma una caja de Petri con un caballete (si no están estériles se pasan por la flama). Se depositan 5 ml de agua en la caja, que evitan la desecación posterior. Se coloca un portaobjetos sobre el caballete y con una pipeta estéril se pone una capa de gelosa en la superficie de la laminilla y se reaspira para minimizar el espesor de la capa. Se siembra en el centro un fragmento del cultivo y se incuba a la temperatura seleccionada.

Luego del desarrollo suficiente del cultivo, se retira el exceso de gelosa, se pone una gota de azul de lactofenol, se cubre con una laminilla, se sella y se examina.

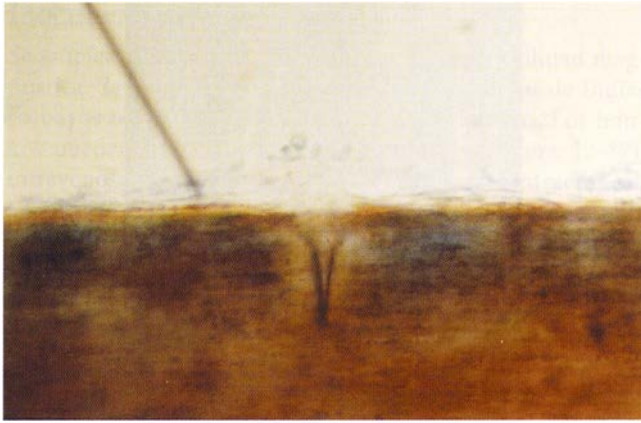
Hay dos variedades de esta técnica:

1. Lámina desecada. Tras retirar el exceso de gelosa, se seca el cultivo a 37 °C, se fija con una gota de alcohol absoluto, se colorea con azul de algodón, se deshidrata con alcohol, se enjuaga con tolueno y se monta con resina.
2. Cuadrado de gelosa. El cultivo se realiza en el punto medio de los cuatro lados de un pequeño cuadrado de gelosa de Sabouraud (1.5 cm de lado y 2 mm de espesor) que se coloca en el portaobjetos y se pone encima el cubreobjetos (figura 5-7). Luego del crecimiento del hongo se retiran el cubreobjetos y la gelosa. De este modo, los filamentos y los órganos de reproducción quedan unidos al cubreobjetos y el portaobjetos. Ambas partes se montan con azul de algodón, se sellan y examinan al microscopio.

Otra técnica de tinción consiste en quitar el medio de cultivo, luego se seca el portaobjetos en la estufa a 37 °C durante 24 h, y se colorean de la siguiente manera: se agrega alcohol-éter y se deja secar. Se cubre con eritrosina por espacio de 15 min máximo. Se lava en un recipiente con agua. Se seca cerca de la flama, se agrega azul de triptano durante 5 min, y se lava con agua. Se pasa sucesivamente por: alcohol de 30, 70 y 96 grados; alcohol absoluto; acetona, y xilol. Antes que este último se seque, se pone bálsamo de Canadá y se monta.

### Cultivo sobre pelo o método del anzuelo

En una caja de Petri se pone tierra húmeda y se depositan pelos o cabellos. Este procedimiento permite aislar dermatofitos del suelo y estudiar sus formas sexuadas.



**Figura 5-8.** Órganos perforadores de *T. mentagrophytes* in vitro (KOH 40x).

### Perforación del pelo in vitro (órganos perforadores)

En una caja de Petri se colocan 25 ml de agua estéril y se agrega 0.1% de extracto de levadura. Se depositan pequeños fragmentos de 1 cm de pelo rubio o de niño; se siembra el hongo por estudiar. Se examinan en forma periódica los pelos con azul de lactofenol. Si hay órganos perforadores, se observan como digitaciones perpendiculares a su eje. Es útil en dermatofitos; *Trichophyton mentagrophytes* los produce, no así *T. rubrum* (figuras 5-8 y 6-22B).

### Auxonograma y zimograma

En levaduras, éstos son importantes principalmente para definir la especie con base en las características fisiológicas; para sembrar la cepa problema se hace una suspensión en solución salina estéril (figura 20-20B).

#### Auxonograma

Es la utilización o la asimilación de alimentos con carbono o nitrógeno. Los métodos son variantes de la técnica de Beijerinck. El material usado comprende cajas de Petri estériles de 15 cm de diámetro con medio para auxonograma. Se usa el medio sin carbono para estudiar alimentos que contienen este último y sin nitrógeno para alimentos nitrogenados.

#### 1 Asimilación de azúcares:

##### Medio de Lodder modificado (auxonogramas)

Gelosa lavada 20 g  
 Sulfato de amonio 2 g  
 Fosfato monopotásico 1.5 g  
 Sulfato de magnesio 0.25 g  
 Biotina  $10^8$  U  
 Tiamina  $10^6$  U  
 Piridoxina  $10^6$  U  
 Ácido nicotínico  $10^6$  U  
 Pantotenato de calcio  $10^6$  U  
 Inositol  $10^5$  U  
 Oligoelementos (solución de Berthelot) 10 gotas  
 Agua bidestilada 1 000 ml

#### Medio de Lodder y Bastide

Fosfato dipotásico 1 g  
 Sulfato de magnesio 0.5 g  
 Sulfato de amonio 5 g  
 Agar 20 g  
 Agua destilada 1 L

Se utilizan pequeños discos de papel filtro de 1 cm de diámetro que se impregnan con dos gotas de solución al 20% de la sustancia por estudiar (glucosa, galactosa, maltosa, sacarosa, lactosa, rafinosa, trehalosa, celobiosa) y se desecan en la estufa.

#### 2 Asimilación de nitrógeno

Se usa el medio de Lodder y Bastide sin sulfato de amonio, con 20 g de glucosa pura. Se utiliza para probar sulfato de amonio y nitrato de potasio ( $KNO_3$ ). Se coloca en la caja de Petri el medio de cultivo sin el alimento que se desea probar, y se siembra en toda la superficie una suspensión de levaduras. Los discos se colocan en círculo en la superficie de la gelosa. Normalmente, en ausencia de un componente esencial, ningún cultivo se desarrollará en el medio, pero habrá crecimiento del hongo alrededor del disco que contiene el alimento carbonado (p. ej., glucosa) o nitrogenado, utilizable por el hongo.

Una variante es el medio de extracto de levaduras para asimilación de azúcares, usado para identificar levaduras:

Extracto de levadura ("Yeast nitrogen base") 0.67 mg  
 Agar noble 20 g  
 Agua destilada 1 L

Se esteriliza este medio base y se añaden discos o comprimidos impregnados con los azúcares por estudiar.

#### Zimograma

Es la fermentación de azúcares. Se cultiva la levadura en un medio líquido con un glucido y un indicador coloreado. Se emplean tubos de hemólisis Ivan-Hall, con un estrechamiento y una perla de vidrio que actúa como válvula. Se utiliza medio de agua peptonada con el indicador (indicador de Andrade). Con técnica estéril, se agregan unas gotas de solución al 30% del azúcar elegido; si hay viraje del indicador, señala acidificación; la aparición de una burbuja debajo de la perla de vidrio indica formación de gas.

#### Medio de Marcelou-Kinti, para fermentación rápida de azúcares

Agar 9 g  
 Peptona 10 g  
 Púrpura de bromocresol 0.04 g  
 Cloranfenicol 0.5 g  
 Agua destilada 1 ml

Se remoja el agar en 900 ml de agua durante 24 h; luego se añade la peptona. Se calienta a  $110^\circ\text{C}$  durante 10 min. Se agrega el indicador de bromocresol y el cloranfenicol y se afora a 1 L. El pH se ajusta a 7 con bicarbonato de sodio al 10%. El medio queda de color púrpura o violeta.

Para esta prueba de fermentación se preparan soluciones al 30% de glucosa, maltosa, rafinosa, galactosa, lactosa, sacarosa y trehalosa; luego se impregnan discos de papel filtro que se colocan en tubos de hemólisis y se añade el hongo por estudiar en solución fisiológica. El medio previamente derretido en baño María se distribuye a 45 °C. Se tapan los tubos y se colocan a 37 °C durante 24 a 48 h. Si hay fermentación, el medio se decolora.

### Estudio de las necesidades vitamínicas

Se agregan todas las vitaminas al medio base, salvo la que se desea estudiar. Los tubos se incuban con un fragmento del cultivo o con una suspensión de esporas o levaduras. No se observa crecimiento en el tubo donde falta una vitamina indispensable.

#### Medio base

Glucosa tratada con carbón activado 20 g  
 Asparagina sintética 1 g (o hidrolizado de caseína sin vitaminas) 10 g  
 Gelosa lavada 20 g  
 Oligoelementos (solución de Berthelot) 10 gotas  
 Fosfato monopotásico 1.5 g  
 Sulfato de magnesio 0.25 g  
 Agua destilada 1 L  
 Se añaden al medio las vitaminas siguientes:  
 Biotina  $10^9$  U  
 Tiamina  $10^6$  U  
 Ácido nicotínico  $10^6$  U  
 Inositol  $10^5$  U  
 Piridoxina  $10^6$  U  
 Pantotenato de calcio  $10^6$  U

Las soluciones de las vitaminas se preparan como sigue:  
 En 100 ml de agua destilada se colocan 250 mg de inositol, 10 mg de tiamina, o 150 mg de histidina. Se esterilizan en autoclave a 120 °C durante 10 min. Se agregan 20 a 100 ml de la solución base y se coloca en tubos. El hongo se siembra en un tubo con vitaminas y en otro sin ellas. En el comercio se conocen como “Agar Trichophyton” y se numeran del uno al siete, el primero no tiene vitaminas.

### Síntesis de ureasa

Se realiza por alcalinización debido a la formación de carbonato de amonio y se manifiesta por viraje del indicador de pH (figura 5-9). Se utiliza medio urea-indol (que se usa para diferenciar enterobacterias). A 37 °C el rojo fenol, de color amarillo, vira a rojo-violeta en 3 a 6 h (*Cryptococcus*).

Para dermatofitos se utiliza como medio base:

#### Medio base para dermatofitos

Peptona 1 g  
 NaCl 5 g  
 $\text{KH}_2\text{PO}_4$  2 g  
 Glucosa 5 g  
 Gelosa 20 g  
 Agua destilada 1 L

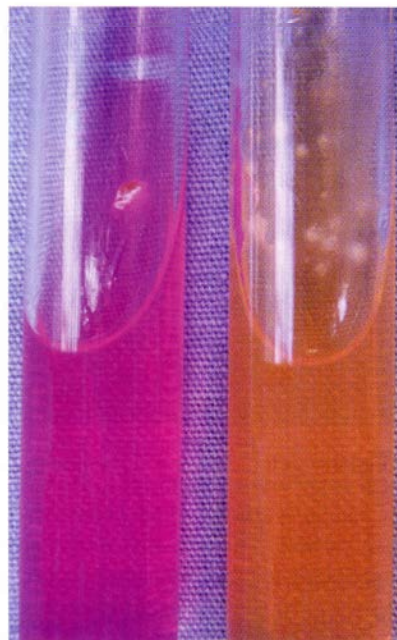


Figura 5-9. Síntesis de ureasa, viraje de amarillo a rojo (*T. mentagrophytes*, *Cryptococcus* sp.).

Se funde la gelosa y se agrega rojo fenol (0.2% en etanol al 50%), 6 ml/L. Se esteriliza en autoclave 15 a 20 min a 115 °C. Se deja enfriar a 50 °C; con técnica estéril, se agregan 100 ml de una solución acuosa de urea al 20%, previamente esterilizada por filtración. En los tubos solidificados en posición inclinada se siembra un pequeño inóculo de la colonia y se incuba a 25 °C.

#### Dermatophyte test medium (DTM)

Es un medio de cultivo que contiene nutrientes que promueven el crecimiento de dermatofitos, así como inhibidores bacterianos y fúngicos como cicloheximida y gentamicina, además de contener rojo fenol, el cual funciona como marcador de pH, puesto que los dermatofitos se desarrollan mejor en medios alcalinos; cuando éstos se desarrollan, a los 10 a 14 días de realizada la siembra por lo general se observa el cambio de amarillo a rojo. Sus limitaciones son un número relativamente alto de negativos falsos causados por mala técnica, el tamaño y las características de los cultivos, y una concentración insuficiente de antibióticos inhibidores que permita el desarrollo de levaduras que puedan generar confusión.

#### Dermatophyte blue medium (DBM)

Es otro medio de cultivo colorimétrico recientemente desarrollado, aún no disponible en el comercio, en el cual se utiliza azul de bromotimol como marcador de color; es más específico para identificar dermatofitos y diferenciarlos de otros hongos patógenos, además de que inhibe de manera más eficiente el crecimiento de otros contaminantes y bacterias que el DTM (véase cap. 33).

## Inoculación experimental

Se emplea en investigación, pero puede tener utilidad diagnóstica. Se usan conejos, ratas, ratones, conejillos de Indias (cobayos o cuyos) y hámsteres (cricetos) dorados. Los hongos pueden inocularse por vía subcutánea (figura 12-37), intravenosa, intraperitoneal, intratesticular e intracraneal. La presencia de lesiones es indispensable para asegurar la patogenicidad del hongo. Si después de un tiempo el animal no muere, se sacrifica. En la autopsia se intenta obtener el cultivo del hongo inoculado (retrocultivo) y otra parte de los órganos se fija para estudio histopatológico.

Para la inoculación, se prepara una suspensión del hongo problema; se colocan alrededor de 100 mg de éste por cada mililitro de solución salina, y se aplica mediante jeringa de insulina.

### Inoculación plantar del ratón

Para hacerla con facilidad se sostiene firmemente la cabeza del animal, para lo cual se coloca al ratón sobre una pieza de malla de alambre y se inmoviliza al asir la cola y las orejas; se sostiene con firmeza la pata derecha, se inserta la aguja en el cojinete plantar y se inyectan 0.05 a 0.08 ml de la suspensión (figura 12-37).

### Inoculación intraperitoneal

Se sostiene al animal de la misma manera, se flexiona la cabeza y se elevan las patas para disminuir las posibilidades de lastimar las vísceras, se inserta la aguja en la línea media del abdomen y se inyectan 0.5 ml de la suspensión. Luego se buscan nódulos blanquecinos y se extirpan para el diagnóstico.

### Inoculación intratesticular

Se presiona la cavidad abdominal para hacer visibles los testículos y se inyecta la suspensión.

### Inoculación intracraneal

Se utiliza aguja calibre 26 o 27 de bisel corto; se anestesia al ratón de 4 a 5 semanas de edad con éter o cloroformo; se inmoviliza la cabeza colocando los dedos índice y pulgar de la mano izquierda sobre las orejas. Se inyecta en la parte posterior del cráneo un poco a la derecha de la línea media hasta que se percibe un pequeño estirón; se inyectan con lentitud 0.02 ml de la muestra; la muerte en las primeras 24 h indica traumatismo por la inoculación.

### Inoculación intravenosa

Es más sencilla en conejos. La suspensión se inyecta en las venas del pabellón auricular.

### Inoculación superficial

Sólo se practica en el caso de dermatofitos. Se depila y escarifica la región abdominal del conejillo de Indias (cobayo o cuyo) y se unta con miel de abeja que contiene el dermatofito.

## Estudio inmunohistoquímico

En éste, muestras de tejido ungüeal se exponen a anticuerpos marcados, específicos para los agentes patógenos. Se emplean

anticuerpos monoclonales contra *Trichophyton* spp. (para identificar dermatofitos), contra *Candida* spp. (para identificar levaduras), y contra aspergíleas. La visualización se realiza mediante inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa. Este método es complejo; además, se dispone de un número muy limitado de anticuerpos contra los cuales se “enfrenta” a la muestra; por lo tanto, es imposible identificar todos los agentes patógenos potenciales.

## Citometría de flujo

Es una técnica fundamentada en la identificación de variaciones moleculares entre las diferentes especies fúngicas. Muestras de tejido queratinizado se digieren y posteriormente se recolectan las células fúngicas, las cuales se analizan para detectar DNA y proteínas; se ordenan con base en el peso molecular y el tamaño celular. Se utiliza software de adquisición y de análisis de datos para estudiar varias especies de hongos; sin embargo, esta técnica es compleja, costosa y requiere de personal altamente especializado y con experiencia en el manejo del software.

## Reacciones inmunológicas

Dependen de algunos hongos patógenos y pueden ayudar al diagnóstico. Se dividen en pruebas de sensibilidad cutánea y reacciones serológicas.

### Pruebas de sensibilidad cutánea

Con estas pruebas, o intradermorreacciones, se investiga la inmunidad celular. Se llevan a cabo con la aplicación intradérmica de antígenos obtenidos de filtrados de cultivos o extractos de polisacáridos (fase filamentosa o levaduriforme) de los hongos, de micosis tanto superficiales como profundas. Se inyecta 0.1 ml de la solución en la cara anterior del antebrazo o en la región interescapulovertebral; la lectura se efectúa en 24 a 48 h. La intensidad de la reacción se mide por el tamaño de la induración, no del eritema (figura 5-10). Una reacción positiva mide 5 mm de diámetro, una dudosa



Figura 5-10. Aplicación correcta de una intradermorreacción.



**Figura 5-11.** Lectura positiva de una intradermorreacción a las 48 horas.

menos de 5 mm y, si no hay induración, es negativa (figuras 5-11 y 13-16).

Estas pruebas son auxiliares en el diagnóstico, el pronóstico o la valoración del estado inmunitario del huésped. Por ejemplo, una candidina positiva indica contacto previo con el hongo; la tricofitina es útil en dermatofitosis inflamatorias y profundas; una esporotricina positiva en presencia de lesiones clínicas es diagnóstica; la coccidioidina es una intradermorreacción muy específica, una respuesta positiva indica infección; si hay lesiones importantes y es positiva, indica buen pronóstico pero si es negativa y se acompaña de títulos altos de anticuerpos fijadores de complemento, el pronóstico es malo. Algunas, como la histoplasmina y la paracoccidioidina, generan reacciones cruzadas entre sí.

### Serodiagnóstico y detección de antígenos

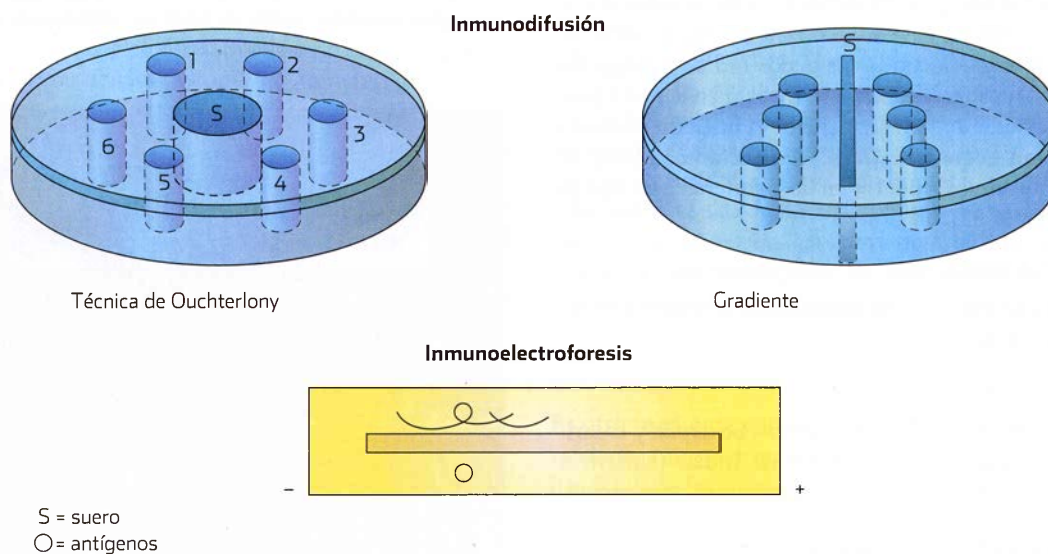
El primero pone de manifiesto la presencia de anticuerpos. No ha habido gran perfeccionamiento de técnicas de diagnóstico serológico en micosis endémicas. En la detección de anticuerpos, se han usado mezclas crudas de antígenos que dan reactividad cruzada, y no se han estandarizado; en la búsqueda de antígenos, se han usado técnicas recombinantes. El estándar es el cultivo, por ejemplo en histoplasmosis, aunque puede tardar varias semanas o ser negativo.

Las reacciones serológicas más conocidas son las de anticuerpos precipitantes o reacciones de precipitación. Utilizan antígenos celulares (somáticos) y metabólicos, según provengan de machacados de cultivos o de filtrado de los mismos. Una de las técnicas utilizadas es la doble difusión en agar, la cual se practica en cajas de Petri que contienen gelosa (agar); en un lado se deposita el suero del paciente y, en el otro, el antígeno; la reacción antígeno-anticuerpo se manifiesta por líneas opacas de precipitación (figura 17-10).

En la técnica de Ouchterlony, el suero por probar se coloca en un reservorio central, y los antígenos, de modo radiado y a la misma distancia (figura 5-12). En la técnica de gradiente, el suero se ubica en un surco central, y los antígenos, en depósitos laterales a diferente distancia (figuras 5-12 y 5-13).

Las técnicas de electrodifusión pueden ser la inmunoelectroforesis y la electrosinéresis. En la primera, se deposita en un portaobjetos una capa delgada de gelosa purificada en un amortiguador de Veronal; el suero problema se coloca en un surco central, y los antígenos, en dos perforaciones laterales; la separación electroforética de los antígenos se logra al colocar los electrodos en los extremos de la lámina, y la lectura se efectúa en 1 a 5 días (figura 5-12).

En la electrosinéresis, se combinan la electroforesis y la inmunoprecipitación entre los antígenos y los sueros que contienen los anticuerpos; las globulinas emigran al cátodo,



**Figura 5-12.** Técnicas de precipitación en inmunoelectroforesis. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris. Maloine, 1979.)

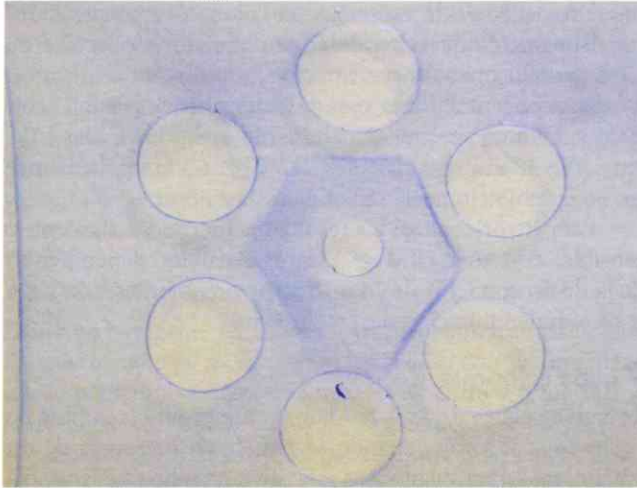


Figura 5-13. Reacción de precipitación positiva.

y los antígenos al ánodo. La lectura se hace en 2 a 4 h. Este método puede llegar a constituir un importante recurso diagnóstico y de valoración de tratamiento.

Otra reacción serológica es la de anticuerpos aglutinantes de partículas de látex o colodión sensibilizadas con los antígenos respectivos; se emplean en *Candida* y *Cryptococcus*.

Los anticuerpos fijadores de complemento en general causan títulos débiles; en algunas micosis, como las coccidioidomicosis, son muy útiles para establecer el pronóstico; los títulos altos indican pronóstico ominoso, y los bajos, buen pronóstico. Las pruebas de inmunofluorescencia indirecta se usan sobre todo en investigación; consisten en poner en contacto el suero del paciente y el antígeno en presencia de una sustancia fluorescente. Si hay anticuerpos específicos, presentarán fluorescencia al microscopio de luz ultravioleta; tal hecho permite cuantificar títulos más altos de anticuerpos que con fijación de complemento.

Las técnicas inmunoenzimáticas que se usan ampliamente en otras enfermedades, se utilizan en investigación o en laboratorios muy especializados. Pruebas como el enzoinmunoanálisis de absorción (ELISA), la electrotransferencia Western (*Western blot*), el radioinmunoanálisis (RIA), la electroforesis, la contrainmunolectroforesis, o las pruebas de inmunofluorescencia, se abordan de manera sucinta en los capítulos respectivos.

Hay anticuerpos monoclonales contra los componentes estructurales de los hongos patógenos más importantes (los que están disponibles en el comercio son “monoclonal-based latex particle agglutination” y ELISA para *Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus*), su introducción ha desarrollado la detección de anticuerpos circulantes en pacientes con inmunodeficiencia y son la base potencial para nuevas pruebas de detección.

### Pruebas de sensibilidad a fármacos

Es cada vez más necesaria la creación de estudios de sensibilidad para probar los antimicóticos en micosis sistémicas y

nosocomiales, dado el aumento del número de infecciones y la aparición de resistencia. Ante estos hechos la industria farmacéutica ha desarrollado nuevos antimicóticos con mayor potencia, menor toxicidad y mejores perfiles farmacológicos; esto ha creado la necesidad de desarrollar pruebas estandarizadas de sensibilidad *in vitro*, a fin de contar con guías en las decisiones terapéuticas.

Las principales dificultades a las que se enfrentan los métodos actuales son: las variaciones del pH, los diferentes tamaños del inóculo, el tipo de medio, tiempo y temperatura de incubación y, por supuesto, las grandes diferencias en pruebas para levaduras u hongos filamentosos. Debido a la falta de estandarización, los resultados son variables y la correlación entre los resultados *in vitro* e *in vivo* no es clara. Para medir esta sensibilidad, se han utilizado los siguientes métodos: tubos germinativos, consumo de metabolitos, citometría de flujo, métodos basados en agar y dilución de caldos de cultivo. La mayoría son poco prácticos. Las técnicas de agar son fáciles de practicar y de bajo costo, pero tienen gran variación de resultados.

Los métodos de dilución son los más ampliamente usados y en EUA el *National Committee for Laboratory Standards* (1995) (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) ya los estandarizó, pero están reservados para *Candida* y *Cryptococcus*; no hay métodos estandarizados para hongos filamentosos. La correlación entre los laboratorios que usan estos métodos es de 90% para anfotericina B, 75% para ketoconazol, 85% para 5-fluorocitosina y 88% para fluconazol, pero el método no es sensible para detectar resistencia a anfotericina B.

En casi todos los estudios publicados se encuentra disparidad entre la concentración inhibitoria mínima (CIM) *in vitro* y la eficacia *in vivo*, pero los métodos estandarizados han mejorado la correlación. Con la creación de pruebas *in vitro* de métodos de dilución de caldos de cultivo (macrodilución) y estandarización del inóculo por espectrofotometría, hoy es posible correlacionar la CIM del fármaco con el resultado clínico.

El fracaso de la terapéutica se debe a la resistencia, que ha sido estudiada fundamentalmente en *Candida*, y en particular a fluconazol. Se ha perfeccionado una técnica de dilución en CHROMagar-*Candida*<sup>®</sup> usando placas impregnadas de fluconazol para detectar mutantes resistentes e identificar las especies.

Estas pruebas son comparables a las realizadas con bacterias, sin embargo, pese a tal progreso, persiste la duda acerca de la utilidad como instrumento orientador en el momento de tomar decisiones terapéuticas. Al mismo tiempo cabe señalar que es poco útil conocer la capacidad de una CIM, si se carece de la capacidad para interpretar su significado clínico. La CIM es sólo un factor que participa junto con otros en la evaluación de la evolución clínica, y depende de tres factores: el medicamento, el huésped y el agente causal. Hay cuatro principios básicos en la interpretación de los resultados:

1. Una CIM no es una medición física o química.
2. En la evolución clínica, algunos factores del paciente tienen más importancia que las pruebas de sensibilidad.

3. La sensibilidad *in vitro* no siempre predice el éxito de una terapia específica.
4. La resistencia *in vitro* con frecuencia se correlaciona con fracaso en el tratamiento.

### Métodos de dilución en caldo para levaduras

El M27-A es un documento que especifica la implementación de los procedimientos de microdilución y de macrodilución en caldo para la determinación de sensibilidad en levaduras como *Candida* spp. y *Cryptococcus neoformans*. Después de pasar por las fases de propuesta (1992), tentativa (1995) y de ser aprobado (1997), este documento se renovó en 2002 (M27-A2), y proporcionó la definición de la lectura de CIM y los límites de control de calidad para los nuevos triazoles: voriconazol, ravuconazol y posaconazol.

Al utilizar los resultados obtenidos en trabajos anteriores se han encontrado los siguientes patrones generales: *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* por lo general son sensibles al fluconazol, mientras que las CIM de *C. glabrata* típicamente están entre las categorías de sensible dependiendo de la dosis, y resistente. Para el itraconazol, *C. glabrata* y *C. krusei* con frecuencia tienen CIM en la categoría de sensible dependiendo de la dosis, y resistentes, mientras que otras especies en general son sensibles. Regularmente, los triazoles, incluso la última generación (voriconazol y posaconazol), son menos activos contra cepas de *C. glabrata* que contra *C. albicans*. Por otro lado *C. krusei* es sensible, dependiendo de la dosis a itraconazol, y resistente a fluconazol.

La información disponible en la actualidad indica que los aislados de *Candida* spp. con una CIM  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ , quizá sean resistentes a anfotericina B; esto es poco común pero se ha descrito en *C. lusitanae*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. glabrata*.

Respecto al voriconazol se han obtenido los datos siguientes: sensibles con CIM  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$ ; sensible dependiendo de la dosis, con CIM de 2  $\mu\text{g/ml}$ , y resistentes con CIM  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ . En cuanto a las equinocandinas, éstas han mostrado ser eficaces *in vitro* e *in vivo*.

### Métodos de dilución en caldo para hongos filamentosos

Muchos parámetros utilizados se basaron en los estudios aplicados a levaduras y consignados en el documento M38-A (2002).

El método detalla la microdilución y macrodilución para hongos que causan micosis invasoras como *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Rhizopus* spp., *Pseudallescheria boydii* y *Sporothrix schenckii*. Sin embargo, no se ha logrado que los modelos en animales reproduzcan la infección humana, además de que la cinética de los fármacos es diferente en seres humanos y animales.

### Método de difusión en disco para levaduras

Se desarrollaron con el objeto de que las pruebas fueran menos laboriosas, más rápidas y más económicas. El documento en el que se consignan es el M44-A (2004). Contiene información sobre la preparación y concentración de los

inóculos, medio de cultivo, condiciones de incubación, requisitos de control de calidad, y definición de lectura de CIM para fluconazol y voriconazol.

Las concentraciones para fluconazol son: sensible, con CIM  $\geq 19$  mm; sensible dependiendo de la dosis, con CIM entre 15 y 18 mm, y resistentes, con CIM  $\leq 14$  mm de diámetro en la inhibición del crecimiento.

Para el voriconazol los resultados fueron los siguientes: sensible, con una CIM  $\geq 17$  mm; sensibles dependiendo de la dosis, con CIM de 14 a 16 mm, y resistentes, con CIM  $\leq 13$  mm de inhibición del crecimiento.

### Prueba colorimétrica

Se basa en el uso de azul de Alamar para producir cambio de color de azul a rojo, cuando se reduce en presencia de un crecimiento microbiano. Las sales de tetrazolio pueden cambiar de color cuando se reducen, y para detectarlo se usa el espectrofotómetro.

La técnica de Heatley consiste en tomar una suspensión homogénea que contenga 2 millones de esporas, levaduras o fragmentos de filamentos por milímetro, y distribuirla uniformemente en una caja de Petri que contenga medio de Sabouraud. Se colocan en la superficie pequeños discos de papel filtro previamente impregnados durante 30 a 60 min con el medicamento por estudiar, y secados a 37 °C. Cuando se desarrolla el hongo, se miden las zonas de inhibición alrededor de los discos.

Las pruebas de contacto reproducen muy de cerca la actividad antifúngica *in vivo*. Se colocan fragmentos o pequeñas gotas de material anatomopatológico en una lamina que tenga concavidades; se cubre el material con la solución antimicótica, y se mantiene el contacto 1 a 10 min. Se enjuaga dos veces con agua destilada y los fragmentos se siembran en medio de Sabouraud. El control se lleva a cabo con especímenes no procesados de esta manera. Se incuban durante el tiempo necesario para el crecimiento del hongo por estudiar. Una variante es colocar en los tubos con los medios de cultivo la sustancia antimicótica a diferentes concentraciones.

La prueba E (E test Biodisk®) se ha usado con bacterias, es una banda impregnada con un gradiente definido del agente antimicrobiano por probar. Las bandas se ubican en el agar sembrado con el hongo por determinar. Si se presenta zona de inhibición, se lee en la escala impresa en la cinta lo que corresponde a la concentración del fármaco. Hay dificultades para medir derivados azólicos. Tal prueba quizá sea prometedora en la valoración de la CIM cuantitativa, es similar a las pruebas de disco-difusión y está disponible en el comercio.

Se preparan 4 a 5 tubos con 9 ml de agua estéril. Para el primer tubo se calcula 1 g o 1 ml de sustrato, por ejemplo, suelo. Se homogeneiza y se pasa 1 ml al segundo tubo, y así sucesivamente; de los dos últimos tubos se toma 1 ml y se vierte en cajas de Petri estériles, en éstas se vacían 20 ml de agar-papa-dextrosa fundido y enfriado a 45 °C. En otras dos, se pone rosa de Bengala en las mismas condiciones y se homogeneiza por rotación sobre la mesa.



Para sustratos poco contaminados, se cortan en una caja de Petri fragmentos pequeños del material problema y se distribuyen sobre la superficie de otra caja con agar-papa-dextrosa igual que la anterior, se deja solidificar y se incuba a 28 °C. Para hongos del medio ambiente, se colocan cajas de Petri con agar-papa-dextrosa y rosa de Bengala, se destapan y exponen al ambiente durante 5 a 10 min, se cubren y se observan a diario.

### Aislamiento del hongo

El hongo patógeno debe aislarse de otros microorganismos. Para las levaduras, se pueden agregar dos gotas de una mezcla de penicilina-estreptomina (5 000 U/ml y 5 mg/ml) o emplear medios que contengan cloranfenicol (500 mg/L).

En hongos filamentosos, deben eliminarse las bacterias saprofitas al colocar la muestra antes de sembrarla en líquido de Raulin, pues tiene pH ácido e inhibe bacterias; también es posible ubicar la muestra en una solución con antibióticos antibacterianos (penicilina-estreptomina-cloranfenicol) o situar dos tubos de la mezcla de antibióticos en el medio de cultivo, pues éstos se difunden bien; para muchos es más sencillo utilizar medios con antibióticos termoestables (cloranfenicol).

Es más difícil eliminar hongos saprofitos de los cultivos; para lograrlo, es factible incubar a 30 a 37 °C (los hongos saprofitos banales se desarrollan con mayor lentitud a estas temperaturas); utilizar medios especiales para agentes patógenos, ya sea con sangre o vitaminas, o simplemente emplear medios con cicloheximida (Actidione).

### Técnicas de aislamiento para líquidos, sólidos y ambiente

Se usa una técnica de dilución y vaciado en placa para sustratos líquidos, o sólidos muy contaminados.

### Identificación de los hongos

Al obtener el cultivo de un hongo se deben estudiar sus características macroscópicas, microscópicas y fisiológicas para definir el género y la especie.

Las características varían con el medio de cultivo, la naturaleza de los azúcares, la pureza de la peptona, el pH, el grado de humedad y la temperatura. Por eso es preferible utilizar siempre medio glucosado de Sabouraud para estudiar y comparar características estándar en las mismas condiciones de humedad y temperatura, evitando contaminaciones.

### Morfología macroscópica

Se deben estudiar las siguientes características:

- Forma y tamaño.
- Color en la superficie o en el reverso.
- Difusión del pigmento.
- Coloración: blanca, rosada, gris, anaranjada, verde, rojiza, negra.
- Textura: yesosa, glabra, terrosa, granulosa, vellosa, lanosa, cérea, cremosa.

- Superficie: elevada o plana, levantamiento central.
- Aspecto: plegado, radiado, cerebriforme, crateriforme.
- Consistencia: dura, suave, firme, membranosa.
- Rapidez de crecimiento: por ejemplo, las levaduras y los agentes oportunistas crecen en 24 a 48 h, y los dermatofitos en 5 a 10 días.

### Morfología microscópica

Pueden utilizarse los métodos que siguen:

- *Análisis a través del tubo.* Se utiliza la lupa del microscopio y se observa el borde de crecimiento. Es un método poco preciso pero rápido.
- *Análisis de un fragmento del cultivo.* Consiste en tomar un fragmento de la colonia, dilacerarlo y observarlo con azul de lactofenol. Es el método habitual, pero puede destruir los aparatos esporíferos y dificultar la identificación.
- *Método de la cinta adhesiva transparente* (Rush-Munro). Es una variante de la técnica anterior y permite observar las estructuras fúngicas casi sin alteración. Se recorta un pequeño cuadrado de cinta y se adhiere a la parte terminal del asa de platino, se aplica después la parte adhesiva sobre la colonia y luego se coloca sobre un portaobjetos con una gota de colorante y se retira el asa, se añade otra gota de colorante, se pone un cubreobjetos y se observa al microscopio.
- *Cultivo en lámina o microcultivo.* Es el más preciso y permite observar las estructuras fúngicas *in situ*. Consiste en obtener un cultivo sobre un portaobjetos y observar el hongo sin deterioro de su morfología (figura 5-7).

En el estudio de los órganos fúngicos se deben estudiar:

- Talo: filamentos o levaduras; grosor; bifurcaciones; presencia o ausencia de tabiques (micelio tabicado o cenocítico); color.
- Esporas asexuadas y aparato conidiógeno.
- Esporas sexuadas y estructuras donde se forman.
- Cualquier formación anexa (ornamentaciones) (figura 3-6).

Este estudio puede facilitarse utilizando contraste de fase.

### Preservación y conservación de cultivos

Los laboratorios de enseñanza e investigación deben preservar una colección (*stock*) para disponer en el futuro de colonias típicas y atípicas de los hongos patógenos, así como de los agentes oportunistas. El objetivo de conservarlos es preservar su viabilidad, sin degeneración, variación ni mutación.

Se pueden mantener en agar, transfiriendo periódicamente a medios frescos inclinados. Para hongos filamentosos, es posible utilizar medio de Sabouraud simple, agar-papa, extracto de malta, harina de maíz (*corn meal*), y para levaduras, de preferencia medio de Sabouraud y extracto de malta; en caso de la fase levaduriforme de hongos dimorfos, se puede usar infusión de cerebro-corazón.

El método de agua destilada sirve para preservar más de un año, y hasta en 10 años se obtienen esporas fértiles, prácticamente sin cambios morfológicos ni fisiológicos. En un pequeño frasco de cristal con tapón de rosca y revestimiento de caucho, se añaden 2 a 4 ml de agua destilada, se esterilizan en autoclave y aquí se transfiere una parte de la colonia sin exceso de agar; se enrosca firmemente y se coloca un trozo de *parafilm* alrededor de la tapa; se pueden conservar a temperatura ambiente y en la oscuridad. Es cómodo, sencillo y económico.

La colonia se puede congelar en refrigeradores a menos de 70 °C en agar o glicerol, se mantiene por más de un año; si se obtiene un inóculo, se debe regresar de inmediato al congelamiento. Congelado en nitrógeno líquido, se conserva hasta cinco años. Para el sellado con aceite, se cubre la cepa con aceite mineral estéril (2 h a 120 °C); esta técnica es simple, económica y se prefiere para zigomicetos. Tal vez la técnica más conveniente es la de liofilización, pues permite conservar hongos hasta por 30 y 40 años. Como los tubos permanecen sellados, se elimina la posibilidad de contaminación.

## Técnicas de microscopia alternativas

### Contraste de fase

Se inserta un disco de cristal o placa de fase en la lente del objetivo para retirar los rayos luminosos que difractan a través de las estructuras fúngicas, resaltándolas con brillo de fase. Es muy útil para visualizar las estructuras de reproducción con mejor definición y para microfotografías elegantes.

### Campo oscuro

Se invierte el sistema óptico y se observa una imagen brillante contra un fondo oscuro, lo cual permite precisar las características de las paredes celulares.

### Microscopia electrónica

Se usa en investigación morfológica y fisiológica. No es muy útil en el diagnóstico.

### Microscopia confocal

Es altamente discriminadora y facilita la exploración del tejido vivo. La luz reflejada se utiliza para penetrar en la uña a diferentes profundidades. La detección de estructuras fúngicas depende de la penetración de la luz y la refractariedad de las estructuras observadas. Sin embargo, esta técnica es costosa y tiene capacidad limitada para distinguir entre hifas de dermatofitos de otras estructuras fúngicas o de pseudohifas de *Candida* sp.

## Biología molecular en micología médica

Como la mayoría de los hongos patógenos son deuteromicetos y presentan características ambientales cambiantes, el uso de técnicas moleculares permite estudiar cualidades estables e inmodificables por el ambiente, como el ácido desoxirribonucleico (DNA) del gen y los ácidos ribonucleicos (RNA) (véase cap. 4).

La última década ha atestiguado grandes avances en los métodos moleculares para la identificación rápida y sensible de diversos géneros y especies de hongos.

La mejor característica para discriminar individuos, cepas, especies, géneros y familias ha sido el conocimiento de la secuencia de nucleótidos de moléculas de DNA, lo cual ha llevado al conocimiento del genoma y a la consolidación de la ciencia genómica. Esta última ha sustentado su evolución en el desarrollo de distintas técnicas moleculares, de las cuales se han derivado distintas aplicaciones prácticas donde se puede distinguir un aislado fúngico de otro. Sin embargo, aunque estas técnicas se han perfeccionado en un tiempo relativamente corto y, en ocasiones resultan fundamentales en el diagnóstico, aún es cuestionable que en la rutina diaria puedan suplir los métodos clásicos de identificación. Por otra parte, hay que tener cautela con su uso, pues la simple amplificación del DNA en enfermedades por levaduras, como pitiriasis versicolor, no necesariamente es diagnóstica de infección; en cambio, en onicomicosis con cultivos negativos, el procedimiento podría indicar si se trata de un dermatofito o de un moho oportunista, como *Fusarium*.

Las técnicas genéticas utilizadas en la identificación de especies y géneros de hongos comprenden: la hibridación, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) (véase más adelante), la PCR cuantitativa o bien en tiempo real (qPCR o Q-PCR, del inglés *quantitative polymerase chain reaction*) (véase más adelante), el polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*) del DNA mitocondrial (mtDNA, del inglés *mitochondrial DNA*) (véase más adelante), el análisis del RFLP de regiones amplificadas por PCR (PCR-RFLP), el análisis del polimorfismo en la conformación de las cadenas sencillas de DNA (SSCP, del inglés *single strand conformation polymorphism*) amplificado por PCR (PCR-SSCP), o el análisis del polimorfismo del DNA amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD, del inglés *random amplified polymorphic DNA*), microarreglos de DNA o chips de DNA (*DNA microarrays*) (véase más adelante). También en combinación con otros métodos, como la electroforesis en geles de agarosa y la transferencia de DNA a membranas (*Southern blot*) o la de RNA (*Northern blot*). Se han creado herramientas de gran utilidad tanto para estudios genéticos y filogenéticos, como para estudios epidemiológicos y diagnósticos de los hongos patógenos involucrados en las infecciones micóticas.

Recientemente se han aplicado técnicas de biología molecular como herramientas diagnósticas para la identificación de especies de dermatofitos, como la PCR en tiempo real, o una combinación de PCR con secuenciación de RFLP, la cual puede realizarse a partir de muestras de biopsia o de muestras de queratina obtenidas por raspado, cuando las lesiones son muy sugestivas pero la microscopia directa y el cultivo resultan negativos; cabe señalar que se ha encontrado un alto índice de resultados negativos falsos con los métodos clásicos de identificación.

### Hibridación

Se utilizan moléculas de DNA o RNA sintético como “sondas” en diferentes técnicas de identificación molecular para detectar, mediante hibridación del ácido nucleico, las secuen-

cias específicas de DNA o RNA. El procedimiento general es marcar el ácido nucleico sonda con marcadores radiactivos o quimioluminiscencia y dejar que la sonda de cadena sencilla hibride con ácido nucleico monocatenario derivado del DNA donador. Por apareamiento específico de bases complementarias, dos polinucleótidos de cadena sencilla sólo se hibridarán si son totalmente complementarios.

### Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

El gran éxito obtenido a mediados de la década de 1980-1989 por Kary Mullis consistió en lograr sintetizar *in vitro* un gran número de copias de fragmentos específicos de DNA, basándose en un principio muy sencillo: la utilización de mecanismos similares a los usados por la propia célula en la replicación del DNA durante la división celular. La PCR consiste en la repetición cíclica de tres etapas: 1) desnaturalización del DNA presente en la muestra para separar las dos cadenas, mediante la aplicación de temperaturas mayores de 90 °C; 2) unión específica de los cebadores o iniciadores (*primers*) (oligonucleótidos sintéticos) a las cadenas sencillas mediante complementariedad de bases. La temperatura a la que se realiza esta unión (*T<sub>a</sub>*, del inglés *annealing temperature*) es muy importante para controlar la especificidad de la reacción. La *T<sub>a</sub>* depende de la composición de bases y del tamaño de los cebadores que se unen cada uno a una cadena diferente, delimitando la secuencia de nucleótidos que se pretende amplificar. La selección de dichos cebadores constituye uno de los puntos más cruciales de la prueba de PCR, y 3) extensión de la cadena de DNA por copiar a partir de los cebadores, utilizando los nucleótidos presentes en la solución. Dicha extensión la lleva a cabo la enzima DNA polimerasa, que inicia su actividad tras reconocer la unión de los cebadores a las cadenas de la muestra.

La polimerasa utilizada inicialmente, procedente de *Escherichia coli*, se desnaturalizaba cuando se sometía a temperaturas mayores de 90 °C durante la primera etapa de cada ciclo y, por tanto, había que reponerla al inicio de cada fase de extensión. Hoy se utilizan enzimas termoestables, como la polimerasa de Taq, procedente del microorganismo termófilo *Thermus aquaticus* (*Thermophilus aquaticus*). La cantidad de copias de la secuencia de DNA delimitado por los cebadores se incrementa de modo exponencial, debido a que las nuevas copias también sirven como modelos en los subsiguientes ciclos. Empero, la técnica de PCR tiene una limitación: es necesario conocer parte de la secuencia que se quiere amplificar, al menos aquellas zonas en las que se unirán los cebadores.

Una vez que se obtiene el producto amplificado, se pueden poner en práctica diferentes métodos como la digestión con enzimas de restricción para poder identificar especies fúngicas y sus subtipos. Esto puede utilizarse para la diferenciación de dermatofitos, levaduras y otros hongos por medio de cebadores especiales, dado que permiten distinguir un aislado de otro.

La PCR se ha usado en *Candida albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, *Aspergillus* spp., *Hortaea werneckii*, *B. dermatitidis*, *C. immitis* o *C. posadasii*, *C. neoformans*, *H. capsu-*

*latum*, *P. brasiliensis*, y *Malassezia* spp. Algunas se encuentran disponibles en el comercio (Accuprobe<sup>®</sup>, Gen-probe<sup>®</sup>) y para su implementación se requieren porciones muy pequeñas de la colonia (1 a 2 mm<sup>2</sup>) y el uso de un luminómetro. Este método es útil en la identificación de hongos patógenos, pero tiene limitaciones en la identificación de hongos patógenos tisulares.

### Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o cuantitativa

Surgió para resolver el problema de la cuantificación de la PCR. En la qPCR los procesos de amplificación y detección se generan de manera simultánea en el mismo contenedor cerrado, sin la necesidad de ninguna acción posterior. Por otra parte, la detección por fluorescencia se puede cuantificar durante la amplificación del DNA sintetizado en cada momento, ya que la emisión de fluorescencia es proporcional a la cantidad de DNA que se forma. En general para que esta técnica sea válida se requiere realizar en paralelo una curva patrón en las mismas condiciones para conocer la cantidad total de DNA que se está amplificando. Esto permite conocer en todo momento la cinética de la reacción de amplificación. Debido a la alta sensibilidad de la técnica, uno de los puntos más importantes en el momento de realizar una PCR en tiempo real, es la calidad del material de partida (muestra). La clave en la PCR cuantitativa es la posibilidad de detectar en tiempo real la amplificación del genoma de interés.

La PCR en tiempo real se está empleando cada vez más en el diagnóstico de las micosis de importancia médica y alimentaria. Un ejemplo es la existencia en el mercado del Quantification Kit for *Aspergillus* (18S) Genomes (PrimerDesign<sup>®</sup>), diseñado para la cuantificación *in vitro* de todas las especies de *Aspergillus* y para especies de *Candida* como *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.

La PCR cuantitativa o en tiempo real, junto con los microarreglos de DNA, es la metodología más moderna para el estudio de las especies genéticas.

### Microarreglos de ácido desoxirribonucleico

Es un conjunto ordenado de genes en una pequeña superficie (10 000 muestras por centímetro cuadrado). Los microarreglos de DNA son una nueva herramienta de la biología molecular y las ciencias genómicas. Posiblemente es una de las aplicaciones de mayor importancia para la información obtenida de la secuenciación sistemática de los genomas completos.

Antes de los microarreglos de DNA, la mayoría de los investigadores interesados en observar cambios en los niveles de expresión de los genes, tenían que estudiarlos uno por uno. En la actualidad es posible identificar todos los genes de un organismo determinado en un solo experimento.

Los microarreglos de DNA se han empleado debido al incremento de infecciones fúngicas invasivas, y a la necesidad de perfeccionar las herramientas diagnósticas. Entre los hongos patógenos probados figuran: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *Candida albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *Fusarium oxysporum*, *F.*

*solani*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus microsporus*, *Scedosporium prolificans* y *Trichosporon asahii*, los cuales se han detectado a partir de muestras de sangre, lavados broncoalveolares y tejidos de pacientes de alto riesgo.

### Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción

Esta técnica, conocida como RFLP, permite diferenciar distintos microorganismos mediante el análisis de patrones de bandas, derivados de la digestión de su respectivo DNA. Estos patrones, conocidos como perfiles de restricción del DNA, se originan debido a la actividad de las enzimas de restricción (endonucleasas). Las endonucleasas de restricción se denominan con 3 o 4 letras que proceden del nombre de la bacteria en la que se han aislado (p. ej., la enzima *Eco* procede de *E. coli*) y se le añade además un número romano (*Eco*RI, *Eco*RII, *Eco*47III), debido a que se pueden encontrar varias enzimas de restricción diferentes, que reconocen distintas secuencias nucleotídicas específicas.

Los fragmentos se pueden separar por medio de electroforesis en gel de agarosa, con lo cual se obtienen perfiles de restricción característicos. Los perfiles dependerán de la enzima de restricción usada, así como del DNA empleado (DNA nuclear [nDNA] o mtDNA), aunque el más utilizado es el mtDNA. La comparación entre los perfiles permitirá diferenciar varias especies entre sí o incluso en poblaciones dentro de una misma especie.

El empleo de enzimas de restricción ha logrado la identificación de especies fúngicas y sus subtipos. Puede utilizarse para la diferenciación de dermatofitos, levaduras y otros hongos por medio de cebadores amplificadores especiales, que permiten distinguir un aislado de otro.

El RFLP se ha aplicado en hongos dematiáceos, con base en estas secuencias, se determinó que el agente patógeno asexual *S. schenckii* se liga filogenéticamente con el género sexuado *Ophiostoma*; también se han investigado desde el punto de vista filogenético especies de *Candida* y *Blastomyces*. Hay también fragmentos mitocondriales de DNA que contienen genes de transferencia en *T. mentagrophytes* y *A. nidulans*.

### Análisis del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de regiones amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa

Esta técnica, conocida como PCR-RFLP, consiste en el uso combinado de la técnica de RFLP, explicada anteriormente, y la técnica de PCR. De esta manera, se amplifican fragmentos de DNA específicos mediante PCR, y posteriormente se tratan con enzimas de restricción, que los cortan en trozos más pequeños. Diferencias en la secuencia nucleotídica entre las especies estudiadas darán lugar a fragmentos de diferentes tamaños que se analizarán por medio de electroforesis.

La interpretación de los perfiles de DNA obtenidos tras la electroforesis es más sencilla, puesto que hay un menor número de bandas, y una pequeña cantidad de DNA es suficiente para llevar a cabo el análisis, dado que se obtiene gran número de copias tras su amplificación por PCR.

### Análisis del polimorfismo en la conformación de las cadenas sencillas de ácido desoxirribonucleico de regiones amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa

Esta técnica (PCR-SSCP) se basa en la relación entre la movilidad electroforética de un filamento de DNA monocatenario (mcDNA) y su conformación, que en definitiva es reflejo de su secuencia nucleotídica. En esta técnica, el DNA bicatenario (bcDNA) se desnaturaliza hacia mcDNA y posteriormente se separan dos filamentos mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, en condiciones no desnaturalizantes. Cualquier diferencia en la secuencia del DNA dará lugar a un cambio de movilidad de las moléculas de mcDNA, que se visualizará al final del proceso.

### Análisis del polimorfismo del ácido desoxirribonucleico amplificado con cebadores arbitrarios

Se conoce como técnica de RAPD, denominada también por otros autores AP-PCR (del inglés *arbitrarily primed PCR*) o DAF (del inglés *DNA amplification fingerprinting*). Se basa en la amplificación simultánea de múltiples fragmentos de DNA nuclear por medio de PCR, utilizando para ello un único cebador, normalmente de 9 a 15 bases, cuya secuencia se elige al azar. Las temperaturas de unión ( $T_a$ ) usadas (35 a 39 °C) son mucho más bajas en comparación con la PCR tradicional, lo cual favorece la poca especificidad de la amplificación.

El número y el tamaño de los fragmentos amplificados a partir de un determinado DNA mediante RAPD, se conservan constantes siempre que se utilice el mismo cebador y se haga el estudio en las mismas circunstancias. De este modo, los perfiles obtenidos mediante RAPD hacen posible la diferenciación del DNA en el ámbito de especie, o incluso de individuo.

### Técnicas de electrotransferencia (blotting) Southern y Northern

En la electrotransferencia *Southern* se analiza el DNA total de un organismo y no sólo el DNA mitocondrial. En la electrotransferencia *Northern* se transfiere RNA a membranas de nitrocelulosa, y se ha empleado en la evaluación de la expresión de ciertas enzimas específicas producidas por los hongos. El DNA o el RNA se corta con una o varias enzimas de restricción y se separa en fragmentos por electroforesis en gel de agarosa; luego de ser desnaturalizado se transfiere a una membrana de nailon o nitrocelulosa, y se añade la sonda, una secuencia donada o un oligonucleótido marcado para hibridar el fragmento complementario del DNA o RNA fijado (p. ej., se observa en autorradiografía, quimioluminiscencia o reacción enzimática). Ambas técnicas se han empleado en *C. albicans* y *A. fumigatus*, entre otros.

### Análisis electroforético del cariotipo

Es el patrón de bandas visualizado en un gel, donde cada banda es la expresión de las moléculas de DNA cromosómico que han sido separadas por electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE, del inglés *pulsed field gel electrophoresis*). Ha demostrado su utilidad en estudios epidemiológicos de *Candida*, *C. neoformans* y *Malassezia*; también se ha estudiado *Coccidioides* sp. y se ha usado un método más reciente como RNA total de transferencia (tRNA, del inglés *total transfer RNA*) que muestra patrones similares al cariotipo electroforético.

### Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción y cariotipificación electroforética

Éstos constituyen dos procedimientos que miden diferencias genotípicas, partiendo de que dos organismos idénticos tienen la misma secuencia de DNA. El DNA ribosomal y el mitocondrial se digieren con una única enzima de restricción, como *EcoRI*, con lo cual se revelan fragmentos en forma de banda sobre un gel electroforético coloreado.

Las aplicaciones directas de las técnicas de biología molecular se pueden observar en los siguientes ejemplos:

1. Se han desarrollado sondas de DNA para *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Saccharomyces* spp., *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Candida glabrata* y *Saccharomyces cerevisiae*.
2. La técnica de PCR se ha perfeccionado en *Candida*, *Pneumocystis jiroveci*, especies de *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Pseudallescheria*, *Scedosporium*, *Cryptococcus neoformans* variedades *neoformans* y *gattii*, así como sus cuatro serotipos, especies de *Mucor*, *S. schenckii*, *Aspergillus niger* y *A. flavus*.
3. La técnica de RFLP se ha establecido para el género *Fonsecaea* y para las especies de *Candida* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei* y *C. glabrata*), y *Sporothrix schenckii*.
4. La técnica de RAPD está descrita en los géneros *Candida* y *Malassezia* en sus diferentes especies, y se ha descrito en varios hongos, entre ellos *Aspergillus fumigatus*.

Los análisis mitocondriales del DNA se han aplicado ampliamente a los hongos dematiáceos. *Exophiala jeanselmei* tiene heterogeneidad genética y se han encontrado 15 tipos de mtDNA, muy similares desde el punto de vista morfológico pero muy distantes relacionados. *W. dermatitidis* se considera una especie homogénea en el aspecto genético.

*Exophiala spinifera* tiene 10 tipos de mtDNA, un aislado en Japón fue tipo 5, y los aislados en China y América han sido 3, 5 y 6. *Phialophora verrucosa* se ha dividido en 10 tipos de mtDNA, y *P. americana* en dos tipos; ambas especies son coespecíficas.

*Fonsecaea pedrosoi*, con base en su RFLP, se ha dividido en seis tipos de mtDNA muy cercanamente relacionados.

Con base en la filogenia, hay dos líneas: una que incluye los tipos 1 a 4 que aparecen en África, América y Asia, y otra que incluye 5 y 6 que sólo se encuentran en Sudamérica. *Cladosporium* (*Cladophialophora*) *carrionii*, con base en su RFLP, se divide en cuatro tipos de mtDNA muy relacionados; el tipo 1 se aísla en Asia, Sudamérica y África, y el tipo 2, en Australia y Madagascar. Es probable que este hongo se originara en África, antes del paso a los otros continentes y se desarrollara en esas áreas, pero sólo ha predominado en zonas áridas y no en regiones desfavorables; su origen en Sudamérica es poco probable.

*Hortaea werneckii* se divide, según su mtDNA-RFLP, en nueve tipos vinculados que no se correlacionan con sus orígenes geográficos, posiblemente por su dispersión aérea o acuática. Las especies aisladas en Sudamérica tienen divergencia genética mayor que en Norteamérica y Asia.

En la actualidad, la proteómica se considera el siguiente paso en el estudio de un sistema biológico, luego de la genómica. Mientras que el genoma de un organismo es más o menos constante, el proteoma difiere de una célula a otra y de un momento a otro, debido a que en los distintos tipos de células se expresan genes distintos, lo que implica que se debe determinar el conjunto básico de proteínas producido en una célula, lo cual permitirá una diferenciación más específica entre los especímenes.

### Riesgo biológico

Es el peligro potencial de contaminación para el trabajador, el laboratorio o el medio ambiente, al manipular microorganismos en cultivos, productos sanguíneos, tejidos, secreciones u otro tipo de material biológico.

Las vías más frecuentes de exposición son los accidentes con objetos punzocortantes, las picaduras y las mordeduras de animales, la inhalación de aerosoles, la ingestión accidental y el contacto de mucosas con material infectado.

De acuerdo con sus características, los agentes biológicos se agrupan en cinco niveles de riesgo biológico:

1. Riesgo de infección mínima. No hay enfermedad causada por ellos: hongos de clase superior.
2. Riesgo moderado para el trabajador. Se produce por autoinoculación, ingestión, exposición de mucosas, o inmunosupresión: actinomicetos, *Blastomyces dermatitidis*, *C. neoformans*, *P. brasiliensis* y *S. schenckii*.
3. Agentes que plantean riesgo alto para el trabajador y producen enfermedad grave o en potencia mortal, con riesgo de propagación a la comunidad; por lo general existen profilaxis y tratamiento eficaces en caso de que esto ocurra. *C. immitis*, *H. capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii*.
4. Agentes que plantean riesgo alto de infección tanto para el trabajador como para la comunidad. Se transmiten por vía aérea y por lo general no se dispone de profilaxis o de tratamiento: ningún hongo.
5. Agentes con riesgo mayor para el medio ambiente que para el ser humano. En muchos países las leyes fitozoosanitarias prohíben su entrada.

Debido a la gran amplitud del mundo biológico, hoy en día se desarrolla un megaproyecto para el establecimiento de un código único de nomenclatura biológica denominado BioCode: <http://www.rom.on.ca/biodiversity/biocode/intro.html>

### Medidas de seguridad

En un laboratorio de micología, se debe actuar con responsabilidad y observar las más elementales normas de seguridad para evitar accidentes de trabajo. Se recomienda campana de flujo laminar para realizar cultivos. Por carencias de este tipo de equipo se utiliza de ordinario una mesa de trabajo, se desinfecta el área antes y después de las siembras, y se colocan uno o dos mecheros. Es necesario evitar corrientes de aire y

plantas naturales; no se debe fumar, comer ni beber, y ha de impedirse la presencia de extraños en el laboratorio.

Al igual que en cualquier laboratorio de productos biológicos, hay hongos patógenos que deben manipularse con cuidado, entre los cuales figuran: *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffeii*. Todos estos hongos deberían manejarse en campanas de seguridad biológica con aire filtrado e incinerador.

El material que se desecha se debe esterilizar en autoclave antes de su incineración. Si hay rotura accidental de tubos, ha de esterilizarse la zona con fenol al 5%, colocando previamente toallas humedecidas sobre el área; se requiere vigilancia periódica de personas expuestas a estos accidentes.

## Bibliografía

- ◆ Abiega CD, Arenas R. *El laboratorio de Micología*. Requisitos indispensables para el diagnóstico de micosis. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 1998;1(1):36-40.
- ◆ Aditya K, Gupta A, Ricci MJ. *Diagnosing Onychomycosis*. *Dermatol Clin* 2006;24:365-369.
- ◆ Attili D, de Hoog GS, Pizzirani KA. *RDNA-RFLP and ITS1 sequencing of species of the genus Fonsecaea, agents of Chromoblastomycosis*. *Medical Mycology* 1998;36(4):213-7.
- ◆ Barbee HL, Taylor JW. *18S ribosomal DNA gene sequence characters place the human pathogen Sporothrix schenckii in the genus Ophiostorna*. *Exp Mycol* 1992;16:87-91
- ◆ Boekhout T, Kamp M, Guého E. *Molecular typing of Malassezia species with PFGE and RAPD*. *Medical Mycology* 1998;36(6):429-32.
- ◆ Carrillo-Muñoz JA. *Medios de cultivo en micología médica y veterinaria*. Cuadernos de Microbiología 1995;3:2-3.
- ◆ Castillo-Daudí V, Castillo-Daudí M. *Técnicas de diagnóstico en micología cutánea*. *Piel* 1988;3:44-9.
- ◆ Chang A, Wharton J, Tam S, Kovich O, Kamino H. *A modified approach to the histologic diagnosis of onychomycosis*. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:849-53.
- ◆ Clayton YM. *Superficial fungal infections*. En: Harper J, Oranje A, Prose N, eds. *Textbook of pediatric dermatology*. Londres. Blackwell Science 2000:447-472.
- ◆ Crespo-Erchiga V. *Dermatomycosis*. Diagnóstico de laboratorio. Málaga. International Marketing and Communications 1995.
- ◆ Durant JF, Fonteyne PA, Richez P, Marot L, Belkhir L, Tennstedt D, Gala JL. *Real-time PCR sequencing for detection and identification of Trichophyton rubrum as cause of culture negative of chronic granulomatous dermatophytosis*. *Med Mycol* 2008;16:1-7.
- ◆ Evans GGV, Gentles JC. *Essentials of medical mycology*. London. Churchill-Livingstone 1985.
- ◆ Faegermann J, Baran A. *Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis*. *Br J Dermatol* 2003;149(Supl.65):1-4.
- ◆ Finch J, Warshaw E. *Toenail onychomycosis: current and future treatment options*. *Dermatol Therapy* 2007;20:31-46.
- ◆ González G. *Pruebas de sensibilidad antifúngica*. En Bonifaz A. *Micología médica básica*. México. 3a ed. McGraw-Hill 2009:487-93.
- ◆ Graybill JR, Revanker SG, Patterson TF. *Antifungal agents and antifungal susceptibility testing*. In: Ajello L, Hay R (ed). *Medical Mycology*. Collier L, Balows A, Sussman M (ed). Topley & Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*. 9th ed. London. Arnold 1998;4:164-73.
- ◆ Gupta AK, Zaman M, Singh J. *Diagnosis of Trychophyton rubrum from onychomycotic nail samples usin polymerase chain reaction and calcofluor white microscopy*. *J Am Podiatr Med Assoc* 2008;98:224-228.
- ◆ Hoog de GS, Guarro J. *Atlas of Clinical Fungi*. The Netherlands Spain: Centralbureau voor schimmelcultures/Universitat Rovira I Virgili 1995:1-16,79-86.
- ◆ Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, Matsumoto T, Padhye AA, Mendoza M, Negroni R. *Mitochondrial DNA analysis of Sporothrix schenckii in North and South America*. *Mycopathologia* 1998;142(3):115-8.
- ◆ Kawasaki M, Aoki M, Ishizaki H, et al. *Phylogenetic relationships of some Microsporum and Arthroderma species inferred from mitochondrial DNA analysis*. *Mycopathologia* 1995;120:11-21.
- ◆ Kawasaki M, Ishizaki H, et al. *Molecular epidemiology of Cladosporium carrionii*. *Mycopathologia* 1993;124:142-52.
- ◆ Li XF, Yong S, Chen W, Chen H, LV G, Liu LV. *A new medium for diagnosis of dermatophyte infection*. *Eur J Dermatol* 2009;19(1):34-37.
- ◆ Mahoney JM, Bennet J, Olsen B. *The diagnosis of onychomycosis*. *Dermatol. Clin* 2003;21:463-467.
- ◆ Maleszka R, Adansski Z. *Clinical and diagnostic aspects of dermatophyte onychomycosis*. *Mycoses* 1998;41:67-72.
- ◆ Modalités de diagnostic et prise en charge. *Ann Dermatol Vene-reol* 2007;134:7-16.
- ◆ Novales J. *Histopatología de las micosis profundas*. *Dermatología Rev Mex* 1983;27(2-3):128-55.
- ◆ Perca S, Patterson TF. *The role of antifungal susceptibility testing in the management of patients with invasive mycoses*. *Rev Ibero-am Micol* 1999;16:180-6.

- ◆ Pierard GE, Quatresooz P, Arrese JE. *Spotlight on Nail Histomycology*. *Dermatol Clin* 2006;24:371-374.
- ◆ Salas-Téllez E, Arenas R. *Biología molecular en micología médica*. *Dermatología Venez* 2001;39(1):7-10.
- ◆ Savin C, Huck S, Rolland C, Benderdouche M, Faure O, Noacco G, Menotti J, Candolfi E, Pelloux H, Grillot R, Coupe S, Derouin F. *Multicenter evaluation of a commercial PCR-Enzyme-Linked immunosorbent assay diagnostic kit (Onychodiag) for diagnosis of Dermatophytic onychomycosis*. *J Clin Microbiol* 2007;45:1205-1210.
- ◆ Segretain G, Drouhet E, Mariat F. *Diagnostic de Laboratoire en Mycologie Médicale*. París. Maloine 1979;7-46,127-38.
- ◆ Torres E, Arenas R, Atoche C. *Infecciones causadas por el género Malassezia*. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008;36:265-284.
- ◆ Torres-Guerrero E, Landgrave I, Fernández R, Arenas R. *Métodos diagnósticos en onicomycosis: Del KOH a la biología molecular*. *Dermatología CMQ* 2010;8(1):39-46.
- ◆ Torres-Rodríguez JM. *El laboratorio de micología médica*. En: Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (ed). *Micología médica*. Barcelona. Masson 1993:11-22.
- ◆ Varma A, Kwon-Chung KJ. *DNA probe for satin typing of Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1992;30:2960-7.
- ◆ Warnock DW, Johnson EM. *Antifungal drug susceptibility testing*. *Current Opin Infect Dis* 1997;10:444-8.
- ◆ Weinberg J, Koestenblatt E, Tutrone W, Tishler H, Najarian L. *Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis*. *J Am Acad. Dermatol* 2003;49:193-197.
- ◆ Wengenack N, Binnicker M. *Fungal Molecular Diagnostics*. *Clin Chest Med* 2009;30:391-408.
- ◆ Wright PA, Wynford-Thomas D. *The polymerase chain reaction: miracle or mirage? A critical review of its uses and limitations in diagnosis and research*. *J Pathol* 1990;162:99-117.





# Sección II

## Micosis superficiales

### Contenido

- 6 Dermatitis
- 7 Pitiriasis versicolor
- 8 Piedras
- 9 Tiña negra
- 10 Oculomicosis (queratitis micótica)
- 11 Otomicosis

## 6

### Dermatofitosis

Las micosis superficiales fueron descritas por los griegos y los romanos; los primeros les llamaron herpes por su forma circular, y los segundos, *tinea*, que significa larva o polilla, seguramente por su aspecto en la localización cefálica; este término fue introducido por Félix Cassius en el siglo V. Alrededor del año 30 a.C. en Roma, Cornelius Celso hace la primera descripción del querión. En la Europa del siglo XIII, curar o sólo asistir a los tiñosos bastaba para abrir las puertas del cielo. Ejemplo de tal creencia es la obra de Esteban Murillo “Santa Isabel de Hungría curando tiñosos”, representación de quien dedicó gran parte de su vida a estos enfermos.

Entre 1807 y 1828, se presentaron en París 25 000 casos de tiña de la cabeza. En ese tiempo se usaba como tratamiento la calota, un birrete preparado con resinas, se dejaba secar y luego se arrancaba bruscamente; de esta manera, se desprendían las escútlulas del favus, pero se producían grandes hemorragias. En el siglo XVII, un jesuita utilizaba dicho procedimiento en México, en indígenas tarahumaras, no sin antes encomendarlos a Justo Mártir, el santo de las tiñas. Entre 1820 y 1830, los hermanos Mahon se enriquecieron en París al preparar y vender medicinas secretas para el favus. En 1829, el más joven de ellos describió la “tiña tondante” y

publicó un libro con información comercial y nociones científicas: *Recherches sur la siége et la nature des teignes*.

En 1834, Robert Remak observó en material de favus la presencia de filamentos, y en 1837 llamó al hongo *Achorion schonleinii* (en honor a su maestro); publicó sus observaciones entre 1840 y 1845 (figura 1-2). En 1839, Johann L. Schönlein estudió este hongo y concluyó que el favus se originaba de plantas (cap. 1). En 1840, Alphée Cazenave observó una epidemia de tiña tondante (microspórica) que adquirieron 14 hijos de diplomáticos en colonias francesas. En 1841, David Gruby (figura 1-3) cultivó y describió el hongo del favus y reprodujo la enfermedad en piel sana; en 1843 describió la parasitación endothrix y cultivó *Microsporum audouinii*. En 1845, Per Hendrick Malmsten, de origen sueco, creó el género *Trichophyton* e identificó *Trichophyton tonsurans*. En 1845, Hermann Lebert denominó *Oidium schoenleinii* al hongo del favus. En 1847, Charles Ph. Robin identificó *T. mentagrophytes*.

En 1853, W. Baum y G. Meissner describieron la localización ungueal y, en 1860, uno de los hermanos Mahon enfermó de onicomicosis al depilar a un paciente con favus. En 1870, Ferdinand von Hebra describió el eccema *marginata*.

tum que Sabouraud llamó “epidermofitosis inguinal”. En ese mismo año, William Tilbury Fox se refirió a la *tinea circinata* de la mano.

En 1879, Patrick Manson nombró *tinea imbricata* a una enfermedad descrita en la Polinesia como “tokelau” y que, en 1667, William Dampier, un pirata británico en un viaje a Filipinas, había descrito como una forma de lepra; Raphael Blanchard denominó al agente causal *Trichophyton concentricum*.

En 1882, en un suplemento del *Oxford English Dictionary*, ya apareció el término “dermatofito”, aunque se ignora cuándo se acuñó y quién lo hizo. En 1883, Domenico Majocchi describió un caso originado por *Trichophyton violaceum* como “tricoftosis nodular singular”, lo que ahora se llama granuloma tricoftico. En 1887, C. Pellizzari observó el típico micelio tricoftico en las palmas de las manos y emitió la hipótesis acerca de la existencia de *tinea pedis*. En 1892, Celalettin Muhtar Ozden (Celal Muhtar o Djelaleddin-Mouktar) identificó las hifas en la tiña de los pies. En 1902, Robin describió *Microsporum canis*. En 1908, Whitfield comunicó el primer caso británico de tiña de los pies.

En 1890, Raymond Jacques Adrien Sabouraud (figura 1-5) inició el estudio sistemático de la dermatofitosis y, en 1910, publicó una enciclopedia, cuyo tercer volumen, *Les teignes*, se considera una obra clásica de la literatura médica. Clasificó los dermatofitos en cuatro géneros: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Achorion*; descubrió el tercero, y el cuarto se anexó después al *Trichophyton*. Sus observaciones fueron metódicas y más clínicas que botánicas. Publicó muchos trabajos sobre taxonomía y utilizó como tratamiento la depilación manual para evitar el crecimiento centrifugo de las tiñas. Planteó la utilidad del acetato de talio para depilar; logró esto por la observación de caída del pelo en una paciente que tomó el medicamento para otros fines. También utilizó radioterapia (figura 1-5).

En 1925, Jean Margat y M. Devéze señalaron la fluorecencia de los pelos parasitados. En 1927, F. D. Weidman registró la primera infección podal por *Trichophyton rubrum*; en ese mismo año, Arturo Nannizzi descubrió el estado teleomorfo de *M. gypseum* como *Gymnoascus gypseum*; otros creyeron que se trataba de un contaminante y esta contribución quedó ignorada posteriormente. En 1930, Maurice Charles Pierre Langeron y S. Milochevitch propusieron la transferencia del género *Achorion* al *Trichophyton*.

Luego renació la confusión terminológica debido a la descripción de muchas especies con base en datos morfológicos y clínicos de poca importancia.

En 1934, Chester Wilson Emmons (figura 1-13), siguiendo las reglas de nomenclatura y taxonomía botánicas, clasificó los dermatofitos en sólo tres géneros: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*.

Pese a la poca importancia clínica de las micosis superficiales, es interesante señalar que los dermatofitos estuvieron a punto de cambiar la historia, pues en 1942, durante la Segunda Guerra Mundial, muchos soldados británicos aliados presentaron modalidades incapacitantes de tiña de los pies, lo cual dio lugar a la obra *Fungi go to war*.

En 1945, Fernando Latapi (figura 1-9) describió en México los primeros casos de tokelau en la sierra norte de Puebla.

En 1954, Norman Conant (figura 1-12) propuso una clasificación en grupos para los dermatofitos, basado en similitudes morfológicas de las colonias. En 1958, J. C. Gentles curó la dermatofitosis experimental con griseofulvina, y D. L. Williams la usó por vez primera en seres humanos al tratar un niño con tiña de la cabeza por *M. audouinii*; después, F. Blank y colaboradores precisaron las dosis. En 1959, Dawson y Gentles describieron a *Trichophyton (Keratinomyces) ajelloi* como el primer hongo teleomorfo de un microorganismo queratinófilo. En 1960, Griffin recuperó la observación original de Nannizzi. En 1961 y 1963, Phyllis M. Stockdale describió *Nannizzia incurbata* y *N. gypsea*, respectivamente.

En 1977, Libero Ajello hizo una revisión histórica y señaló que el conocimiento sobre dermatofitos ha sido paralelo al desarrollo de la micología médica en general.

En 1986, Weitzman, Michael McGinnis (figura 1-17), A. Padhye y Ajello consideraron que la diferenciación de dos géneros sólo por determinadas características de las hifas peridiales no era suficiente para separarlos y han dejado a *Nannizzia* como sinónimo de *Arthroderma*.

## Sinonimia

Tiñas, epidermofitosis.

## Definición

Micosis superficiales ocasionadas por dermatofitos, hongos parásitos de la queratina que comprenden tres géneros anamorfos: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, ninguno de los cuales forma parte de la flora normal de la piel. Afectan la piel y los anexos. Según la localización, se manifiestan por afección pilar, engrosamiento ungueal, o por placas con eritema y descamación con bordes activos. Tales micosis son de evolución subaguda o crónica más o menos pruriginosa. La invasión profunda es excepcional.

## Datos epidemiológicos

Los dermatofitos tienen distribución mundial, pero algunos se limitan a zonas geográficas específicas (cuadro 6-1); la distribución geográfica es dinámica, dados los movimientos migratorios, modos de vida, hábitos de salud, o viajes turísticos. Constituyen 70 a 80% de todas las micosis y tienen una frecuencia de 5% en la consulta dermatológica.

Son micosis cosmopolitas que predominan en zonas tropicales. Se consideran las más frecuentes de las enfermedades por hongos. Aparecen en sujetos de cualquier edad, raza o sexo, así como de cualquier medio socioeconómico u ocupación. En las epidemias por *T. tonsurans* que afecta la cabeza las infecciones son subclínicas o se relacionan con

• Cuadro 6-1. Aspectos epidemiológicos y ecológicos de los dermatofitos

Dermatofitos			
Antropofílicos	Zoofílicos	Geofílicos	No patógenos geofílicos
Distribución cosmopolita			
<i>E. floccosum</i> <i>M. audouinii</i> <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i> <i>T. rubrum</i> <i>T. tonsurans</i> <i>T. violaceum</i>	<i>M. canis</i> var. <i>canis</i> <i>M. equinum</i> <i>M. gallinae</i> <i>T. equinum</i> <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i> <i>T. verrucosum</i> <i>M. nanum</i> <sup>†</sup>	<i>M. cookei</i> <i>M. gypseum</i> <i>M. fulvum</i>	<i>M. anamorfo</i> de <i>A. cookiellum</i> <i>T. ajelloi</i> <i>T. terrestre</i>
Distribución geográfica limitada			
<i>M. langeroni</i> <i>M. rivalieri</i> <i>M. ferrugineum</i> * <i>T. concentricum</i> ** <i>T. gourvilli</i> *** <i>T. megninii</i> <i>T. schoenleinii</i> <i>T. soudanense</i> *** <i>T. yaoundei</i> ***	<i>M. canis</i> var. <i>distortum</i> <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>erinacei</i> <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>quinckeanum</i> <i>M. persicolor</i> <i>T. erinacei</i> <i>T. quinckeanum</i> <i>T. gallinae</i> <i>T. simii</i>	<i>M. praecox</i> <i>M. racemosum</i> <i>T. phaseoliforme</i> <i>T. vanbreuseghemii</i>	<i>E. stockdaleae</i> <i>M. amazonicum</i> <i>M. boullardii</i> <i>M. magellanicum</i> <i>M. ripariae</i> <i>T. flavescens</i> <i>T. georgiae</i> <i>T. gloriae</i> <i>T. longifusum</i>

<sup>†</sup>Geofílico y zoofílico; \*Japón; \*\*Polinesia, México, Centroamérica y Sudamérica; \*\*\*África.

fómites (fomes), y las epidemias por *M. canis* se relacionan con afección de perros o gatos; otras epidemias fuera de la cabeza se vinculan con hongos antropofílicos, como los casos por *T. rubrum* y *T. tonsurans* en luchadores (*tinea gladiatorum*). La flora saprofita dermatofítica en adultos depende también de localizaciones geográficas, se debe a *T. tonsurans* y *M. canis* fundamentalmente, pero *T. rubrum* se aísla en 10% (en niños en 1%), y en algunos países es *T. violaceum*.

*Microsporium audouinii* se encuentra en algunas partes de África (Nigeria) y de manera aislada en el Reino Unido y este de Europa, particularmente en Italia, Polonia, Hungría, Holanda y Eslovenia, donde además del resurgimiento de este agente causal, se ha señalado la reaparición de casos originados por *T. violaceum* como resultado del incremento del flujo de inmigrantes que provienen de países africanos. *Microsporium audouinii* ocasionó epidemias en Europa en el siglo XIX, luego se exportó a América. Hace 50 años prácticamente se extinguió, fue reemplazado por *M. canis* y en los últimos años por *T. tonsurans*; este último ocupa el primer lugar en frecuencia en *tinea capitis* en EUA, el Reino Unido y Francia, pero en el resto de Europa, países árabes, Irán, Brasil y México, el dermatofito predominante en tiña de la cabeza es *M. canis* (89%); en República Dominicana hay un resurgimiento de *T. tonsurans* y *M. audouinii*.

El aumento de la frecuencia de *T. tonsurans* en Estados Unidos se ha relacionado con las migraciones de latinoamericanos, y se observa en particular en éstos y en afroamericanos, a veces en epidemias institucionales y escolares; se identifica hasta en 95% de los casos. También ha aumentado su frecuencia en Inglaterra y Francia, sobre todo en niños de raza negra. *T. tonsurans* llegó a América con los conquista-

dores españoles; en México, hoy en día se presenta en 15 a 28% y continúa decreciendo su frecuencia. En Madrid tiene un incremento, pues el agente causal principal era *M. canis*, mientras que en Puerto Rico alrededor de dos tercios de los casos de tiña de la cabeza son causados por *T. tonsurans* y el tercio restante por *M. canis*. En Japón *T. tonsurans* origina brotes de *tinea corporis* entre luchadores de judo. En Canadá los agentes predominantes son *T. mentagrophytes* y en menor grado *M. canis*.

*M. canis* var. *distortum* se limita a Australia, Nueva Zelanda y EUA.

*T. rubrum* se encontraba inicialmente en Asia, pero durante la Segunda Guerra Mundial se exportó a Europa y posteriormente a América; hoy es el más difundido en todo el mundo. En México se observa en 36 a 52% de las dermatofitosis.

*T. mentagrophytes* se presenta en 5 a 8%; *E. floccosum* tiene una frecuencia similar, se observa en 3 a 8%. *T. violaceum* se localiza en el este del Mediterráneo, Asia, este de Europa y Latinoamérica, mientras que en la India y Pakistán predomina como agente causal de la tiña de la cabeza; se ha observado aumento de la frecuencia en esta localización en Granada, España.

*T. schoenleinii* es poco frecuente, se encuentra en el Oriente, África y este de Europa; hay focos esporádicos en EUA, Canadá, Guatemala, Brasil, Chile y Argentina, pero en Israel es el agente causal predominante; en Turquía los principales agentes causales son *T. violaceum*, *M. canis*, *T. mentagrophytes* y *T. verrucosum*.

Encuestas realizadas en Australia han mostrado que los principales agentes causales de tiña de la cabeza son *T. soudanense*, *T. violaceum* y *M. audouinii*.

*T. verrucosum* tiene distribución mundial, se encuentra en Europa y Norteamérica; y es el agente causal de tiña de la cabeza más frecuente en Salamanca, España. En México se ha aislado excepcionalmente en seres humanos, pero es frecuente en animales.

*T. soudanense* es de origen africano, se encuentran casos en Inglaterra, Alemania, Francia, Bélgica, EUA y Brasil.

*Microsporum ferrugineum* se encuentra en Asia, Lejano Oriente, oeste de África y este de Europa.

*T. concentricum* se encuentra en parte de Asia, Oceanía, algunas zonas de Latinoamérica y en México en la sierra norte de Puebla y los altos de Chiapas, y *T. yaoundei* en África ecuatorial.

En México, las dermatofitosis se observan entre los 10 primeros lugares de consulta dermatológica; se han observado en 36.6%, y en 80.9% son causadas por *T. rubrum*; las más frecuentes son la onicomicosis (30%) y la tiña de los pies (25 a 30%). En personas infectadas con VIH, las dermatofitosis se presentan con una frecuencia de 2.2 a 50% de las afecciones cutáneas.

**Dermatomicosis zoofilicas.** Las tiñas se observan con frecuencia alta en animales domésticos y salvajes, incluso roedores; se hallan en los ganados bovino, porcino y equino, así como en aves; las más afectadas son las pequeñas especies, como perros y gatos.

Alteran cualquier parte de la piel, en especial la cabeza, que presenta zonas escamosas a veces costrosas y alopecia. *Microsporum nanum* es geofílico, pero causa tiñas en cerdos; *Microsporum equinum* afecta caballos y se encuentra fundamentalmente en África, Australia, Europa, Nueva Zelanda y América. *Microsporum canis* se presenta en gatos y perros; *T. gallinae* afecta aves. *Trichophyton mentagrophytes* var. *erinacei* (*T. erinacei*) causa tiñas en erizos en el Reino Unido y Nueva Zelanda. *Trichophyton mentagrophytes* var. *quinckeanum* se encuentra en Australia, Canadá, este de Europa e Italia; *Microsporum persicolor* se relaciona con pequeños roedores y ocasionalmente produce infecciones en seres humanos; *Trichophyton simii* causa tiñas en perros, monos, aves de corral y seres humanos en la India.

### Tiña de la cabeza

Predomina en áreas rurales o suburbanas, es más frecuente en campesinos y en personas de medio socioeconómico bajo. Es casi exclusiva de niños (98%); a veces afecta mujeres después de la pubertad, alrededor de la menopausia o ancianas, con una frecuencia de 2 a 2.5%; *M. canis* y *T. tonsurans* son los agentes causales identificados en México; a últimas fechas, se han detectado adultos portadores asintomáticos en zonas urbanas. Hace 50 años, su frecuencia en México era de 40 a 54%; hoy en día varía de 4 a 28%. En Asia, África, República Dominicana y en ciertas zonas urbanas de EUA y el Reino

Unido se presentan epidemias importantes que siguen a un contacto breve con un animal, otro niño o un adulto portador.

### Tiña del cuerpo

Se observa en todas las latitudes, altitudes y climas. Aparece en cualquier sexo y edad. En niños predominan *M. canis* y *T. tonsurans*, y en adultos, *T. rubrum*, seguido por *M. canis*. En la República Mexicana, su frecuencia es de 7 a 25%; se presenta por igual en ambos sexos.

El tokelau afecta grupos étnicos y áreas geográficas específicas. Se observa en las islas del Pacífico, México, Centroamérica y Sudamérica. En Mesoamérica ocurre en indígenas sin mezclas, quienes por lo general son de talla baja, con piel bronceada y rasgos mongoloides.

### Tiñas de ingle y pies

Predominan en varones adultos, su incidencia en México es de 4 a 17% y de 45 a 52%, respectivamente, pero se señala que la padece 30 a 70% de la población general. Se encuentran portadores sanos en 13.5%; durante los dos últimos decenios ha aumentado la incidencia en niños, al parecer sin predilección por sexo. Es más frecuente en áreas urbanas, así como en deportistas, militares, nadadores y personas que por su ocupación usan zapatos cerrados, botas o tenis; en mineros de alquitrán en Europa la frecuencia es de 35%.

### Onicomicosis

Son las onicopatías más frecuentes; representan alrededor de 50% de las enfermedades de las uñas citadas en la literatura médica mundial, y 30% de las dermatofitosis. Entre las enfermedades de la piel, abarcan cifras de 0.5 a 13%; la prevalencia es de 0.44%. Predominan de los 30 a 60 años de edad (48%) con una proporción entre varones y mujeres de 1.5:1. Estudios en el Reino Unido muestran onicomicosis en 2.7% de la población mayor de 65 años de edad y en 5% de la mayor de 75 años; con una incidencia de 5 por 1 000 cada año; en EUA se presentan en 2 a 13% y en Japón en 0.5 a 2% de la población. Se encuentran portadores sanos en 13.5%.

En 71% dependen de dermatofitos; en niños constituyen 4 a 8% de las dermatofitosis. Se producen por *T. rubrum* en 71 a 87%, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* en 9 a 22% y ahora también son ocasionadas por hongos no dermatofitos en 4 a 5% y *Candida* en 10 a 20% (1 a 32% en uñas de pies y 51 a 70% en uñas de manos). En pacientes diabéticos y en aquellos con síndrome de Down, la frecuencia es significativamente mayor que en la población general (25%).

### Formas profundas

Son poco frecuentes; el granuloma tricofítico predomina en mujeres adultas. La enfermedad dermatofítica es excepcional, es casi exclusiva del norte de África. El seudomicetoma por dermatofitos se ha descrito en personas con alteraciones inmunitarias, y recientemente en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

• Cuadro 6-2. Clasificación taxonómica de los dermatofitos

Sexuados	Reino	Fungae
	Filo	Eumycota
	Subfilo	Ascomycotina
	Clase	Ascohymenomyces
	Orden	Onygenales
	Familia	Arthrodermataceae
	Género	(Gymnoasceae) <i>Arthroderma</i>
Asexuados	Subfilo	Deuteromycotina
	Clase	Hyphomycetes
	Orden	Hyphomycetales
	Familia	Moniliaceae
	Género	<i>Epidermophyton</i>
		<i>Microsporium</i> <i>Trichophyton</i>

## Factores predisponentes

La humedad, el calor, los tratamientos con glucocorticoides, la diabetes, insuficiencia arterial, psoriasis, traumatismo crónico de las uñas, tiña de los pies y el uso de calzado cerrado o de material sintético. Se relacionan con mala higiene y la costumbre de no secarse adecuadamente la piel, así como con la presencia de un familiar afectado.

## Etiopatogenia

Los microorganismos causales se llaman dermatofitos (cuadro 6-2), hongos queratinofílicos que limitan su presencia a estructuras que contienen queratina: pelos, uñas y capa cór-

nea. Los propagules que transmiten la enfermedad son artroconidios o clamidoconidios que se encuentran en los epitelios de descamación o en pelos.

Se han identificado 43 especies anamorfas (cuadro 6-3); casi todas viven como saprofitos del suelo y pueden aislarse por el método del anzuelo (cap. 5); sólo 11 se consideran importantes como agentes patógenos (cuadro 6-4). En teoría, todo dermatofito puede ocasionar cualquier tiña, o ésta puede depender de cualesquiera de ellos; en la práctica hay afinidad preferencial por las áreas afectadas (cuadro 6-5).

Los dermatofitos son hongos anamorfos de los géneros *Trichophyton*, *Microsporium* y *Epidermophyton* (cuadros 6-2 y 6-3); se distinguen entre sí por sus conidios, en especial por los macroconidios, los cuales son específicos para cada género (figuras 6-1 a 6-3). Para los dos primeros, sus teleomorfos (cuadro 6-2) pertenecen al género *Arthroderma* (cuadro 6-4) filo (*phylum*) Ascomycota, y ya se ha descartado *Nannizzia* que anteriormente era la forma teleomorfa de *Microsporium*; las diferentes especies pueden ser de signo positivo (+) o negativo (-), pues no se habla de masculino o femenino. No se ha descrito forma perfecta para el tercer género, que únicamente presenta dos especies y sólo una es patógena para seres humanos (*E. floccosum*) (cuadro 6-3).

Los dermatofitos constituyen un grupo extenso y homogéneo de hongos con características taxonómicas, fisiológicas, antigénicas y patógenas similares, y sólo presentan leves diferencias nutricionales y enzimáticas. Con base en su distribución ecológica, se dividen en geofílicos (telúricos), zoofílicos y antropofílicos, y se difunden del suelo al ser humano, de los animales a éste o de una persona a otra, de manera directa o por medio de fómites (fomes) (cuadro 6-1). Los hongos geofílicos se consideran ancestros de los derma-

• Cuadro 6-3. Clasificación de géneros y especies anamorfos de dermatofitos

* <i>E. floccosum</i> ([Harz] Langeron y Milochevitch, 1930)	<i>Trichophyton</i> (Malmsten, 1845)
<i>E. stockdaleae</i> (Prochacki y Engelhard-Zasada, 1974)	<i>T. ajelloi</i> ([Vanbreuseghem] Ajello, 1968)
<i>Epidermophyton</i> (Sabouraud, 1907)	* <i>T. concentricum</i> (Blanchard, 1895)
<i>M. amazonicum</i> (Moraes, Borelli y Feo, 1967)	<i>T. equinum</i> ([Matruchot y Dassonville] Gedoelst, 1902)
<i>M.</i> anamorfo de <i>Arthroderma cookiellum</i> ([de Clercq] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1985)	<i>T. flavescens</i> (Padhye y Carmichael, 1971)
<i>M. audouinii</i> (Gruby, 1843)	<i>T. georgiae</i> (Varsavsky y Ajello, 1964)
<i>M. langeroni</i> (Vanbreuseghem, 1950)	<i>T. gloriae</i> (Ajello, 1967)
<i>M. rivalieri</i> (Vanbreuseghem, 1963)	<i>T. gourvilii</i> (Catanei, 1933)
<i>M. boullardii</i> (Dominik Majchrowitz, 1965)	<i>T. longifusum</i> ([Florian y Galgoczy] Ajello, 1968)
* <i>M. canis</i> ([Bodin] Bodin, 1902 var. <i>canis</i> )	<i>T. mariatii</i> (Tapia de Fossaert, Mizrachi, Padhye y Ajello, 1980)
<i>M. cookei</i> (Ajello, 1959)	<i>T. megninii</i> (Blanchard, 1896)
<i>M. equinum</i> ([Delacroix y Bodin] Gueguen, 1904)	* <i>T. mentagrophytes</i> ([Robin] Blanchard, 1896)
<i>M. ferrugineum</i> (Ota, 1921)	<i>T. phaseoliforme</i> (Borelli y Feo, 1966)
<i>M. fulvum</i> (Uriburu, 1909)	* <i>T. rubrum</i> ([Castellani] Sabouraud, 1911)
<i>M. gallinae</i> ([Megnin] Grigorakis, 1929)	* <i>T. schoenleinii</i> ([Lebert] Langeron y Milochevitch, 1930)
* <i>M. gypseum</i> ([Bodin] Guiart y Grigorakis, 1928)	<i>T. simii</i> ([Pinoy] Stockdale, Mackenzie y Austwick, 1965)
* <i>M. nanum</i> (Fuentes, 1956)	<i>T. soudanense</i> (Joyeux, 1912)
<i>M. persicolor</i> ([Sabouraud] Guiarry Grigorakis, 1928)	<i>T. terrestre</i> (Durie y Frey, 1957)
<i>M. praecox</i> (Rivalier, 1954)	* <i>T. tonsurans</i> (Malinsten, 1945)
<i>M. racemosum</i> (Borelli, 1965)	<i>T. vanbreuseghemii</i> (Rioux, Tarry y Tuminer, 1964)
<i>M. ripariae</i> (Hubalek y Rush-Munro, 1973)	* <i>T. verrucosum</i> ( <i>T. ochraceum</i> ) (Bodin, 1902)
<i>M. vanbreuseghemii</i> (Georg, Ajello, Friedman y Brinkman, 1962)	* <i>T. violaceum</i> (Bodin, 1902)
<i>Microsporium</i> (Gruby, 1843)	<i>T. yaoundei</i> (Cochet y Doby Dubois, 1957)

\*Especies patógenas importantes.

• Cuadro 6-4. Relación del estado teleomorfo y anamorfo de los dermatofitos

Teleomorfo	Anamorfo
<i>Arthroderma</i> (Currey y Berkeley emend. Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	<i>Microsporium</i> (Gruby, 1843)
<i>A. benhamiae</i> (Ajello y Cheng, 1967)	<i>Trichophyton</i> (Malmsten, 1845)
<i>A. borellii</i> ([Moraes, Padhye y Ajello] Padhye, Weitzman, McGinnis y Ajello, 1986)	<i>T. mentagrophytes</i>
<i>A. cajetani</i> ([Ajello] Ajello, Weitzman, McGinnis y Padhye, 1986)	<i>M. amazonicum</i>
<i>A. cifferi</i> (Varsavsky y Ajello, 1964)	<i>M. cookei</i>
<i>A. cookielum</i> ([de Clercq] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	<i>T. georgiae</i>
<i>A. corniculatum</i> ([Takashio y de Vroey] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	<i>Microsporium</i> anamorfo de <i>A. cookiellum</i>
<i>A. flavescens</i> (Padhye y Carmichael, 1971)	<i>M. boullardii</i>
<i>A. fulvum</i> ([Stockdale] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	<i>T. flavescens</i>
<i>A. gertleri</i> (Bohme, 1967)	<i>M. fulvum</i>
<i>A. glorieae</i> (Ajello, 1967)	<i>T. vanbreuseghemii</i>
<i>A. grubyi</i> ([Georg, Ajello, Friedman Brinkman] Ajello, Weitzman, McGinnis y Padhye, 1986)	<i>T. glorieae</i>
<i>A. gypseum</i> ([Nannizzi] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	<i>M. vanbreuseghemii</i>
<i>A. incurvatum</i> ([Stockdale] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	<i>M. gypseum</i>
<i>A. insingulare</i> (Padhye y Carmichael, 1972)	<i>M. gypseum</i>
<i>A. lenticularum</i> (Pore, Tsao Plunkett, 1965)	<i>T. terrestre</i>
<i>A. obtusum</i> ([Dawson y Gentles] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	<i>T. terrestre</i>
<i>A. otae</i> ([Hasegawa y Usui] McGinnis, Weitzman, Padhye y Ajello, 1986)	<i>M. nanum</i>
<i>A. persicolor</i> ([Stockdale] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	<i>M. canis</i> var. <i>canis</i>
<i>A. quadrifidum</i> (Dawson y Gentles, 1961)	<i>M. canis</i> var. <i>distortum</i>
<i>A. simii</i> (Stockdale, Mackenzie Austwick, 1965)	<i>M. persicolor</i>
<i>A. racemosum</i> ([Rush-Munro, Smith y Borelli] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	<i>T. terrestre</i>
<i>A. uncinatum</i> (Dawson y Gentles, 1961)	<i>T. simii</i>
<i>A. vanbreuseghemii</i> (Takashio, 1973)	<i>M. racemosum</i>
	<i>T. ajelloi</i>
	<i>T. mentagrophytes</i>

tofitos patógenos; los zoofílicos han evolucionado en forma gradual del suelo hacia los animales, y los antropofílicos a partir de especies zoofílicas; esta evolución es paralela a la pérdida de conidios, así como a su habilidad para la reproducción sexual y su asociación con infecciones crónicas. Por definición, no se consideran dermatofitos los mal llamados

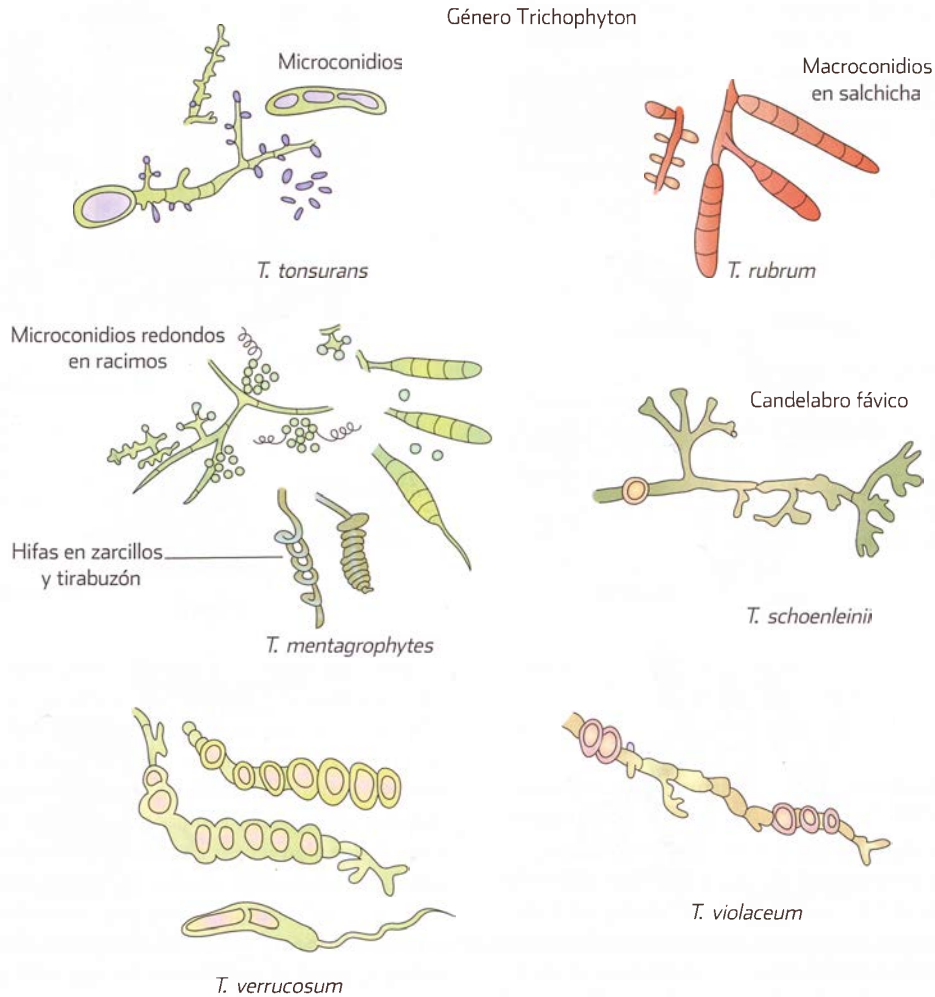
dermatofitos del suelo que no son patógenos para seres humanos, como *T. ajelloi* (cuadro 6-1).

Para adquirir la enfermedad, se precisa contacto con la fuente: suelo o animales, o puede transmitirse de una persona a otra o por fómites (fomes). Tal vez haya predisposición genética o resistencia natural a la infección, quizá dada por

• Cuadro 6-5. Frecuencia de dermatofitos y relación con dermatofitos

Dermatofito	<i>Tinea capitis</i>	<i>Tinea favica</i>	<i>Tinea barbae</i>	<i>Tinea corporis</i>	<i>Tinea imbricata</i>	<i>Tinea cruris</i>	<i>Tinea manuum</i>	<i>Tinea pedis</i>	<i>Tinea unguium</i>
* <i>M. canis</i>	•••		•	•••					•
** <i>M. gypseum</i>	•	•		•					
*** <i>M. audouinii</i>	•			•					
** <i>M. nanum</i>	•			•					
* <i>T. rubrum</i>	•		••	•••		•••	•••	•••	•••
* <i>T. tonsurans</i>	•••			•••					•
** <i>T. violaceum</i>	•	•	•	•					•
** <i>T. concentricum</i>					•••				
*** <i>T. megninii</i>	?		•	•					
** <i>T. verrucosum</i>	•		••	•					
* <i>T. mentagrophytes</i>	••		••	••		••	•	• var. <i>interdigitale</i>	•
*** <i>T. schoenleinii</i>		•••							•
* <i>E. floccosum</i>				••		••	•	•	

\*, muy frecuente; \*\*, poco frecuente; ••, excepcional; •••, muy frecuente; ••, frecuencia moderada; •, poco frecuente.



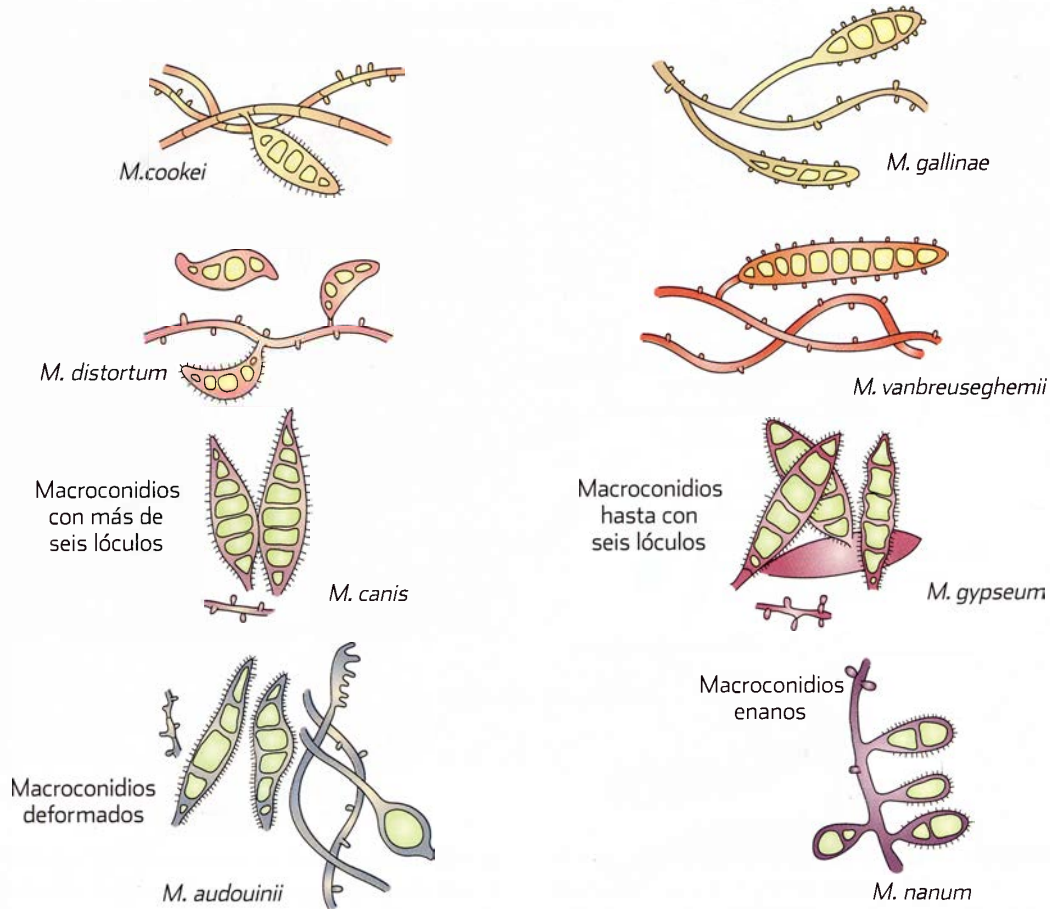
**Figura 6-1.** Género *Trichophyton*, esporas asexuadas. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris. Maloine 1979.)

un factor sérico no bien definido o un antígeno de histocompatibilidad (HLA).

En algunas localizaciones actúan como factores favorecedores: humedad, maceración, oclusión y traumatismos. No se ha establecido bien la participación del recambio epidérmico o de la actividad de las queratinasas ni la influencia del sudor, pero estas dermatomicosis son más frecuentes en climas tropicales. Los dermatofitos inician la infección por un fenómeno de adherencia a la capa córnea; después, estos elementos germinan y empiezan la invasión de los queratinocitos; la infección se confina al estrato córneo y los anexos; excepcionalmente afecta la capa granulosa. La colonización produce una reacción del huésped debida a los productos metabólicos del hongo que actúan como factores de virulencia; las queratinasas o proteasas digieren queratina y liberan antígenos (glucoproteínas) fúngicos; elastasas relacionadas con enfermedad aguda y lipasas vinculadas con enfermedad crónica. En algunos pacientes hay reacción inflamatoria intensa; en otros, es mínima e incluso puede haber un comensalismo asintomático entre hongo y huésped; en la mayoría, la principal característica es un infiltrado linfocitario

perivascular en dermis superficial, y en fases tempranas de lesiones muy inflamatorias hay acumulación perifolicular de neutrófilos; más tarde, aparecen células gigantes alrededor de los folículos destruidos.

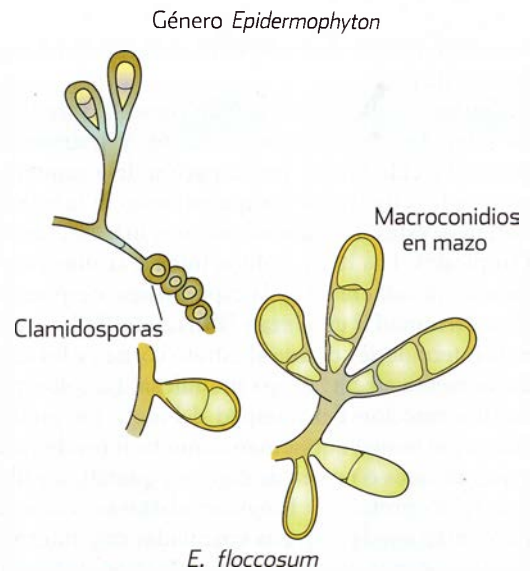
El grado de respuesta depende de dos factores: 1) de la especie causal; se ha observado que las cepas de morfología granular tienen producción alta de enzimas; también es probable que algunas cepas produzcan sustancias que eliminan las bacterias adyacentes; se sabe que la producción de artroconidios se relaciona con la forma parasitaria (las cepas zoofílicas y geofílicas generan mayor inflamación), y 2) del grado de hipersensibilidad del huésped; incluso se ha propuesto una actividad reguladora de proteasa, y quizá influyan la temperatura y la localización de la enfermedad. Hay respuesta de IgG, IgM, IgA e IgE, y cierta evidencia de que los mananos producidos por el hongo suprimen o disminuyen la respuesta inflamatoria. A últimas fechas se ha encontrado una proteína perteneciente a los dermatofitos del género *Trichophyton* conocida como Tri-T4 que funciona como desencadenante tanto de una respuesta inmunitaria humoral como de sensibilidad retardada y que, junto con la



**Figura 6-2.** Género *Microsporum*, esporas asexuadas. (Modificada de Segretain G. Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris. Maloine 1979.)

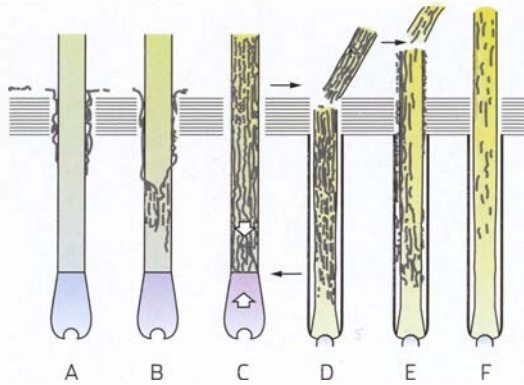
producción de proteasas exocelulares, puede ser clave para explicar la adaptabilidad de estos microorganismos al huésped, y su consiguiente diseminación en los tejidos queratinizados (puesto que la respuesta inmunitaria que se activa contra ellos por este mecanismo es deficiente). El desarrollo de inmunidad celular (IC) se correlaciona con hipersensibilidad retardada y muestra vínculo con curación clínica y eliminación del dermatofito; mientras que la falta o los defectos de la IC predisponen a dermatofitosis crónica o recurrente.

La infección se explica de la siguiente manera: cuando una espora se deposita en la superficie de la piel, se reproduce en la capa córnea; inicialmente origina una pápula y luego una lesión anular por la extensión radiada de los filamentos (figura 3-5), también ocurre parasitación de los vellos y, de este modo, actúan como reservorios. En la piel cabelluda, el hongo se reproduce en la capa córnea y (a nivel del infundíbulo folicular) penetra e invade la vaina del pelo (figura 6-4); se extiende hacia la profundidad sin sobrepasar la zona queratogénica (franja de Adamson) (el crecimiento de hifas y esporas ocurre en sentido opuesto al crecimiento del pelo); al mismo tiempo, se extiende hacia la parte distal del pelo y lo transforma en un pelo grueso y frágil que se rompe con facilidad (pelo tiñoso).



**Figura 6-3.** Género *Epidermophyton*, conidios característicos. (Modificada de Segretain G. Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris. Maloine 1979.)





**Figura 6-4.** A) Colonización de la piel cabelluda. B) Parasitación inicial del pelo. C) Dirección de la invasión, franja de Adamson (flecha). D) Pelo tricofítico (endothrix). E) Pelo microspórico (ectoendothrix). F) Parasitación tipo fávico. (Modificada de Albanese GC, Aste N, Biggio P et al. Epidemiologia, eziologia, patogenesi della tinea capitis. G Ital Dermatol Venérol 1999;134:451-459.)

Los arthroconidios pueden invadir la vaina del pelo sin destruir la cutícula (endothrix) o perforar y alterar esta última, produciendo una vaina externa de conidios (ectoendothrix). En el primer caso, el pelo se rompe en la salida del folículo, y en el segundo, a unos cuantos milímetros después de la salida (cuadro 6-6). *T. schoenleinii* tiene actividad enzimática limitada y el pelo conserva su resistencia mecánica y sólo presenta modificaciones de color y brillantez. La relativa resistencia a la infección por *tinea capitis* después de la pubertad se debe a la presencia de ácidos grasos de cadenas largas, y cuando la tiña aparece en adultos, lo hace de preferencia en edad posmenopáusica, seguramente por variaciones cuantitativas y cualitativas del sebo, en particular de los ácidos grasos de cadena mediana.

En las uñas, el dermatofito penetra por la queratina blanda del hiponiquio, por el borde lateral de la uña, o por la lúnula, y afecta al eponiquio; casi nunca lo hace por la superficie de la lámina ungueal. Después afecta el lecho y en la uña misma, por actividad enzimática, se extiende por una red de túneles excavados en la queratina dura sin invadir la matriz (red transversa de Alkiewics). El hongo penetra en los corneocitos o sólo los separa mecánicamente. Las hifas se dirigen hacia la matriz a una velocidad mayor que el crecimiento ungueal en dirección contraria y la mayoría conserva una posición transversal.

En las modalidades inflamatorias (querión), la intensidad depende del grado de hipersensibilidad; se establece cierto equilibrio entre huésped y parásito, pero al final gana el primero al eliminarse el hongo, casi siempre con todo el folículo piloso. En pies, la flora bacteriana, la humedad o la sudoración contribuyen a los síntomas. La reacción tipo “ide” se genera por la circulación de productos alérgicos, formados a partir de una infección primaria a menudo inflamatoria en cabeza o pies (tricofítides). En las formas profundas, el granuloma perifolicular se origina por la penetración en la dermis de un pequeño fragmento de pelo parasitado;

• **Cuadro 6-6.** Tipos de parasitación del pelo y fluorescencia *in vivo* en dermatofitos

	Fluorescente	No fluorescente
<b>I-Ectoendothrix (Ectothrix clásico)</b>		
Microspórico	<i>M. audouinii</i> <i>M. canis</i> y var. <i>distortum</i> <i>M. ferrugineum</i> <i>M. langeroni</i> <i>M. rivalieri</i>	<i>M. gypseum</i> <i>M. fulvum</i> <i>M. nanum</i> <i>M. vanbreuseghemii</i> <i>M. gallinae</i>
Microide		<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i> <i>T. megninii</i>
Megasporado		<i>T. verrucosum</i>
<b>II-Endothrix</b>		
Tricofítico		<i>T. tonsurans</i> <i>T. violaceum</i> <i>T. soudanense</i> <i>T. yaoundei</i> <i>T. gourvilii</i> <i>T. rubrum</i> (poco frecuente)
Fávico	<i>T. schoenleinii</i>	

para ello casi siempre se requiere un traumatismo o inmunodepresión.

Aún no se esclarecen las alteraciones inmunitarias; es probable que las células de Langerhans de la epidermis procesen los productos metabólicos del hongo y los presenten a neutrófilos y linfocitos. Se ha encontrado depresión específica de la inmunidad celular en las infecciones localizadas, e inespecífica en las generalizadas. Tampoco se conoce bien la participación de la inmunidad humoral. Se han encontrado  $\alpha$ -2-macroglobulinas en el suero, que inhiben enzimas proteolíticas producidas por los dermatofitos. No hay correlación entre la presencia de anticuerpos y resistencia a la infección; en piel cabelluda, suele haber esta última; en contraste, en los pies la recurrencia o exacerbación es la regla.

## Clasificación

### I. Formas superficiales:

- Tiña de la cabeza
- Tiña del cuerpo
- Tiña imbricada
- Tiña inguinal
- Tiña de la mano
- Tiña de los pies
- Tiña de las uñas

### II. Formas profundas:

- Dermatofitosis inflamatorias
- Querión de Celso
- Favus
- Tiña de la barba

Granuloma tricofítico  
 Seudomicetoma  
 Enfermedad dermatofítica (enfermedad de Hadida)

## Cuadro clínico

La incubación dura días a semanas, en promedio 7 a 15 días. Las manifestaciones clínicas varían según la localización, y dependen del agente causal. Las formas superficiales pueden afectar la piel lampiña, el pelo o las uñas; la enfermedad dermatofítica y el pseudomicetoma son excepcionales (cap. 12).

### Tiña de la cabeza o *tinea capitis*

Es prácticamente propia de los niños ya que cura sola en el momento de la pubertad. Puede ser seca o inflamatoria, aunque también existen el estado de portador asintomático y una presentación clínica con escama difusa tipo pitiriasis capitis cuando el agente causal es *T. tonsurans*.

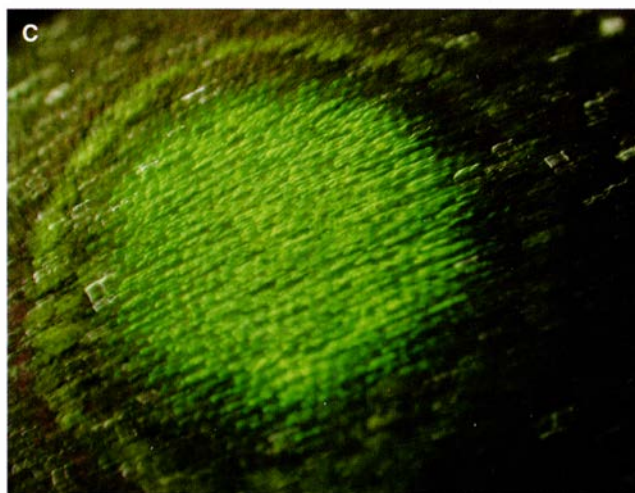
La variedad seca se manifiesta por descamación y “pelos tiñosos”: pelos cortos (2 a 3 mm) gruesos, quebradizos, deformados y, en ocasiones, con una vaina blanquecina, que recuerdan el aspecto de “patitas de araña” (figuras 6-5 y 6-21).

Las tiñas tricofíticas originan alopecia difusa con placas pequeñas e irregulares intercaladas con los pelos sanos; en ocasiones, se observan sólo como puntos negros (granos de pólvora) y puede haber lesiones muy pequeñas, con afección de dos a tres pelos (figura 6-6). Las tiñas microspóricas originan una o pocas placas redondeadas, de mayor tamaño que las anteriores, casi siempre de varios centímetros de diámetro; todos los pelos cortos se encuentran al mismo nivel y dan la impresión de haber sido cortados con segadora de césped (podados); las placas están bien limitadas (figura 6-5). En ambas variedades clínicas, el prurito es mínimo.

El querión de Celso es una tiña inflamatoria causada sobre todo por *M. canis* y *T. mentagrophytes*. Se manifiesta por un plastrón inflamatorio constituido por pústulas y abscesos múltiples; hay adenopatías satélite y dolor a la presión, pero no fiebre; en las etapas iniciales es una foliculitis y, en las avanzadas, constituye el querión verdadero (figura 6-7). Tomó este nombre de su aspecto, pues el término en griego significa “panal”. La alopecia es muy importante y es difícil encontrar pelos tiñosos; sin tratamiento, puede dejar alopecia definitiva (figura 6-8).

El granuloma de Majocchi de la cabeza es una forma inflamatoria rara que se presenta en pacientes con alteraciones inmunitarias y que es ocasionada por especies del género *Trichophyton*, responde débilmente o no lo hace a antígenos intradérmicos y, a diferencia del querión, no se resuelve de manera espontánea.

Algunos dermatofitos, como *T. verrucosum*, originan querión con grandes ulceraciones. *Microsporum gypseum*, *T. violaceum* y otros son poco frecuentes como agentes causales en México. *Trichophyton rubrum* casi nunca ocasiona tiña de la cabeza y por lo general induce la formación de zonas alopécicas de 1 a 2 cm de diámetro o lesiones pustulares en placas alopécicas irregulares. *Epidermophyton floccosum* nunca



**Figura 6-5.** Tiña de la cabeza. **A)** Tricofítica. **B)** Microspórica. **C)** Luz de Wood positiva.

genera tiña de la cabeza, aunque se han informado unos pocos casos verdaderos y otros que probablemente afectan cara o piel cabelluda sin pelo.

La ubicación cefálica en adultos es excepcional, aunque se han registrado casos en mujeres de más de 70 años de



**Figura 6-6.** Tiña tricofítica en una mujer adulta.

edad y casi nunca en varones (figura 6-6); como agentes causales en ancianas se han informado *T. tonsurans*, *M. canis* y *T. rubrum*, fundamentalmente.

En raras ocasiones el querión puede relacionarse con síndrome de eritema nudoso o reacción de hipersensibilidad a distancia (ide), o con ambos; esta última puede presentarse en forma de pápulas de aspecto liquenoide escasas que se extienden desde la piel cabelluda al tronco o las extremidades. Este tipo de reacciones también puede presentarse como consecuencia del tratamiento antimicótico, en cuyo caso no debe suspenderse.

Para fines prácticos, el favus, o tiña fávica, es causado principalmente por *T. schoenleinii* y, en ocasiones, por *M. gypseum* u otros dermatofitos; se caracteriza por escútuas, es decir, cazoletas constituidas por masas de filamentos y cubiertas por costras amarillentas que dan el aspecto de miel en el panal (*favus* = panal), despiden un olor característico a



**Figura 6-7.** Querión por *T. tonsurans*, aspecto de "panal".



**Figura 6-8.** Querión de Celso, alopecia importante.

"ratón mojado" y dejan alopecia cicatricial (figura 6-9). La evolución es crónica, sin tendencia a la involución. También puede haber lesiones cutáneas o ungueales.

En raras ocasiones, la presentación clínica inicial puede ser muy semejante a una alopecia cicatricial con mucho prurito y pérdida rápida del cabello, y se debe a *T. tonsurans*. Esto probablemente se explica por anomalías de la regulación de la respuesta inmunitaria (que disminuyen la capacidad para reconocer antígenos fúngicos), así como alteraciones cutáneas como atopia, heridas o alguna otra solución de continuidad. Se ha descrito un caso queloidal en una mujer afroamericana.

### Tiña del cuerpo, *tinea corporis* o herpes circinado

Es una tiña de la piel glabra (lampiña); se caracteriza por placas eritematoescamosas redondeadas, con bordes activos vesiculosos; se extiende en dirección excéntrica y deja la parte central sana o con poca descamación (figura 6-10).

Hay prurito leve, la evolución es crónica o pueden curar solas. La variedad microspórica origina placas pequeñas (0.5 a 2 cm de diámetro) y múltiples, se presenta en cualquier parte de la piel, pero más en partes expuestas. A menudo se observan epidemias familiares con una fuente común (gato o perro infectado por *M. canis*).

La tiña tricofítica genera placas de mayor tamaño y en menor número; a veces se forman círculos concéntricos; en niños predomina *T. tonsurans*, y en adultos, *T. rubrum*; las placas son confluentes, por lo que alcanzan gran tamaño, y



**Figura 6-9.** A) Favus. B) Favus causado por *M. gypseum*.

son policíclicas o irregulares. Puede afectar cejas y pestañas, pero nunca pelos axilares o púbicos. Por contigüidad, llega a afectar la mucosa nasal, los labios o el conducto auditivo externo.



**Figura 6-10.** Tiña del cuerpo. A) Microspórica (por *M. canis*); B) tricofítica (por *T. tonsurans*).



**Figura 6-11.** Epidermofitosis de la zona del pañal (*E. floccosum*).

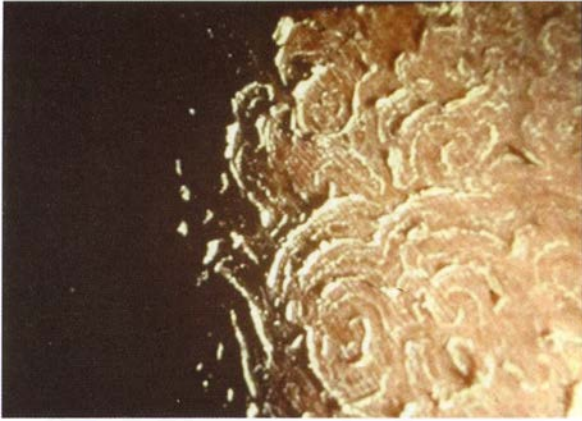
Otra variedad poco frecuente es la **dermatosis glútea dermatofítica**, o epidermofitosis de la zona del pañal, que se origina fundamentalmente por *E. floccosum*; se presenta en menores de tres años de edad y afecta la zona del pañal y las partes vecinas. Se caracteriza por placas eritematoescamosas anulares, con algunas pápulas y vesículas que dejan áreas de piel sana (figura 6-11).

En regiones tropicales se han observado adultos con epidermofitosis muy extensas hiperqueratósicas y de aspecto verrugoso. *Tinea corporis gladiatorum* o tricofitosis de los gladiadores se presenta en luchadores de cuerpo a cuerpo, es una tiña del cuerpo que afecta fundamentalmente cabeza, cuello y brazos, y casi siempre se produce por *T. tonsurans*.

### Tiña imbricada, *tinea imbricata*, tokelau o chimberé

Es causada por *T. concentricum*; se presenta en áreas rurales y en determinadas zonas geográficas con humedad relativa muy alta, especialmente en Polinesia, de donde proviene el nombre de tokelau; afecta a determinados grupos étnicos, y





**Figura 6-12.** Tokelau en indígenas mayas (*T. concentricum*).

es probable que haya predisposición genética; se ha propuesto herencia autosómica dominante de susceptibilidad, aunque también se ha señalado herencia recesiva, así como alteraciones inmunitarias con poca respuesta intradérmica al antígeno de *T. concentricum*; al parecer se transmite por contacto directo de una persona a otra. Es la más seca y superficial de las tiñas; se caracteriza por escamas que se adhieren por uno de sus bordes, muestran disposición concéntrica y adoptan aspecto de encaje o arabesco; están muy diseminadas y son simétricas (figura 6-12). Las formas clínicas dependen de su aspecto: concéntrico, laminar, liquenificado, en placas, anular y onicomycosis. No altera pliegues ni piel cabelluda. En ocasiones afecta las uñas o palmas y plantas, pero no se ha definido claramente si es por este dermatofito u otro.

### Tiña de la ingle, *tinea cruris* o eccema marginado de Hebra

Predomina en varones adultos, pero llega a observarse en mujeres y niños. Afecta una o ambas regiones inguinales, puede extenderse al periné, la región púbica, el abdomen y las nalgas; pocas veces afecta el escroto y el pene. Se caracteriza por placas eritematoescamosas con bordes vesiculosos; casi nunca hay pústulas (figura 6-13). La evolución es crónica y pruriginosa, lo cual puede dar lugar a pigmentación y liquenificación. Si la infección se limita a las ingles, quizá dependa de *E. floccosum*; si es diseminada, de *T. rubrum*, y si es inflamatoria, de *T. mentagrophytes*. Es frecuente en zonas calurosas y en quienes permanecen sentados mucho tiempo.

### Tiña de la barba, *tinea barbae* o sicosis dermatofítica

Se origina sobre todo por *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* y *T. verrucosum*; más raramente la ocasionan *M. canis* y *T. violaceum*, que pueden transmitirse por medio de fómites (fomes). Es exclusiva de varones adultos; afecta la zona de la barba o el cuello. Se caracteriza por pústulas foliculares aisladas o agrupadas, de evolución crónica y que dejan alopecia cicatri-

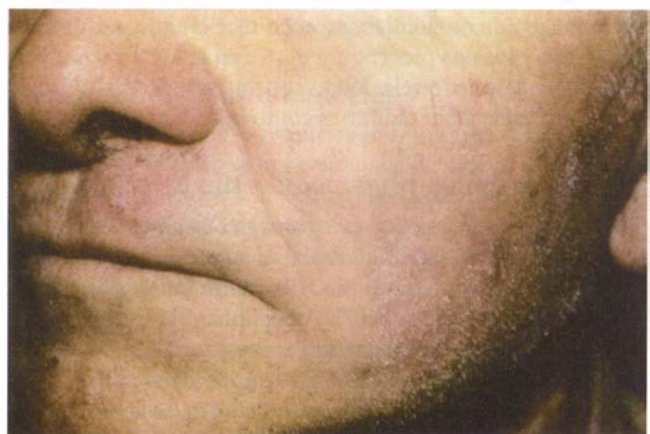


**Figura 6-13.** Tiña de la ingle.

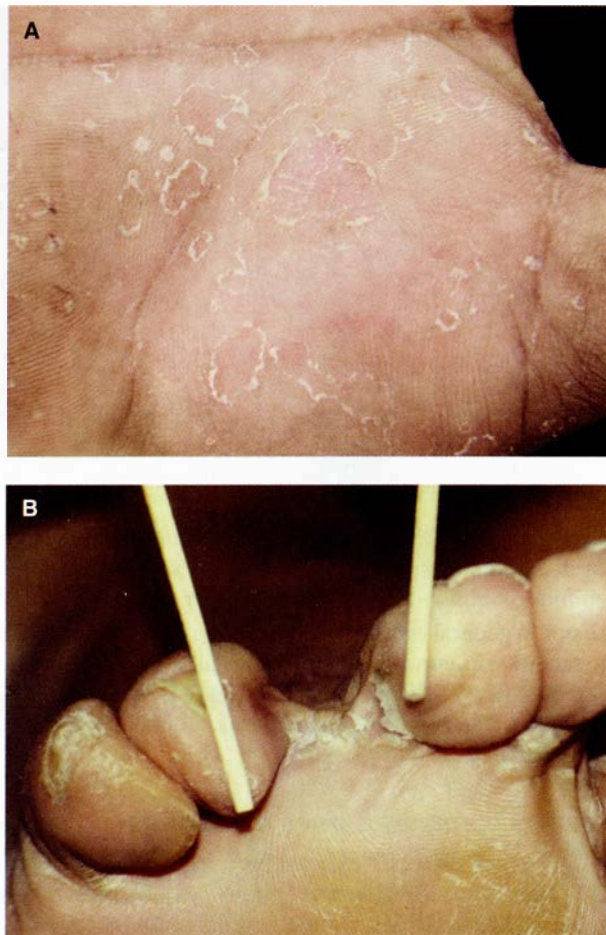
cial; por lo general este cuadro clínico se relaciona con impétigo secundario, con adenopatías cervicales y retroauriculares (figura 6-14). No debe confundirse con la localización facial de la tiña del cuerpo, que genera placas anulares superficiales (figura 6-10).

### Tiña de las manos o *tinea manuum*

La causa primordial es *T. rubrum* (90%); predomina en varones adultos y es poco frecuente en niños. Los factores predisponentes son ocupación manual y sudoración. Afecta una o ambas palmas; de acuerdo con un estudio extenso en musulmanes, predomina en la izquierda. La forma crónica es la más frecuente; se manifiesta por anhidrosis, hiperqueratosis difusa y descamación pulverulenta o placas eritematoescamosas; hay acentuación de los pliegues de flexión (figura 6-15). Con base en las características clínicas, se observa una modalidad hiperqueratósica, exfoliativa o laminar, que es crónica y se origina por *T. rubrum*, y una forma inflamatoria o aguda que se debe fundamentalmente a *T. mentagrophytes*;



**Figura 6-14.** Sicosis de la barba por *T. rubrum*.

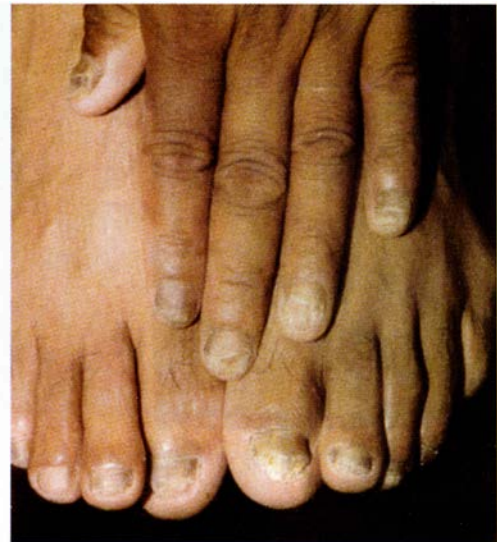


**Figura 6-15.** A) *Tinea manuum*. B) *Tinea pedis*.

se caracteriza por vesículas que a veces adoptan el aspecto de eccema o dishidrosis; puede observarse un borde marginal. Si afecta los pliegues interdigitales se conoce como intertrigo dermatofítico, hay acentuación de los surcos normales, descamación furfurácea y pápulas o vesículas en los bordes. La evolución es crónica, y el prurito, inconstante. La concomitancia de hiperqueratosis en una palma y las dos plantas, acompañada de onicomiasis, se conoce como síndrome de una mano y los dos pies (figura 6-16); en la localización palmo-plantar se puede relacionar con queratodermia de otro origen, en especial hereditarias como la de Unna-Thost.

### Tiña de los pies, *tinea pedis* o pie de atleta

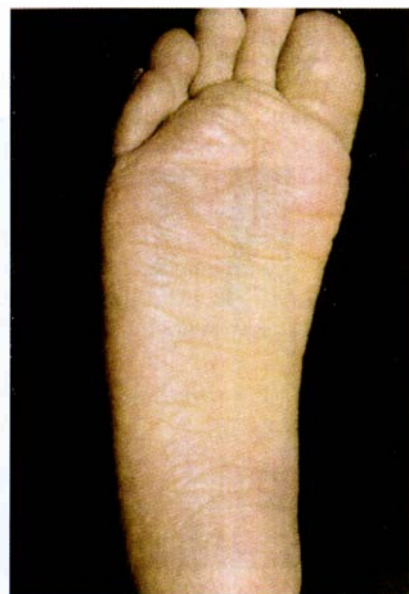
Su causa es *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* o *interdigitale* (*T. interdigitale*) y menos por *E. floccosum*; predomina en varones adultos, pero también se observa en mujeres y niños (figura 6-17). Afecta pliegues interdigitales, plantas y bordes de los pies. Se manifiesta por escamas, maceración, grietas y fisuras (intertriginosa), o por escamas y áreas de hiperqueratosis (hiperqueratósica, seca o en mocasín), casi siempre debidas a *T. rubrum*; vesículas y ampollas (vesículoampollar) o ulceraciones y costras melicéricas (agu-



**Figura 6-16.** Síndrome dermatofítico de una mano y dos pies.

da), generalmente ocasionadas por *T. mentagrophytes*. Puede extenderse a los bordes del pie, a su cara dorsal, o dar formas “en mocasín” o “en calcetín” según el nivel de la afección. La evolución es crónica, se acompaña de prurito y olor fétido; cursa con exacerbaciones en temporadas calurosas y remisiones en épocas frías. En casos crónicos, puede haber una coloración verdosa interdigital que indica relación con microorganismos gramnegativos, como *Pseudomonas* (complejo dermatofítico); también puede haber concomitancia con corinebacterias (eritrasma interdigital) y fluorescencia roja con luz de Wood (cap. 27).

En niños puede haber una modalidad inflamatoria con lesiones interdigitales o vesículas plantares, pero es más fre-



**Figura 6-17.** *Tinea pedis* por *T. rubrum*, niño de ocho años de edad.

cuenta la forma seca con anhidrosis, descamación fina y pulverulenta, así como acentuación de los pliegues de flexión (figura 6-17).

### Tiñas de las uñas, *tinea unguium* u onicomicosis dermatofítica

Es propia de adultos y áreas urbanas. Predomina en uñas de los pies (70%), en especial de los primeros dedos (95%), en 27% afecta uñas de las manos, y sólo en 3% simultáneamente manos y pies (figura 6-16). Predisponen los traumatismos, y la causa principal es *T. rubrum* (87%). Las manifestaciones clínicas se clasifican como sigue:

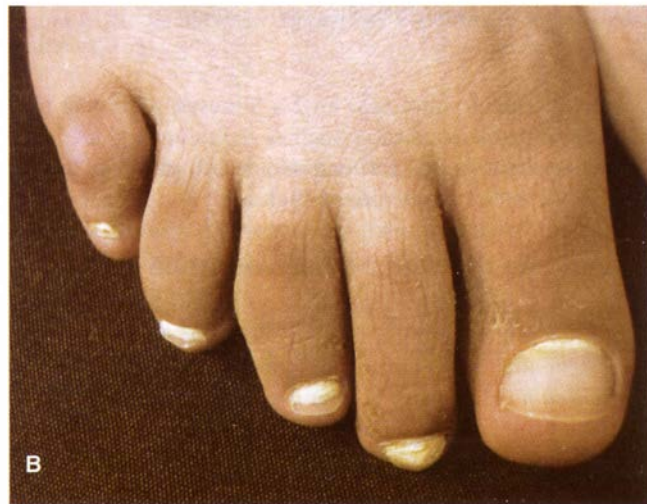
### Clasificación clínica de onicomicosis

- Subungueal distal-lateral
- Blanca superficial
- Blanca proximal subungueal
- Distrófica total
- Endonyx
- Paroniquia (perionixis)\*

En la onicomicosis subungueal distal y lateral, la manifestación más importante es la hiperqueratosis subungueal. Las uñas son opacas, de color amarillento, café (marrón) o grisáceo, son friables y están erosionadas; los bordes dan la impresión de duplicarse (figura 6-18A). Pueden observarse engrosamiento (paquioniquia) y despegamiento (onicólisis), y son poco frecuentes la invasión de la lámina ungueal (onixis) y la paroniquia. La evolución es crónica con invasión lenta y progresiva.

La onicomicosis blanca superficial o leuconiquia tricofítica predomina en el primer dedo del pie. Se caracteriza por pequeñas zonas de color blanco porcelana con superficie rugosa, pero puede extenderse a toda la lámina. Se origina por *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* o *T. rubrum*, pero también puede producirse por *Acremonium*, *Aspergillus* y *Fusarium* (figura 6-18). En la forma subungueal blanca proximal, está afectada la parte subungueal de la uña por debajo de la cutícula, es de color blanco y avanza con el crecimiento de la uña. En las dos modalidades anteriores cuando la afección es total, es frecuente la concomitancia con inmunosupresión. En la variedad endonyx, la afección es de las partes media y distal de la uña, la cual toma un aspecto laminar sin alteración del tejido subungueal; se han descrito *T. soudanense* y *T. violaceum* como causas. En las diferentes variedades clínicas se observan con frecuencia cada vez mayor formas pigmentadas o melanoniquia, que habitualmente se originan por *T. rubrum* y por varios hongos oportunistas.

\*Es la inflamación de los pliegues periungueales, ocasionada fundamentalmente por *Candida*, pero también puede deberse a *Fusarium* y *Scopulariopsis*.



**Figura 6-18.** Onicomicosis. **A)** Subungueal distal. **B)** Leuconiquia tricofítica.

En la modalidad distrófica total hay invasión de la lúnula, las uñas se rompen y desmoronan, tienen aspecto de madera carcomida y dejan un lecho engrosado que también puede quedar destruido (figura 6-18). Hay formas secundarias a cualesquiera de las formas descritas. Las onicomicosis por *S. dimidiatum* o *S. hyalinum* producen onicólisis y algunas veces paroniquia, y puede dar uñas pigmentadas (cap. 31).

### Dermatofitosis inflamatorias

Pueden depender de la respuesta inmunitaria, del dermatofito en sí o de la aplicación prolongada de glucocorticoides. El aspecto modificado de la dermatofitosis de base se llama corticoestropo, que se observa sobre todo en *tinea cruris*, y consiste en mayor eritema y extensión de las lesiones, presencia de placas satélite, estrias atróficas, y aislamiento del dermatofito en el estudio micológico (*T. rubrum* o más de un dermatofito) y *C. albicans* (figura 20-9).

El querión puede afectar cualquier parte de la piel (figura 6-7), y se caracteriza por placas inflamatorias (la manifestación óptima de inmunidad adecuada) con pústulas foliculares, abscesos, úlceras y costras melicéricas. En ausen-



**Figura 6-19.** Granuloma tricofítico por *T. rubrum*.

cia de tratamiento cura solo en 2 a 5 meses, pero deja una zona de alopecia cicatrizal.

Se ha descrito una forma queiloidea en piel cabelluda y una forma profunda quística en ingles.

### Granuloma tricofítico o dermatofítico

Aunque los primeros casos se describieron en la cabeza, actualmente la topografía más frecuente es en las piernas. Suele depender de *T. rubrum*, aunque el caso original fue por *T. violaceum* (Majocchi). Se manifiesta por nódulos de consistencia firme, únicos o múltiples, casi siempre confluentes; pueden disponerse en placas eritematoescamosas arciformes y excepcionalmente verrugosas (figura 6-19). La evolución es crónica y poco dolorosa. En las mujeres se localiza en las extremidades inferiores, y hay antecedente de rasurado de las mismas; en otros sitios, casi siempre hay uso previo prolongado de glucocorticoides. En las formas solitarias, la inmunidad celular es adecuada y la tricofitina es positiva. En las modalidades diseminadas, se encuentra algún grado de alteración inmunitaria. La perifoliculitis nodular granulomatosa de piernas, descrita por Wilson en 1952, se considera una variante clínica del granuloma tricofítico y se han descrito también abscesos por dermatofitos.

Esta forma granulomatosa, también conocida como granuloma de Wilson-Majocchi, es en principio una foliculitis dermatofítica con perifoliculitis granulomatosa que se puede dividir de una manera sencilla en: forma clásica o típica, caracterizada por lesiones nodulares ubicadas fundamentalmente en las extremidades inferiores, y la forma atípica, con placas, celulitis o aspecto de sarcoma de Kaposi de topografía variada, y observada casi siempre en inmunodeficientes.

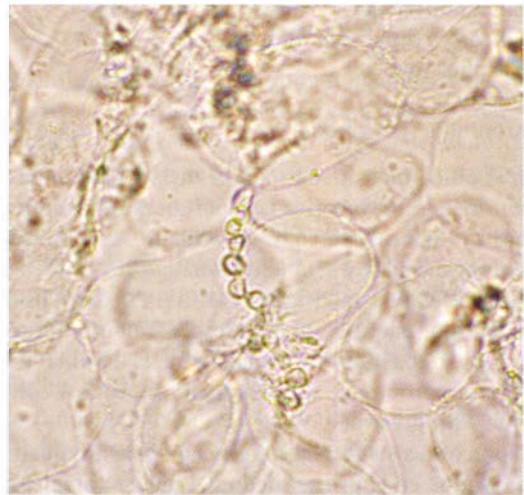
### Micetoma (seudomicetoma)

Para muchos autores es una variedad de granuloma dermatofítico, pues algunos no aceptan la formación de verdaderos granos, y la enfermedad no es exógena como en el micetoma, pues depende de una tiña corporal previa. En la biopsia se encuentran granos formados por agregados de hifas sueltas o

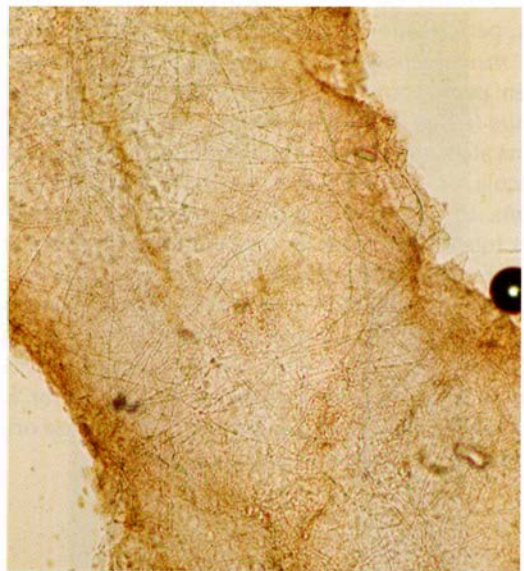
más o menos compactas con fenómeno de Splendore-Hoeppli; éstos son causados por *M. canis*, *T. rubrum*, *M. audouinii* y *M. ferrugineum* (cap. 12).

### Enfermedad dermatofítica, dermatofitosis profunda generalizada o enfermedad de Hadida

Es una forma clínica excepcional y se presenta en individuos con gran deficiencia inmunitaria; el hongo invade tejidos profundos y puede afectar vísceras, principalmente hígado, intestinos, pulmones y sistema nervioso central, así como huesos; en la piel, las lesiones muestran distribución cefalo-caudal, y están constituidas por nódulos, lesiones granulomatosas y placas escamosas. Sin duda hay un factor hereditario o racial, pues la mayoría de los casos se ha descrito en Argelia. Los agentes causales más frecuentes son *T. rubrum*, *T. violaceum* y *T. mentagrophytes*.



A



B

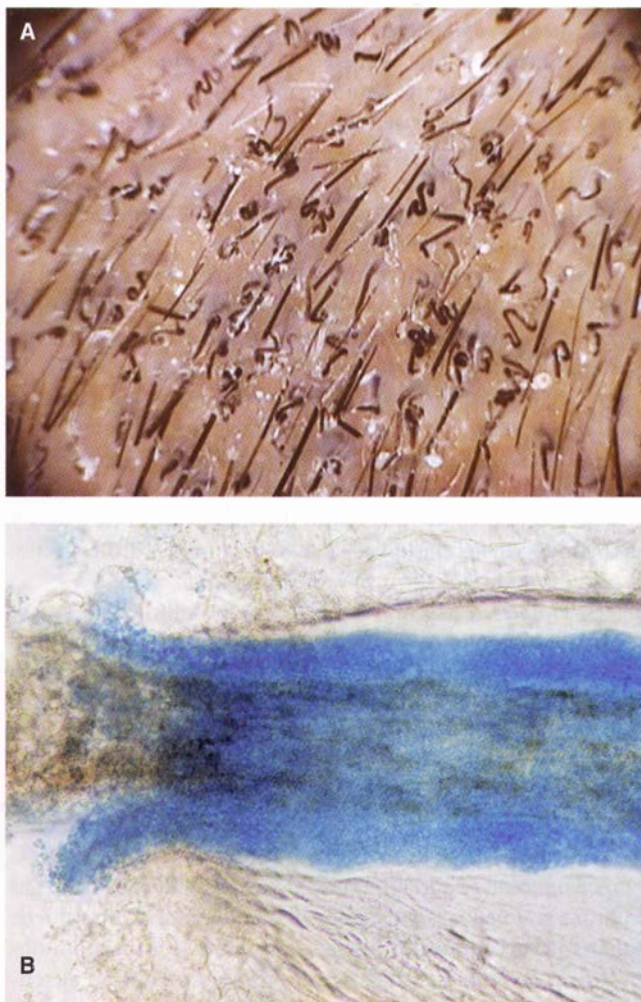
**Figura 6-20.** Examen directo. **A)** Filamentos artrosporados. **B)** Filamentos en tokelau.



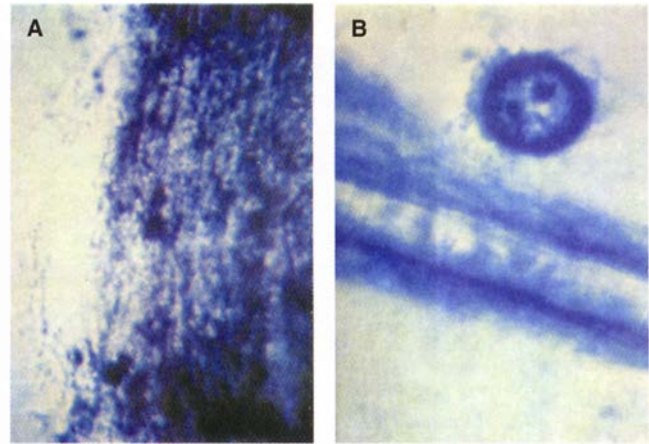
## Estudio micológico

El estudio con luz de Wood (cuadro 5-1) permite establecer si los pelos presentan fluorescencia o no (cuadro 6-6), y en la práctica sólo hay fluorescencia en pelos microspóricos y en fávicos por *T. schoenleinii*. Las muestras de pelos, escamas o uñas pueden obtenerse por medio de raspado con hoja de bisturí, portaobjetos, o cureta en caso de uñas; el análisis directo se lleva a cabo con hidróxido de potasio con o sin dimetilsulfóxido (DMSO); en el caso de pelos, también puede practicarse con lactofenol para preservar las estructuras más tiempo (cap. 5) o con negro de clorazol que facilita la observación de hifas, o esporas, o ambas, dentro del pelo o alrededor del mismo, así como con blanco de calcoflúor y con microscopía de fluorescencia.

En escamas se observan filamentos largos o tabicados y artrosporados; en tokelau y en corticoestropo los filamentos son abundantes (figuras 5-5 y 6-20). Los pelos pueden presentar cinco tipos de parasitación (figuras 5-2, 6-4, 6-21, 6-22 y 6-23), dos endothrix y tres ectoendothrix (cuadro



**Figura 6-21.** Parasitación del pelo. **A)** Examen con dermatoscopio. **B)** Ectoendothrix, microspórico.



**Figura 6-22.** Parasitación del pelo. **A)** Microide; **B)** órganos perforadores.

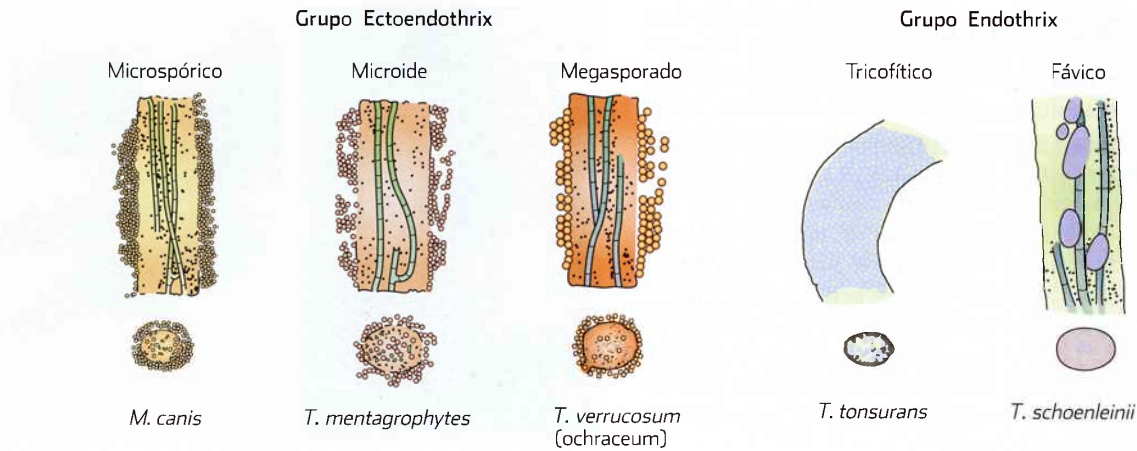
6-6). Del tipo endothrix se distinguen la parasitación tricofítica (*T. tonsurans*) con gran cantidad de esporas agrupadas densamente en el interior del pelo, y una forma fávica con escasas esporas y filamentos, así como con vesículas de aire en el interior del pelo (*T. schoenleinii*).

La parasitación ectoendothrix (ectothrix clásica) tiene una modalidad microspórica (*M. canis*) con esporas pequeñas que forman un manguito alrededor del pelo, una forma microide con esporas con disposición laxa alrededor del pelo (*T. mentagrophytes*) y una presentación megasporada (*T. verrucosum*) con grandes esporas alrededor del pelo. Cuando *T. rubrum* parasita el pelo, es ectoendothrix.

Al observar con el dermatoscopio las placas pseudoalopecias de la tiña microspórica de la cabeza se encuentran pelos quebrados con el extremo distal afilado. Recientemente se ha propuesto nombrar “pelos en coma” a los pelos parasitados por *M. canis*.

El cultivo se efectúa en los medios habituales con antibióticos o sin ellos. Los hongos se caracterizan por tolerar cicloheximida y alcalinizar el medio cuando crecen en agar con glucosa o peptona. Para estimular la fructificación, se utiliza agar-papa o agar-harina de maíz (*corn meal*). Si no se dispone de personal especializado se recomienda el medio de prueba de dermatofito (DTM, del inglés *dermatophyte test medium*), medio con antibacterianos y rojo fenol como indicador, y próximamente el DBM [del nombre preliminar en inglés *dermatophyte blue medium*; el nombre comercial aún está pendiente] (cap. 33); de esta manera se inhiben bacterias, y si crece un dermatofito hay viraje de color amarillo a rojo o a azul en caso del DBM; sin embargo, otros hongos también pueden causar el viraje.

Una técnica sencilla para el aislamiento es el método del tapiz o del terciopelo sintético (cap. 5), el cual es útil en grandes encuestas epidemiológicas o para enviar muestras por correo. Se incuba a la temperatura ambiente y se observan las colonias en menos de una a dos semanas. La obtención y el sembrado de muestras para el cultivo se han mejorado con la utilización de cepillos dentales, de pelo o de cuerpo, así como de hisopos.



**Figura 6-23.** Tipos de parasitación del pelo. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris: Maloine, 1979.)

La identificación se logra al estudiar: las características macroscópicas y microscópicas de las colonias; velocidad de crecimiento, tamaño, color, aspecto y textura; tipo de filamentos, tabiques, clamidosporas, hifas especiales (figura 3-6), y sobre todo por las características de los macroconidios (cuadro 6-7), que en *Trichophyton* son de paredes lisas (figura 6-1), en *Microsporum* equinulados (figura 6-2) y en *Epidermophyton* (que no tiene microconidios) también son lisas (figura 6-3).

**Género *Trichophyton*.** Tiene microconidios abundantes, globosos o piriformes de 2 a 4 micrómetros de diámetro y escasos macroconidios de paredes delgadas, fusiformes o alargados (elongados) de 4 a 8 por 8 a 50 micrómetros (figura 6-1 y cuadro 6-7).

La especie más frecuente es *T. rubrum* (figura 6-24), con morfología microscópica variable, y que con más frecuencia genera colonias de color blanco, algodonosas con un pigmento rojizo o rojo oscuro en el reverso (figuras 6-25 y 6-26); algunas cepas producen un pigmento melanoide que se difunde en el medio y colorea todo el plato. También hay cepas granuladas y plegadas. Los microconidios pueden ser numerosos o escasos, son ovales y nacen a los lados de las hifas; las formas granuladas tienen muchos macroconidios. Cuando se confunde con otros dermatofitos es conveniente la resiembra en agar harina de maíz para observar en 6 a 10 días el pigmento rojo característico.

Le sigue en importancia *T. mentagrophytes*, el cual posee múltiples variedades morfológicas que se han abandonado en la nomenclatura (figuras 6-27 y 6-28). Las cepas antropofílicas se describen como vellosas (*T. mentagrophytes* var. *interdigitale*) o algodonosas de color blanco cremoso y pulverulentas en el centro (figura 6-29); las zoofílicas son evidentemente granuladas (*T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*) con un color blanco cremoso, pulverulentas con los márgenes radiados; en el reverso hay un color rojo o café (marrón). Se observa abundancia de microconidios esféricos, los cuales nacen en cúmulos, así como a lo largo de las hifas; los macroconidios son

cilíndricos y de paredes delgadas y frecuentemente se ven hifas en espiral.

*T. mentagrophytes* var. *erinacei* se halla en erizos; algunos lo consideran una especie aparte (*T. erinacei*), produce colonias de crecimiento rápido, superficie blanca y pulverulenta y en el reverso tienen un color amarillo brillante (figura 6-30); se observan numerosos microconidios elongados que nacen a los lados de las hifas. Se distingue de *T. mentagrophytes* por su incapacidad para usar urea. *T. mentagrophytes* var. *quinckeanum* genera favus en ratones.

Están en aumento las infecciones por *T. tonsurans* (figura 6-27), el cual da lugar a colonias pulverulentas que se pliegan con la edad; el color de la superficie puede ser blanco, gris, café (marrón) claro o amarillo. Por lo general hay un color café (marrón) oscuro en el reverso. Los microconidios son numerosos y de tamaño variable, nacen a los lados de las hifas o en brazos cortos, se disponen en ángulo recto respecto a éstas (Cruz de Lorena); son comunes las clamidosporas y poco frecuentes los macroconidios de paredes delgadas y lisas con algunas hifas en espiral. Se reconocen dos especies: *T. tonsurans* var. *tonsurans* y var. *sulfureum*.

*T. violaceum* (figura 6-31A) genera colonias glabras o ceras de crecimiento lento y textura firme, de color violáceo o rojizo. Al microscopio se observan hifas tortuosas y las estructuras de reproducción son poco frecuentes. Los medios con tiamina disminuyen el pleomorfismo y quizá haya macroconidios alargados y microconidios en forma de clava.

*T. verrucosum* (figura 6-32) da colonias de crecimiento muy lento con textura dura; el cultivo es más rápido a 37 °C y crece mejor si se adiciona 0.1% de extracto de levadura. Las colonias son vellosas y de color blanco o amarillento. Puede haber microconidios en forma de lágrima y macroconidios en forma de "cola de rata", pero por lo general están ausentes; en cambio, hay gran cantidad de clamidosporas que adoptan una disposición de "cascabel de serpiente" y son en particular numerosas a 37 °C. Es útil el medio con tiamina.

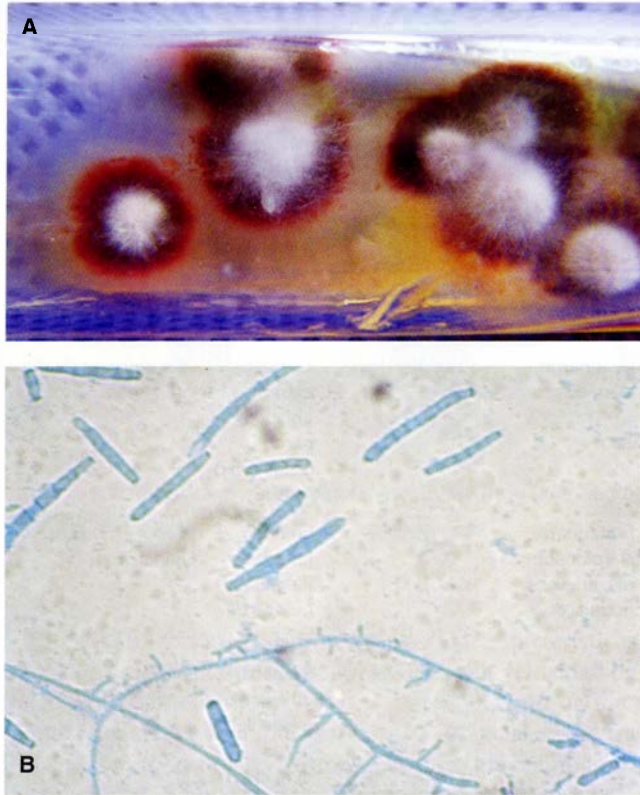
• Cuadro 6-7. Características de los cultivos de dermatofitos

Dermatofito	Características de las colonias				Características microscópicas			
	Crecimiento	Color	Superficie y aspecto del anverso	Reverso	Hifas	Microconidios	Macroconidios	Otras características
<i>E. floccosum</i>	Moderado (10 a 14 d)	Verde oliva, amarillento	Finamente vellosa, plegada, estrellada	Café (marrón) anaranjado	En raqueta, clamidosporas	No hay	En clava o blasto, 2 a 3 lóc., en "racimos de plátanos" deformados	Pleomorfismo rápido. No afecta pelo
<i>M. audouinii</i>	Moderado (7 a 10 d)	Gris	Aterciopelada, plana, en "piel de ratón"	Café (marrón) rojizo	Pectinadas, clamidosporas	Poco frecuentes	En huso, extremos afilados, pared gruesa, 6 o más lóc.	No crece en medio con arroz
<i>M. canis</i>	Moderado (6 a 10 d)	Blanco-amarillento	Vellosa, plana, radiada, o lanosa	Anaranjado	En raqueta, clamidosporas, cuerpos nodulares	Ocasionales	En huso, paredes delgadas, menos de 6 lóc.	Crece en medio con arroz
<i>M. gypseum</i>	Rápido (6 d)	Café canela	Pulverulenta, granulosa, plana	Café (marrón)		Ocasionales	Escasos, en cigarro o salchicha, pared delgada, 1 a 6 lóc.	Pleomorfismo rápido
<i>T. mentagrophytes</i>	Moderado (7 a 10 d)	Blanco marfil	Pulverulenta, granulosa, plana, centro acuminado	Vinoso*	En raqueta, astas de ciervo, espirales, zarcillos	Abundantes, en racimos, redondos	Escasos, fusiformes, largos, estrechos, en "punta de lápiz"	<i>In vitro</i> perfora pelos en 4 sem. Es ureasa + en 5 a 7 d
<i>T. rubrum</i>	Moderado (14 d)	Blanco, difunde pigmento	Vellosa, algodonosa o granulosa y plana	Rojo sangre	Pectinadas, clamidosporas	Piriformes en lágrima, a los lados del filamento	Ocasionales	<i>In vitro</i> no perfora pelos, produce pigmento en agar papa y "corn meal". Var. <i>granulosum</i> es ureasa+
<i>T. tonsurans</i>	Moderado (4 a 14 d)	Variable, gris, café (marrón) "sulfuroso"	Crateriforme, cerebriforme, plegada o plana, pulverulenta	Café (marrón) rojizo	Clamidosporas, artrosporas	Piriforme, en globo aerostático	Poco frecuentes	No produce pigmento en agar papa. Requiere tiamina
<i>T. violaceum</i>	Lento (14 d)	Púrpura o crema	Glabra, cerebriforme, cérea	Púrpura*	Candelabros fávicos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Requiere parcialmente tiamina
<i>T. concentricum</i>	Lento (10 d)	Blanco, crema, rojo amarillento	Glabra, plegada	No hay	"Distorsionadas", candelabros	Poco frecuentes	En "cola de rata"	50% de las cepas requiere tiamina
<i>T. verrucosum</i>	Lento (15 a 30 d)	Blanco-grisáceo	Glabra, plegada	No hay	Clamidosporas en cadenas, "cascabel de serpiente"	En lágrima		Crecimiento óptimo a 37 °C. En 80 a 85% requiere inositol

d, días; sem, semanas; lóc., lóculos; +, positivo; \*, no siempre.

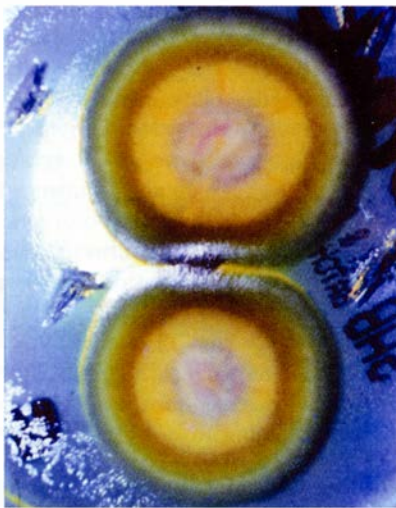
*T. concentricum* (figura 6-33) genera colonias de crecimiento lento y aspecto céreo, de color blanco cremoso o ligeramente rosado, gris o café (marrón) claro, de superficie

blanda, cerebriformes y que al microscopio producen hifas en "asta de ciervo" y clamidosporas; no afecta pelos de la cabeza.



**Figura 6-24.** *T. rubrum*. **A)** Colonia. **B)** Microconidios y macroconidios en salchicha.

*T. schoenleinii* (figura 6-34A) da colonias de crecimiento lento con una superficie glabra de color blanco grisáceo, aspecto cerebriforme y micelio sumergido en los bordes de la colonia. La principal característica es la presencia de hifas en “asta” o “cuerno” (“candelabros fávicos”), es decir, extremos ramificados y redondeados o hinchados. No se encuentran formas de reproducción.

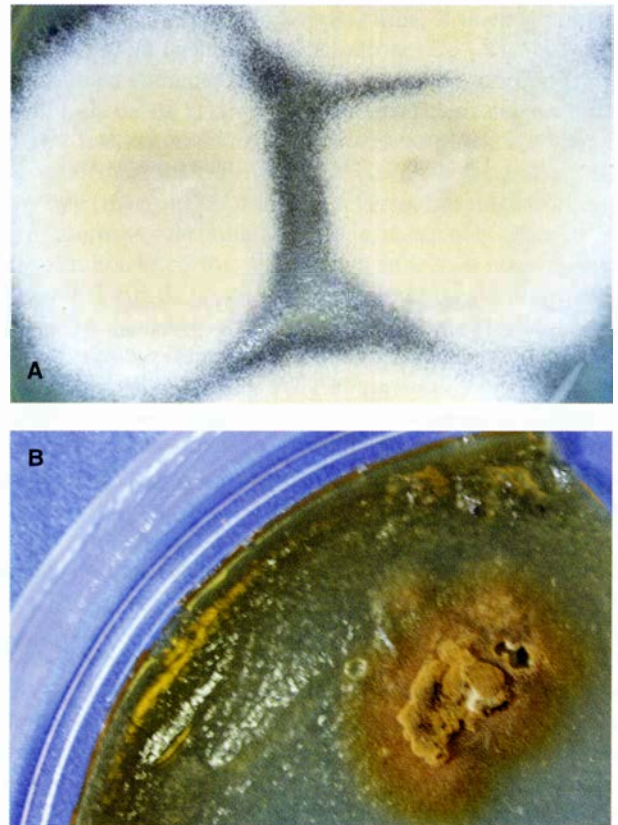


**Figura 6-25.** *T. rubrum*, colonia con difusión del pigmento.

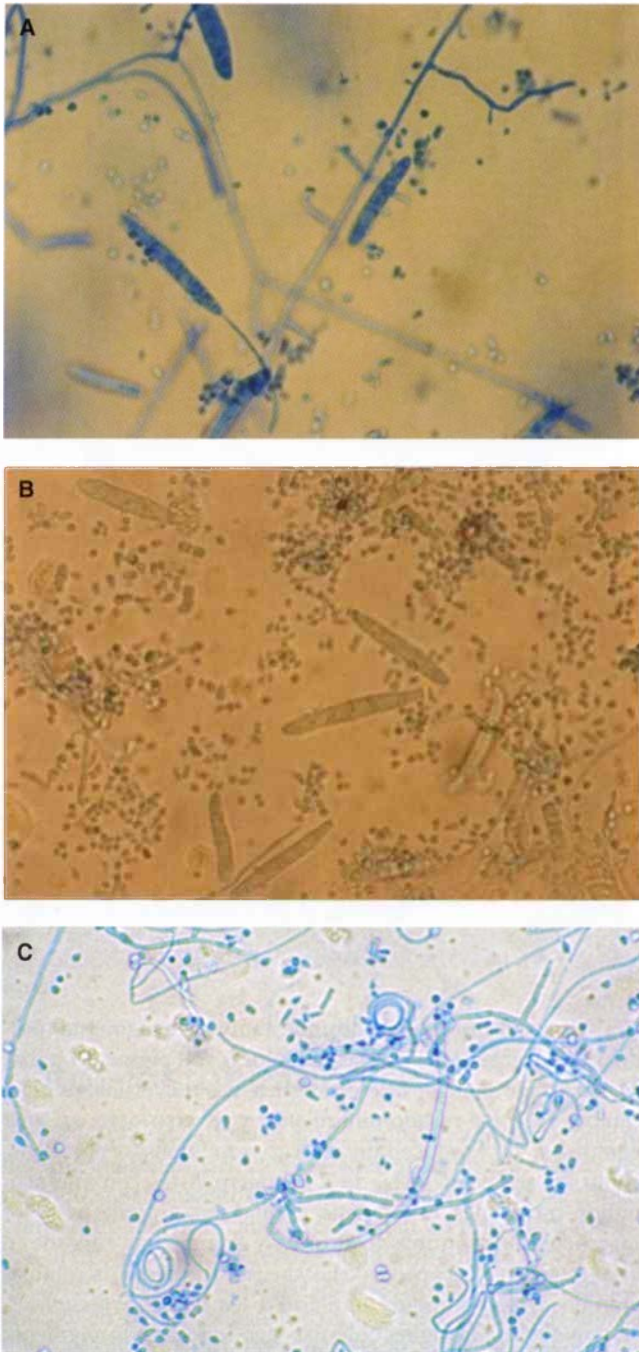


**Figura 6-26.** *T. rubrum*, colonia con pigmento rojo.

*T. soudanense* (figura 6-34B) produce colonias glabras de crecimiento lento, con textura suave y flecos radiados o en forma de estrella; el color es anaranjado, pero algunas cepas producen un color rojo con el tiempo. Puede haber hifas a los lados de los filamentos, pero su principal característica es la presencia de hifas ramificadas y reflexivas o hifas en pequeños fragmentos; tal vez se observen microconidios piriformes.



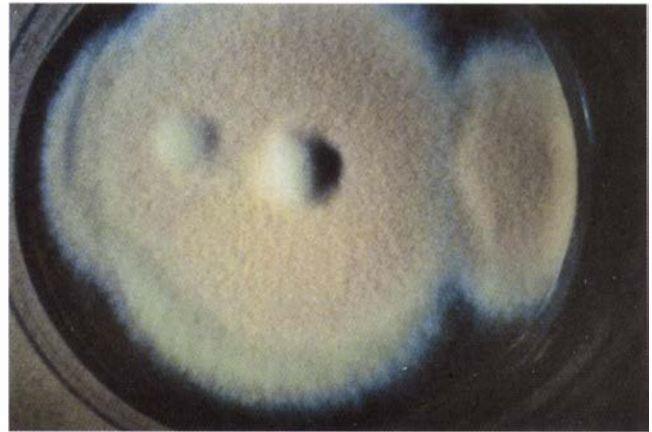
**Figura 6-27.** Colonias. **A)** *T. mentagrophytes*. **B)** *T. tonsurans*.



**Figura 6-28.** *T. mentagrophytes*. **A y B)** Microconidios redondos y macroconidios. **C)** Microconidios en racimos e hifas en tirabuzón.

Tienen limitación geográfica: *T. ajelloi*, *T. equinum* var. *equinum*, *T. equinum* var. *autotrophicum*, *T. simii*, *T. gourvillii*, *T. megninii* y *T. yaoundei*.

**Género *Microsporum*.** La especie observada más a menudo y más importante en este grupo es *M. canis* (figura 6-35). Se caracteriza por colonias de crecimiento rápido de superficie plana y abundantes hifas aéreas que dan un aspecto veloso a la superficie; el centro adopta un color café



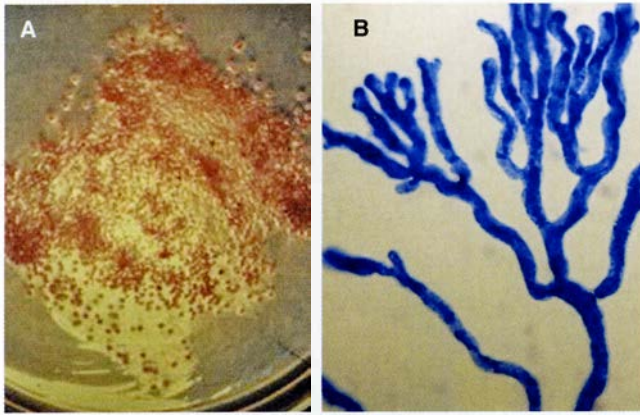
**Figura 6-29.** Colonia de *T. interdigitale*.

(marrón) claro y hay un color amarillo anaranjado en los bordes y al reverso. Se observan macroconidios fusiformes de 7 a 20 por 30 a 60 micrómetros, con extremos afilados y paredes gruesas con espículas o equinuladas (figura 6-2); presentan 1 a 15 lóculos (cuadro 6-7). Se pueden observar hifas en “raqueta”, pectinadas y clamidoconidios (clamidosporas). Se pueden encontrar formas glabras de textura cérea, vellos muy finos en la superficie y con micelio sumergido en los bordes; estas cepas son inestables y se revierten a su forma original con la edad. *M. canis* tiene dos variedades: *distortum* y *obesum*.

Dentro de este género, recupera interés (dado su resurgimiento) *M. audouinii*, que produce colonias planas de color blanco, textura sedosa y el reverso es de color rosado o durazno (figura 6-36). Puede haber microconidios alargados y, si hay macroconidios, tienen un aspecto deformado. Se conocen dos variedades: *langeroni* y *rivalieri*, aunque algunos todavía las consideran especies: *M. langeroni* y *M. rivalieri* (figura 6-37). La primera produce colonias de color café (marrón) o rosado, con surcos radiados; la segunda genera colonias plegadas blanco-grisáceas, céricas, que semejan



**Figura 6-30.** Colonia de *T. erinacei*.



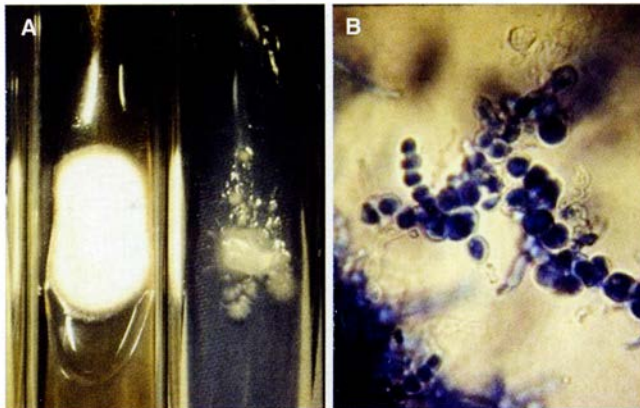
**Figura 6-31.** A) Colonia de *T. violaceum*. B) Candelabro fávico.

vidrio de reloj, presenta hifas pectinadas, es decir, con prolongaciones en forma de peine. Por análisis del polimorfismo del DNA amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD, del inglés *random amplified polymorphic DNA*) (RAPD-PCR) se ha mostrado que *M. langeroni* y *M. audouinii* son variantes morfológicas de la misma especie. El dermatofito geofílico de mayor importancia es *M. gypseum* (figura 6-38), el cual desarrolla colonias de crecimiento rápido de color canela o café (marrón) claro y textura pulverulenta; hay microconidios y macroconidios fusiformes con puntas romas, paredes gruesas y menos de seis lóculos.

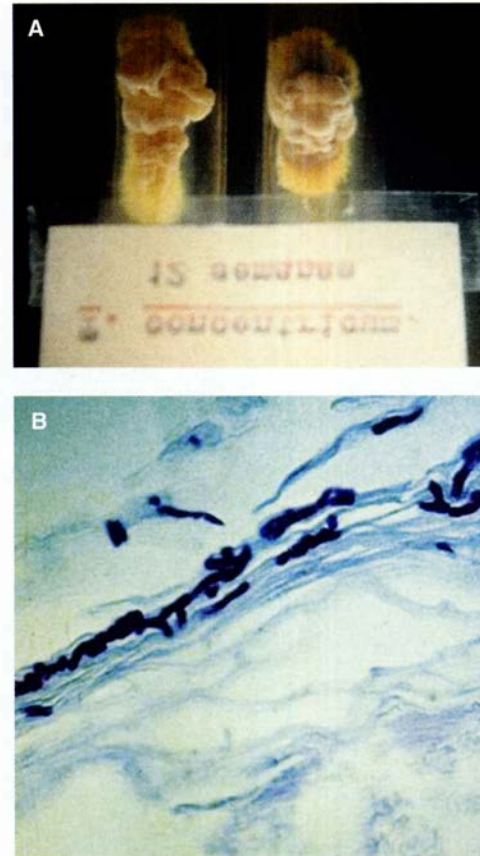
*M. fulvum* es una especie antes clasificada en el complejo *M. gypseum*; la colonia es plana y pulverulenta de color café (marrón) claro o rosado, presenta macroconidios en forma de bala e hifas en espiral.

*M. nanum* se clasifica como geofílico y zoofílico; es probable que los cerdos lo adquieran del suelo; las colonias son de color blanco-amarillento y presentan macroconidios con 1 a 3 lóculos.

*M. ferrugineum* forma colonias radiadas, de color amarillento o rojo oxidado; en el análisis microscópico se observan hifas en bambú.



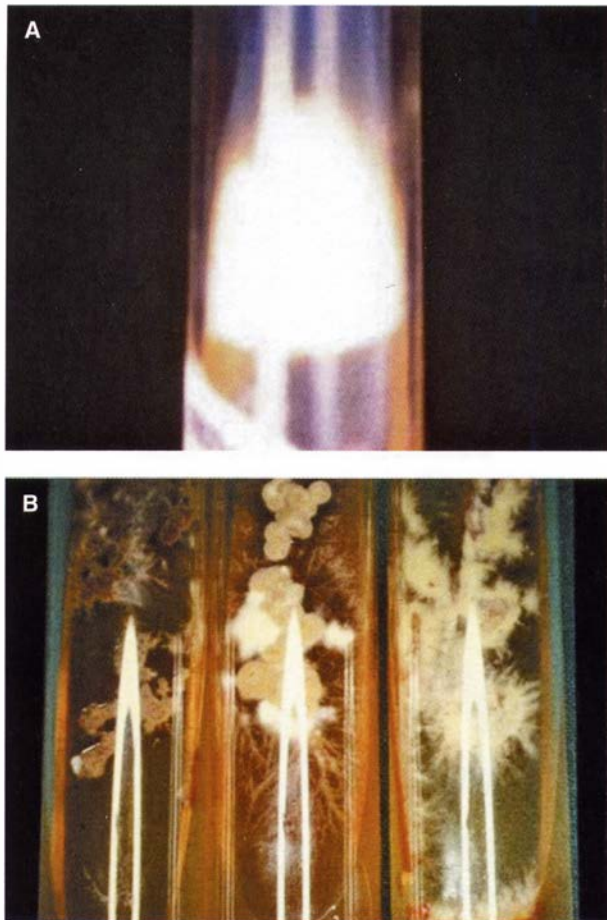
**Figura 6-32.** *T. verrucosum*. A) Colonia. B) Clamidosporas en cascabel.



**Figura 6-33.** *T. concentricum*. A) Colonia. B) Filamentos en la capa córnea.

*Microsporum gallinae* difunde abundante pigmento rosado. *M. cookei* genera colonias granulosas con pigmento rojizo. *M. persicolor* da lugar a colonias plegadas pulverulentas en el centro, de color rosado-amarillento y reverso ocre; en agar peptona al 1% producen un color rosado intenso y al microscopio son semejantes a las de *T. mentagrophytes*, con microconidios piriformes o esféricos e hifas en espiral, pero los macroconidios son más fusiformes y ligeramente rugosos en las puntas; no afecta pelos de la cabeza. *M. praecox* da colonias granulosas con conidios similares a los de *M. gypseum*. *M. vanbreuseghemii* origina colonias algodonosas con pigmento verdoso. Son poco frecuentes y con limitación geográfica.

**Género *Epidermophyton*.** Sólo tiene una especie patógena para seres humanos, *E. floccosum*, que es antropófila, y para fines prácticos no afecta pelos de la cabeza, aunque se han informado casos excepcionales. Se caracteriza por colonias radiadas y finamente pulverulentas de crecimiento rápido, de color verdoso (caqui); cuando envejece aparecen parches algodonosos y plegamientos. Hay macroconidios de 7 a 12 por 20 a 40 micrómetros de diámetro, de paredes delgadas, en forma de mazo o clava con un extremo redondeado (figuras 6-3 y 6-39). No hay microconidios (cuadro 6-7), pero hay numerosas clamidosporas, sobre todo en colonias viejas; la imagen microscópica hace el diagnóstico.

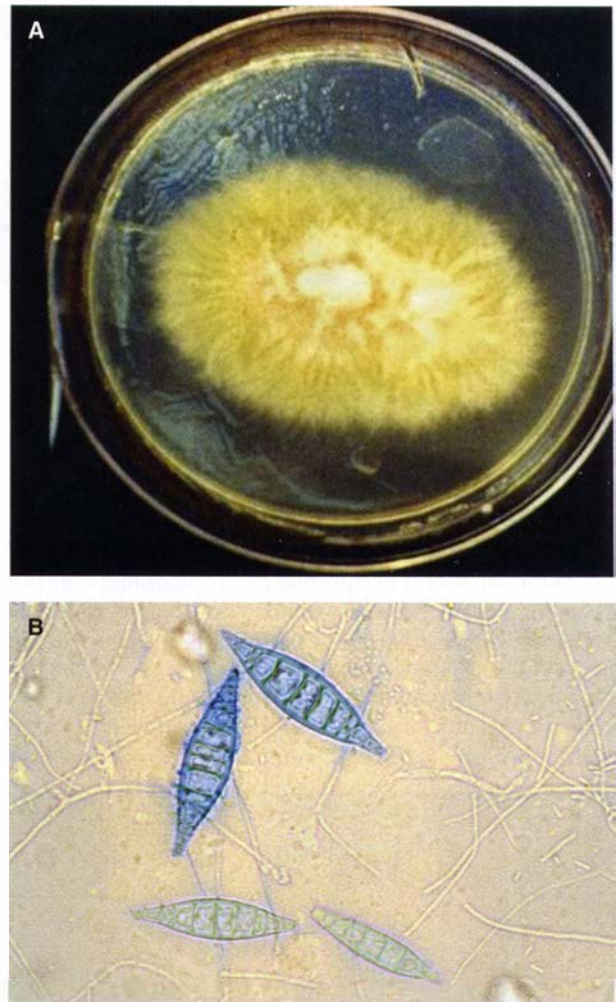


**Figura 6-34.** A) Colonia de *T. schoenleinii*. B) Colonia de *T. soudanense*.

## Datos histopatológicos

En las formas superficiales no es indispensable la biopsia ni hay una imagen específica. En epidermis se observa hiperqueratosis con paraqueratosis y presencia de hifas entre las células córneas. En tiña de la cabeza se detectan los pelos parasitados, con artrosporas redondeadas en los folículos o en el estrato córneo. En la tiña fávica las hifas se encuentran en el estrato córneo, en el tallo piloso y en la cazoleta fávica; hay atrofia folicular (figura 6-40). En la dermis, se presentan vasodilatación e infiltrado linfocitario perivascular. A veces la reacción inflamatoria es subaguda o crónica. En las modalidades inflamatorias, predominan los infiltrados de polimorfonucleares; el querión puede expresar varios patrones inflamatorios que incluyen: 1) perifoliculitis; 2) foliculitis supurativa; 3) foliculitis supurativa con dermatitis supurativa; foliculitis supurativa, dermatitis supurativa y granulomatosa, y 4) dermatitis granulomatosa supurativa con dermatitis fibrosante. En manos y pies, predominan la hiperqueratosis y la acantosis; puede haber espongiosis y formación de vesículas.

En el granuloma dermatofítico se encuentran las esporas en el pelo o libres en los tejidos y rodeadas de reacción inflamatoria intensa, incluso con células gigantes de tipo

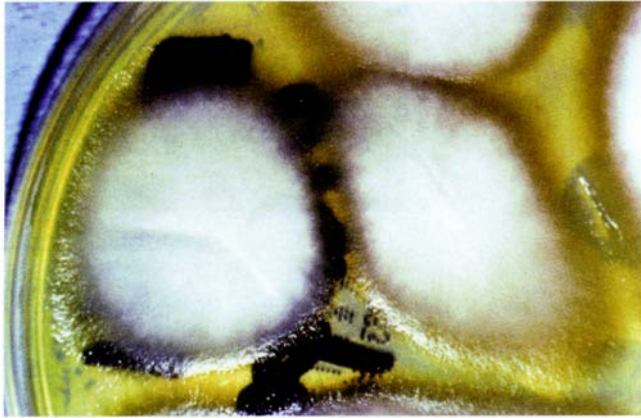


**Figura 6-35.** *M. canis*. A) Colonia. B) Macroconidios en huso, más de seis lóculos.

cuero extraño; en el micetoma, hay granos de 80 a 500 micrómetros con filamentos abundantes y fenómeno de Splendore-Hoepli. En onicomicosis subungueal, las esporas o los filamentos se observan en el hiponiquio o en el lecho

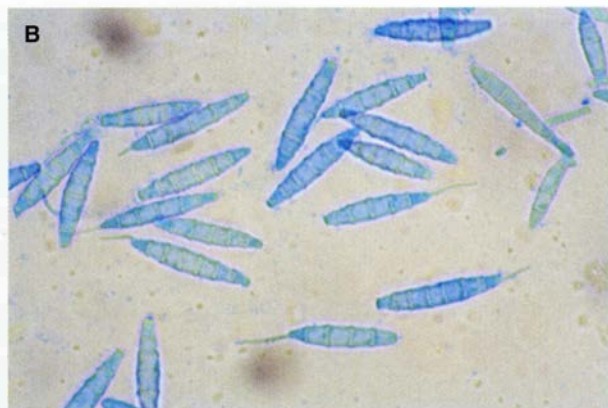
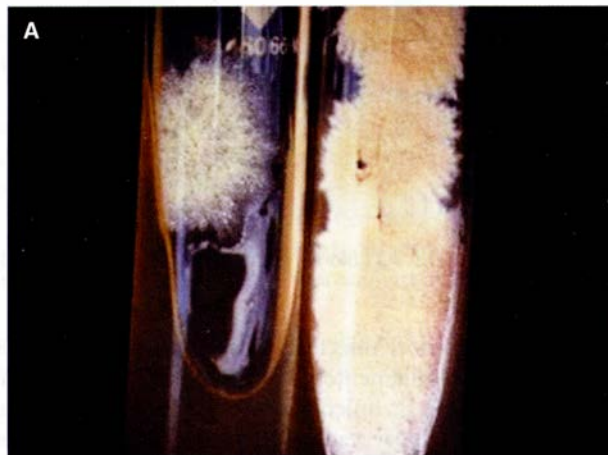


**Figura 6-36.** Colonia de *M. audouinii*.

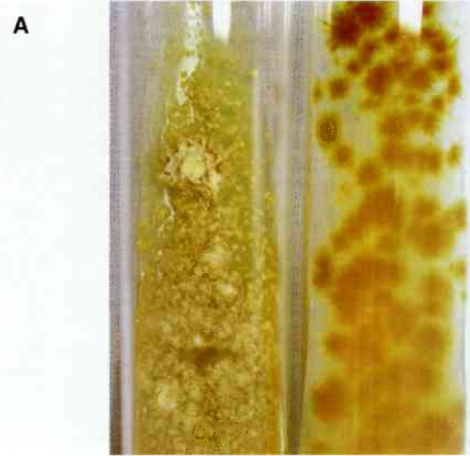


**Figura 6-37.** Colonia de *M. rivalieri*.

ungueal y muestran distribución horizontal (figura 6-41); la reacción inflamatoria es mínima; en la leuconiquia los hongos se comportan como saprofitos con hifas “deformadas”, artrosporas e incluso órganos perforadores. Las estructuras fúngicas se visualizan mejor con tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) o de Gomori-Grocott.



**Figura 6-38.** *M. gypseum*. **A)** Colonia. **B)** Macroconidios con menos de seis lóculos.

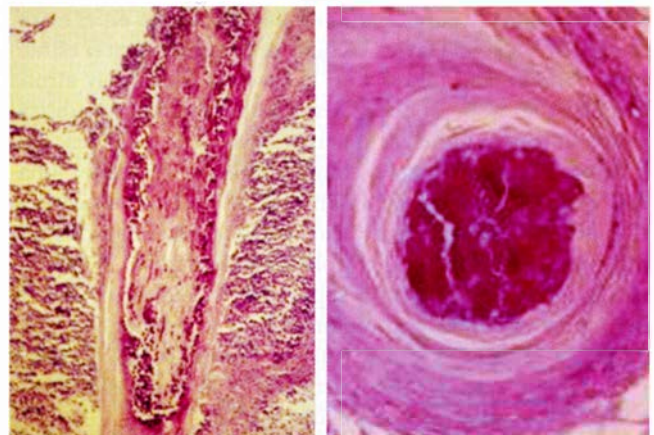


**Figura 6-39.** *E. floccosum*. **A)** Colonia. **B)** Conidios en mazo.

## Datos de laboratorio

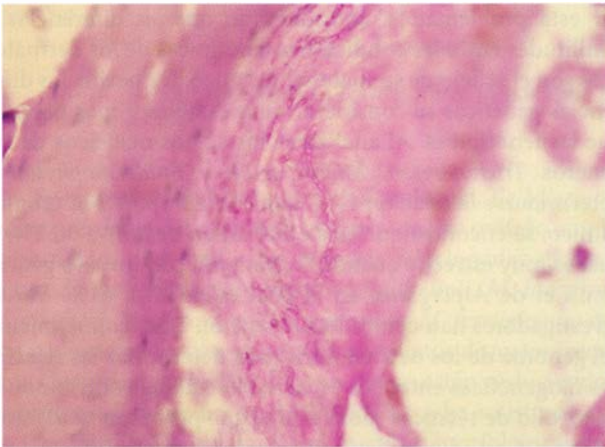
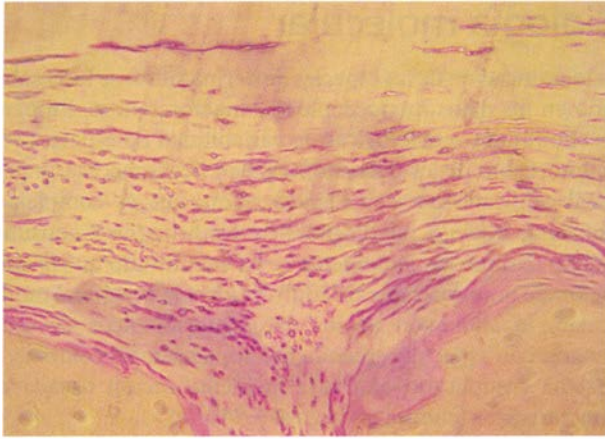
### Luz de Wood

Se realiza en un cuarto oscuro y se utiliza una lámpara de luz ultravioleta de aproximadamente 366 nm y que da una fluo-



**Figura 6-40.** Biopsia en tiña de la cabeza, esporas y filamentos en el folículo piloso.





**Figura 6-41.** Biopsia en onicomicosis, filamentos en la lámina ungueal.

rescencia verde en pelos microspóricos, blanco azulosa en el favus, y no la genera en tiñas tricofticas (figura 5-1A).

### Intradermorreacción con tricofitina

Carece de utilidad práctica. La tricofitina es un antígeno que se obtiene de filtrado de cultivos de *T. mentagrophytes* y, junto con otros antígenos, valora inmunidad celular. En formas inflamatorias o granuloma localizado, da respuesta positiva o hiperérgica; en modalidades secas o en uñas, casi siempre resulta negativa; se encuentra positividad en la población en general, que se explica por un contacto previo con el hongo.

### Presencia de ureasa

El agar urea base se usa para medir la presencia de ureasa, se prepara en forma sólida y se coloca en tubos. Un cambio en el color del medio de amarillo a rojo antes de siete días indica la factibilidad para utilizar la urea (figura 6-42). *T. rubrum* y *T. erinacei* son negativos y *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* y *T. megnini*, son positivos; *T. raubitschekii* (Kwon-Chung y Bennett, 1992) es positivo; ese hongo es similar a *T. rubrum*, pero por esta característica algunos lo consideran una especie diferente.



**Figura 6-42.** Prueba de ureasa.

### Prueba de órganos perforadores

Se practica *in vitro* para producir perforaciones transversales en los pelos. Se usan pelos de color claro (de preferencia de niño) o rubios, aunque en veterinaria se usan crines de caballo; se esterilizan y se colocan con extracto de levadura diluido en una caja de Petri (figura 5-8). Después de la inoculación con la colonia por estudiar se incuban durante dos semanas. Producen órganos perforadores *T. mentagrophytes* y *M. canis*, no así *T. rubrum* y *M. equinum* (cap. 5). Sirve para diferenciar fundamentalmente *T. mentagrophytes* de *T. rubrum* (figura 6-22).

### Infección experimental

Se logra en conejillos de Indias (cobayos o cuyos) y se reproduce la parasitación observada en los seres humanos.

En las mascotas el comportamiento es muy similar a los humanos (figura 6-43A, B y C).

### Temperatura óptima de crecimiento

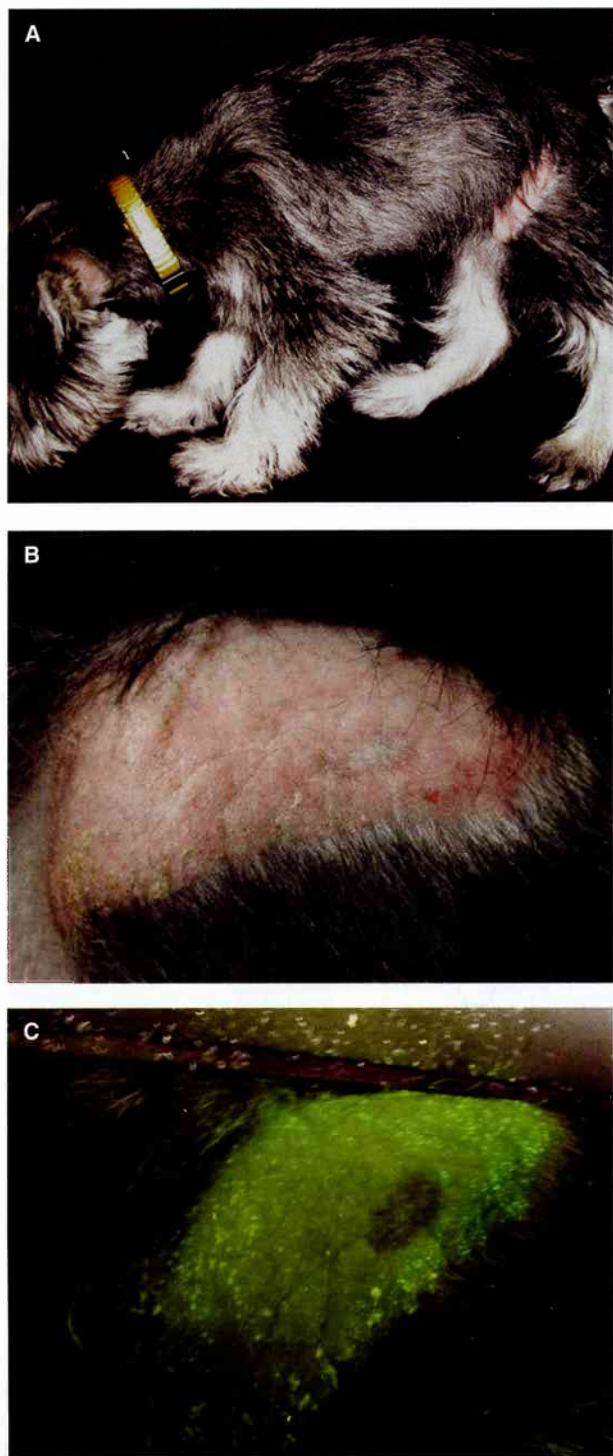
*T. verrucosum* crece exuberante a 37 °C; los demás dermatofitos se desarrollan a la temperatura ambiente.

### Crecimiento en arroz

Se colocan granos de arroz en un pequeño frasco o botella, se cubren con agua destilada y se ponen en el autoclave para la esterilización. Los hongos se inoculan en la superficie de los granos y se incuban por 7 a 14 días. Esta prueba distingue entre *M. audouinii* que no crece en el arroz, y *M. canis* y *M. gypseum* que crecen abundantemente.

### Requerimientos vitamínicos

Permiten demostrar la utilidad de las vitaminas como factores de crecimiento, especialmente en el género *Trichophyton*. Por ejemplo *T. equinum* requiere ácido nicotínico, mientras que *T. tonsurans* y *T. violaceum* necesitan tiamina; 50% de las cepas de *T. concentricum* y 16% de las de *T. verrucosum* tam-



**Figura 6-43.** A) Mascota con tiña por un hongo zoofílico. B) Acercamiento de alopecia en la tiña microspórica. C) Fluorescencia en la tiña microspórica (luz de Wood).

bién utilizan tiamina. *T. megnini* requiere histidina. Se pueden usar tubos disponibles en el comercio, del 1 al 7 (Difco®): el número 1 sólo contiene el medio base de caseína; el 2, inositol; el 3, inositol y tiamina; el 4, tiamina; el 5, ácido nicotínico; el 6, nicotinato de amonio, y el 7, histidina.

## Biología molecular

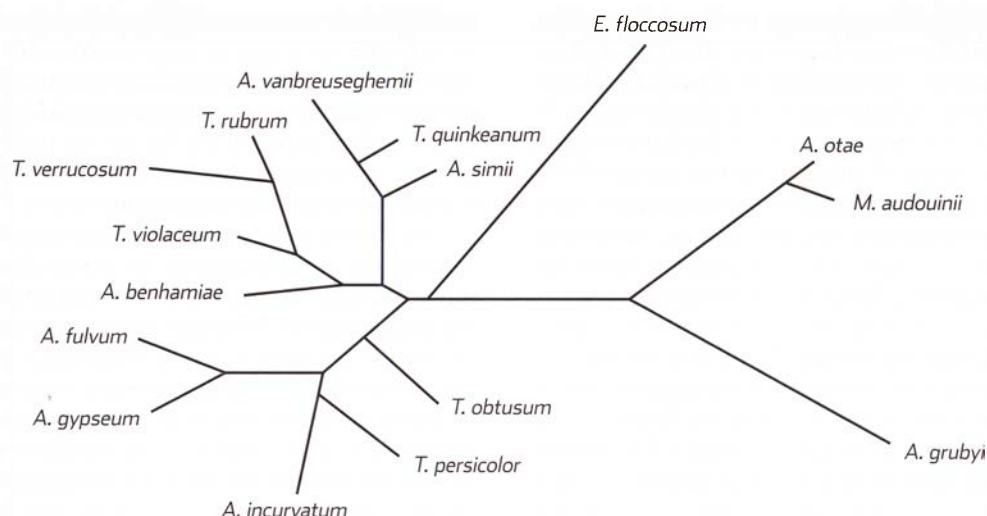
La identificación de las especies de dermatofitos se basa sobre todo en los datos microscópicos y macroscópicos. Empero, las similitudes morfológicas, la variabilidad de especies y el polimorfismo de los dermatofitos, han hecho necesario personal calificado para su identificación, que es compleja y laboriosa; además, el diagnóstico confirmatorio consume mucho tiempo. Recientemente se ha encontrado que la aplicación de quimioterapia ha contribuido a la ocasional modificación o alteración de los datos morfológicos de estos hongos, con aspecto y crecimiento atípicos de las colonias, lo cual ha complicado aún más la identificación basada en características fenotípicas (figura 6-44).

Las técnicas de biología molecular han tratado de resolver esta problemática, considerando que las diferencias o similitudes entre las condiciones fenotípicas de los dermatofitos son el reflejo de su material genético. De hecho, las diferencias genéticas se consideran más estables y más precisas que las fenotípicas. Al analizarse los ácidos nucleicos de los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton* y determinarse la relación G+C que contenía su DNA cromosómico, se encontró que está en el orden de 48.7 a 50.3%, el cual es muy estrecho cuando se compara con un solo género como el de *Aspergillus*, en el cual es de 48 a 61%. Varios investigadores han centrado su atención en el conocimiento del genoma de los dermatofitos para determinar las relaciones filogenéticas entre sus especies, lo cual ha contribuido al desarrollo de técnicas moleculares que permitan la identificación y el estudio epidemiológico de los mismos.

Los investigadores han basado sus estudios principalmente en el DNA mitocondrial (mtDNA) y en el DNA ribosomal (rDNA). Las técnicas de PCR, PCR con secuenciación de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*) (PCR-RFLP), y PCR en tiempo real, han hecho posible la identificación de los dermatofitos en el ámbito de especie, y la posibilidad de discriminar cepas de distintos aislados.

El árbol filogenético de los dermatofitos (figura 6-44) sugiere que *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* muestra vínculo con *Arthroderma benhamie*, y que el teleomorfo de *E. floccosum* debe encontrarse en *Arthroderma*. Se han utilizado técnicas moleculares, como la biotipificación para identificación del RFLP del DNA mitocondrial (mtDNA) en *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* y *E. floccosum*. Por análisis de RNA se ha encontrado que *T. rubrum* tiene dos bandas prominentes de rRNA. La alta calidad del mtRNA fúngico se ha confirmado por hibridación con electrotransferencia Northern (Northern blot) con  $\beta$ -actina cDNA.

Para evaluar la variabilidad genética se ha usado el análisis RAPD que puede utilizarse para la diferenciación de *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. rubrum* y *E. floccosum*. En general, *T. mentagrophytes* tiene un taxón heterogéneo, pero *T. interdigitale*, de acuerdo a sus perfiles de restricción de mtDNA, es homogéneo en Japón y muy similar a *A. vanbreuseghemii*. Puede considerarse que *T. tonsurans* y *T. schoenleinii* son variantes de *T. mentagrophytes*.



**Figura 6-44.** Árbol filogenético en dermatofitos. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London. Arnold 1998.)

Se ha detectado heterogeneidad molecular de *Microsporum* y presencia del complejo *M. canis*, que en sentido amplio es zoofílico, pues hay otras especies relacionadas desde el punto de vista biológico, como *M. audouinii*, *M. langeroni*, *M. rivalieri*, *M. distortum*, *M. equinum* y *M. ferrugineum* que son conespecíficas con *M. canis*. Los epítetos *distortum*, *equinum*, *langeroni* y *rivalieri* hoy en día se están reduciendo a sinónimos. Por medio de RAPD-PCR, se ha mostrado que *M. langeronii* y *M. audouinii* son variantes morfológicas de la misma especie.

En la onicomicosis, para aumentar la sensibilidad y la especificidad del método de diagnóstico molecular, se ha empleado PCR seguida de RFLP; en la PCR se ha encontrado amplificación de los fragmentos del gen que codifican para 18S-rRNA en uñas enfermas, no así en uñas sanas; para reconocer las especies se han empleado los patrones obtenidos del RFLP usando la enzima de restricción *HaeIII*, lo que ha ayudado al reconocimiento de las distintas especies involucradas. Por otra parte, la PCR en tiempo real combinada con el RFLP, y la PCR anidada (*nested PCR*) se han utilizado para secuenciar el gen 28S del RNA ribosomal, con la finalidad de lograr una rápida detección e identificación de aislados de dermatofitos y otros hongos patógenos relacionados con los especímenes.

Otros genes, como el gen que codifica para la quitina sintetasa I (CHSI, del inglés *chitin synthase I gene*) o el gen que codifica para la DNA topoisomerasa II (TOP2) se han empleado como blanco para la identificación de especies de dermatofitos.

Las técnicas basadas en biología molecular hacen posible la identificación de especies de dermatofitos y la discriminación de distintos aislados en el ámbito de cepas.

## Complicaciones

Infección agregada y dermatitis por contacto; en pies, erisipela; en ingles, dermatitis crónica, o la aplicación a largo pla-

zo de glucocorticoides tópicos puede dar lugar a candidosis (candidiasis) agregada (figura 20-9). En formas inflamatorias, puede haber lesiones a distancia (ides), como pápulas, vesículas e incluso eritema nudoso o polimorfo.

## Diagnóstico diferencial

La tiña de la cabeza, con dermatitis seborreica, alopecia areata, tricotilomanía, psoriasis, lupus eritematoso discoide, impétigo y foliculitis; la tiña del cuerpo, con psoriasis, dermatitis seborreica (sobre todo con las llamadas ecemátides figuradas), pitiriasis rosada, liquen simple, eccema numular, granuloma anular, liquen plano, lupus eritematoso, pitiriasis versicolor (figuras 7-2 a 7-5) y eritema anular centrifugo. El tokelau, con ictiosis y psoriasis. La tiña de la ingle, con candidosis (figura 20-9), eritrasma (figura 27-1), psoriasis invertida, dermatitis seborreica y dermatitis por contacto; la de la barba, con sicosis vulgar, sifilides y acné; la de manos, con psoriasis, eccema dishidrótico y dermatitis por contacto; la de los pies, con psoriasis palmoplantar, impétigo, queratólisis plantar (figuras 29-1 y 29-2), dishidrosis, candidosis, queratosis arsenical e infecciones por *Hendersonula* o *Scytalidium* (figura 31-23). La tiña de uñas, con candidosis (figuras 20-11 y 20-12), otras micosis o distrofia ungueal. La enfermedad dermatofítica con tuberculosis y sífilis terciaria.

Desde el punto de vista micológico, en el examen directo se puede confundir con filamentos de *Candida* (figura 20-15), *Malassezia* sp. (figura 7-7) y *Exophiala* (*Hortaea*) *werneckii* (figura 9-4). Los dermatofitos pueden confundirse entre sí.

## Tratamiento

Las tiñas secas de la cabeza curan solas al llegar la pubertad; las formas inflamatorias desaparecen de manera espontánea

en semanas o meses y dejan alopecia permanente; aun así, dada la contagiosidad en las primeras y la morbilidad en las segundas, siempre deben ser tratadas por el médico. El tratamiento más adecuado es la griseofulvina, 10 a 20 mg/kg de peso al día y, en casos resistentes, hasta 30 mg durante 8 a 12 semanas. En mayores de 12 años de edad, se proporcionan 500 mg/día (aunque algunos autores recomiendan dosis mayores para la griseofulvina micronizada). Se aumenta la absorción si se toma el medicamento después de ingerir alimentos con grasas, leche o helados; la disponibilidad de este medicamento es cada vez más limitada en todo el mundo.

Es posible agregar antimicóticos tópicos o disulfuro de selenio al 2.5% o azoles en champú para eliminar las esporas viables de la superficie de la piel cabelluda; luego de una semana, ya no hay transmisión. Conviene frotar ligeramente las zonas afectadas durante el baño para eliminar pelos o escamas parasitados. El tratamiento dura de 2 a 3 meses (se aconseja prolongarlo un mes luego de la curación). Se deben buscar animales o parientes infectados y utilizar blanqueadores para desinfectar fómites (fomes).

En querión de piel cabelluda, algunos recomiendan prednisona, 2 mg/kg de peso corporal al día durante las primeras dos semanas junto con los antimicóticos, y otros, 20 mg/día durante cinco días, e iniciar los antimicóticos al tercer día. Sin embargo, estudios comparativos no han mostrado superioridad de la griseofulvina con prednisona en comparación con el antimicótico solo, aunque quizá sean útiles los glucocorticoides orales al finalizar el tratamiento para disminuir el grado de alopecia cicatrizal.

Se puede utilizar con igual eficacia terbinafina, 125 mg/día, si los pacientes pesan 20 a 40 kg, y 62.5 mg/día si pesan menos de 20 kg. En niños de más de 40 kg, la dosis es la de adultos, de 250 mg o 10 mg/kg, y la dosis ponderal es de 3 a 6 mg/kg/día y en caso de tiñas tricofíticas se administra durante dos semanas como mínimo y en caso de microspóricas durante cuatro semanas, aunque en ocasiones hay que prolongarlo más tiempo. Otra alternativa en tiñas microspóricas es el itraconazol, 100 mg/día por cuatro semanas o en niños 3.3 a 6.6 mg/kg/día. Tanto la terbinafina como el itraconazol también pueden administrarse como terapia intermitente ("pulsos") de una semana cada mes, por lo menos tres meses; persiste en el estrato córneo tres a cuatro semanas después de haber terminado el esquema terapéutico; es posible proporcionar fluconazol en dosis semanales de 6 a 8 mg/kg/día durante 20 días. En *M. canis*, no se ha precisado la eficacia verdadera de la terbinafina, ni la dosis, aunque se recomienda el doble.

Tienen interés histórico el acetato de talio y la radioterapia para provocar depilación transitoria, así como la depilación manual.

En otras ubicaciones, como en el cuerpo, las ingles, las manos y los pies, sólo se recomiendan antimicóticos sistémicos cuando hay formas diseminadas, resistentes a tratamiento local, recurrentes o en modalidades inflamatorias o profundas. En adultos, se utilizan las dosis que siguen: griseofulvina, 500 mg/día, y ketoconazol, 200 mg; este último sólo se recomienda en tratamiento a corto plazo dada la

posibilidad de aparición de hepatitis (aun cuando esto es poco frecuente, 1 por 10 000); itraconazol, 100 mg/día en una sola toma; en piel lampiña, se pueden usar 400 mg/día por una semana y en los pies por una a dos semanas. La dosis de terbinafina es de 250 mg/día por vía oral por 1 o 2 semanas, y la de fluconazol, de 150 mg en dosis única semanal. En el tokelau es muy eficaz la griseofulvina.

En formas frecuentes y no complicadas, casi siempre basta el uso de fármacos por vía tópica. Pueden emplearse medicamentos clásicos, como los toques yodados al 0.5 a 1%, el ungüento de Whitfield (vaselina con ácido salicílico al 3% y ácido benzoico al 6%) o tolnaftato al 1% en solución, crema o polvo; este grupo también comprende tolclato, tolindato, pirrolnitrina y ácido undecilénico, así como griseofulvina tópica. Hay muchos imidazoles tópicos y se encuentran en aumento constante: miconazol al 2% o clotrimazol al 1% (crema o solución) aplicados dos veces al día, isoconazol (crema o solución), oiconazol (crema), tioconazol (crema o solución), sulconazol (crema), econazol (crema o solución), ketoconazol (crema), bifonazol (crema o solución); también la naftifina y la terbinafina (crema, solución y emulsión-gel), la ciclopiroxolamina (crema o solución) y la butenafina (crema y solución al 1%); pueden aplicarse una o dos veces al día.

Los polvos antimicóticos se indican en pies y se recomiendan a largo plazo. En tiñas hiperqueratósicas de pies y manos, algunos sólo utilizan pastas exfoliativas a base de ácido salicílico o urea. En general, en tiñas de la piel lampiña bastan cuatro semanas de tratamiento, pero éste puede prolongarse en ingles, manos y pies. Las terapéuticas son susceptibles de acortarse con los nuevos derivados, pues en algunas localizaciones bastan siete días de tratamiento, por ejemplo con terbinafina, o con el uso de lipogel.

En caso de infección secundaria, se utilizan fomentos con antisépticos, ácido acético, clioquinol, retapamulina, mupirocina, fusidato sódico o tintura de Castellani; si hay celulitis, se prescriben antibióticos sistémicos. Cuando hay dermatitis por contacto, conviene tratarla antes de proporcionar antimicóticos.

En general las uñas son resistentes al tratamiento tópico, y se aumenta la penetración de los fármacos por medio de oclusión y con coadyuvantes en el transporte; conviene al mismo tiempo eliminar la queratina infectada mediante extirpación quirúrgica parcial o eliminación de restos queratinizados; también se pueden usar sustancias químicas que disuelvan la queratina, como urea al 40%. La avulsión ungueal incrementa el índice de curación de 47 a 82%, al igual que la combinación de un antimicótico sistémico con un tópico.

Para medir la eficacia de un compuesto en la uña, se marca ésta en la unión sana y enferma (técnica de Zaias) y se mide mensualmente; esta técnica tan sencilla permite observar si hay mejoría o invasión fúngica proximal. Por vía oral es útil la griseofulvina, 1 g/día, por lo menos durante 6 a 12 meses. El ketoconazol, 200 mg/día por el mismo periodo, es eficaz pero no se recomienda su uso a largo plazo por el riesgo de hepatotoxicidad, aumento asintomático de trans-

aminasas, así como por la interferencia con la biosíntesis de andrógenos. El itraconazol se indica en dosis continuas de 200 mg/día durante tres meses, o en terapia intermitente (pulsos), 400 mg una semana de cada mes, durante al menos cuatro meses.

La terbinafina se utiliza en dosis continuas de 250 mg/día durante 3 a 4 meses o en terapia intermitente, 500 mg una semana de cada mes, durante al menos 3 o 4 meses. El fluconazol se proporciona en dosis de 150 mg en una dosis semanal durante 8 a 12 o hasta 24 meses, o en la dosis de 300 mg que permite acortar el tiempo de tratamiento. Estudios de medicina basada en evidencias han revelado que los tratamientos estándar con itraconazol producen 25 a 40% de uña libre de enfermedad, y con terbinafina, 35 a 50%. En onicomiosis en SIDA, se recomienda la terbinafina, por su mejor absorción ante gastropatía y pocas interacciones en el ámbito del citocromo P-450.

Entre los medicamentos locales más recomendables figura el barniz de tioconazol al 28%, la amorolfina al 5%, el ciclopirox al 8% o el bifonazol al 1% combinado con urea al 40%. Esta última combinación, aplicada bajo oclusión, permite la avulsión química ungueal en dos a cuatro semanas, lo que acorta el tiempo de tratamiento; por la incomodidad relativa, se recomienda cuando hay pocas uñas afectadas, en niños o ancianos, en pacientes con infecciones mixtas, o ante contraindicaciones para antimicóticos sistémicos. También se indica la avulsión quirúrgica de la parte afectada de la uña o el uso de una fresa dental, siempre combinando con un medicamento oral que habitualmente se proporciona por un tiempo más breve. Se ensayan otros barnices, entre ellos el de terbinafina, así como tratamientos con láser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), y terapia fotodinámica.

Se han propuesto criterios de curación en onicomiosis que incluyen como datos principales: 1) ausencia de signos clínicos (uña normal) o 2) examen directo, o cultivo, o ambos, negativos, acompañados de cualquiera de los signos menores siguientes: a) hiperqueratosis subungueal mínima distal y b) engrosamiento leve de la lámina ungueal, dado

que la persistencia de alguna de estas últimas alteraciones no necesariamente traducen persistencia de la infección cuando el tratamiento ha sido adecuado.

Por otra parte, los siguientes datos indican fracaso del tratamiento: 1) alteraciones sugestivas de onicomiosis en > 10% de la superficie ungueal; 2) cambios de coloración (blanco-amarillento, anaranjado o café [marrón]); 3) onicolisis, y 4) hiperqueratosis lateral y del borde de los pliegues ungueales laterales.

Pueden presentarse recurrencias en 10 a 53% de los casos.

Resulta más útil el tratamiento sistémico y tópico combinado, pues permite usar itraconazol, terbinafina o fluconazol por menor tiempo, lo que evita efectos colaterales e interacciones. En el capítulo 35 se presenta más información sobre las indicaciones y las contraindicaciones de los antimicóticos.

## Prevención

Son recomendables las medidas higiénicas generales: evitar el uso de ropa sintética muy entallada, y sudoración excesiva; secado cuidadoso de los pies después del baño; evitar el abuso de calzado cerrado, de material plástico, o de tenis. En uñas, corte y limado frecuente durante el tratamiento; la aplicación de antimicótico local tras la curación, de preferencia en barniz, previene recurrencias.

En animales hay una vacuna contra *T. verrucosum* que se aplica con cierto éxito en Rusia y algunas partes de Europa.

## Pronóstico

Es benigno; algunas formas curan solas, otras son de evolución crónica; hay modalidades molestas por el prurito o por la deformación estética; en la cabeza quizá sea importante la alopecia cicatrizal. Las formas inflamatorias, sobre todo en los pies, pueden ser minusvalidantes.

## Bibliografía

- ♦ Abbruzzese MA, Ribeiro C, Kien C, Cordero A. *Granuloma de Wilson-Majocchi*. Dermatofitosis extensa y granulomatosa de Wilson-Majocchi en una paciente inmunodeprimida. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Dermatología Argentina* 1998;4(1):35-38.
- ♦ Adams BB. *Tinea corporis gladiatorum*. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(2):285-90.
- ♦ Aditya K, Gupta A, Ricci MJ. *Diagnosing Onychomycosis*. *Dermatol Clin* 2006;24:365-369.
- ♦ Albanese GC, Aste N, Biggio P et al. *Epidemiologia, eziologia, patogenesi della tinea capitis*. *G Ital Dermatol Venérol* 1999;134:451-459.
- ♦ Arenas R. *Dermatofitosis en México*. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:63-67.
- ♦ Arenas R. *Las onicomiosis*. Aspectos clinicoepidemiológicos, micológicos y terapéuticos. *Gac Méd Mex* 1990;126(2):84-91.
- ♦ Arenas R, Arce M, Leyva J. *Onicomiosis dermatofítica*. Estudio abierto, comparativo y al azar entre pomada de bifonazol-urea combinada con un monopulso de itraconazol o terbinafina. *Dermatol Rev Mex* 1999;43(4):149-156.
- ♦ Arenas R, Cedeño L, Vásquez E, Aguilar MR, Calderón C, González N, Calleros S, Hernández O, Mendoza M. *Micosis superficiales en geriatría*. Estudio retrospectivo de los casos estudiados en 10 años en un hospital general de la Ciudad de México. *Dermatol Rev Mex* 2004;48(6):300-306.
- ♦ Arenas R, González F, Tarango V, Vásquez del ME, Fernández R, Nazar D, Méndez-Tovar L, Muñoz F, Vera L, Frías G, Magaña C, Honda S. *Micosis superficiales en adultos mayores*. Cuarta revisión.

- sión del consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento. Facultad de Medicina, UNAM. CILAD, Asociación Mexicana de Micología Médica 2008.
- ◆ Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vera L, Welsh O. *Tinea incógnito*. *Clinics in Dermatology* 2010;28:137-139.
  - ◆ Arenas R, Ocejo D. *Onicomycosis: frecuencia actual en un departamento de dermatología de la Ciudad de México*. *Dermatol Rev Mex* 1997;41(5):171-175.
  - ◆ Arenas R, Rosales C. *Onicomycosis y tiña de los pies*. Estudio de 31 casos en edad pediátrica. *Dermatol Rev Mex* 1997;41(4):139-142.
  - ◆ Arenas R, Rubalcaba J, Leyva J et al. *Onicomycosis y diabetes mellitus tipo 2*. *Dermatol Rev Mex* 1999;43(1):1-7.
  - ◆ Arenas R, Toussaint S, Isa-Isa R. *Kerion and dermatophytic granuloma*. Mycological and histopathological findings in 19 children with inflammatory tinea capitis of the scalp. *Int J Dermatol* 2006;45:215-219.
  - ◆ Asz-Sigall D, Arenas R. *Epidermophyton floccosum como causa de dermatofitosis*. Experiencia de 24 casos estudiados en diez años. *Dermatol Rev Mex* 2004;48(2):67-70.
  - ◆ Badillet G. *Les Dermatophytes*. París. Varia 1977.
  - ◆ Baran R, Hay R, Tosti A, Haneke E. *A new classification of onychomycosis*. *Br J Dermatol* 1998;139:567-571.
  - ◆ Bojorquez MA, Arenas R, Molina de Soschin D, Vega-Memije E. *Granuloma tricofítico y querion de Celso: datos clínicos, micológicos e histopatológicos de nueve casos*. *Dermatología Rev Mex* 2002;46:15-22.
  - ◆ Bonifaz A. *Micología Médica básica*. 3era Ed. México. McGraw-Hill 2009:59-99.
  - ◆ Bonifaz A, Araiza J, Koffman-Alfaro S et al. *Tinea imbricata: an autosomal dominant pattern of susceptibility in a polygamous indigenous family of the Nahuatl zone in Mexico*. *Mycoses* 2004;47:288-91.
  - ◆ Caire P. *Quatorze cas de tinea imbricata découverts dans la region tojolabal de l'état de Chiapas (Sud-ouest du Mexique) caractéristiques mycologiques et remarques sur le traitement par la griseofulvine et le ketoconazole*. *Bull Soc Myc Méd* 1984;XIII(1):73-78.
  - ◆ Clayton YM. *Superficial fungal infections*. En: Harper J, Oranje A, Prose N, eds. *Textbook of pediatric dermatology*. Londres. Blackwell Science 2000:447-472.
  - ◆ Córdoba ME, Arenas R, López C, Crespo A, Monroy E. *Síndrome de Down*. Frecuencia y características de la onicomycosis de los pies. *Dermatol Rev Mex* 2000;44(1):5-9.
  - ◆ Domínguez-Cherit J, Teixeira F, Arenas R. *Combined surgical and systemic treatment of onychomycosis*. *Br J Dermatol* 1999;140(4):778-780.
  - ◆ Elewski B. *Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis, and management*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(3):415-429.
  - ◆ Elewski B. *Tinea capitis: A current perspective*. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1):1-20.
  - ◆ Elewski B. *Tinea capitis*. *Dermatol Clin* 1996;14(1):23-31.
  - ◆ Gianni C, Betti R, Perotta E, Crosti C. *Tinea capitis in adults*. *Mycoses* 1995;38:329-331.
  - ◆ Ginter-Hanselmayer G. *Epidemiology of tinea capitis in Europe: current state and changing patterns*. *Mycoses* 2007; 50(Suppl2):6-13.
  - ◆ Griser Y, Kuijpers AFA, Elfari M, Presber W, De Hoog GS. *Molecular and conventional taxonomy of the Microsporum canis complex*. *Medical Mycol* 2000;38:143-153.
  - ◆ Gupta AK, Dlova N, Taborda P et al. *Once weekly fluconazole is effective in children in the treatment of tinea capitis: A prospective multicentre study*. *Br J Derm* 2000;142:965-968.
  - ◆ Gupta AK, Sibbald G, Lynde ChW et al. *Onychomycosis in children: Prevalence and treatment strategies*. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:395-402.
  - ◆ Herranz P, García J, Lucas de R et al. *Toenail onychomycosis in patients with acquired immune deficiency syndrome: Treatment with terbinafine*. *Br J Dermatol* 1997;137:577-580.
  - ◆ Isa-Isa R, Arenas R, Isa M. *Inflammatory tinea capitis: kerion dermatophytic granuloma and mycetoma*. *Clinics in Dermatology* 2010;28:133-136.
  - ◆ Isa-Isa R, Reyes A, Cruz AC, Bencosme L. *Tinea capitis*. Características clínicas y epidemiológicas. IDCP Enero-Mayo 1996. *Rev Dom Dermatol* 1998;25(1):27-30.
  - ◆ Jain S, Sehgal VN. *Onychomycosis: An epidemiologic perspective*. *Int J Dermatol* 2000;39:100-103.
  - ◆ Jones TC. *Overview of the use of terbinafine (Lamisil) in children*. *Br J Dermatol* 1995;132(5):683-689.
  - ◆ Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. *Dermatophytoses in Mexico City*. *Mycoses* 1994;37(1-2):49-52.
  - ◆ McPherson M. E. *High prevalence of tinea capitis in newly arrived migrants at an English-language school, Melbourne, 2005*. *Med J Aust* 2008;189(1):13-16.
  - ◆ Medina D, Padilla MC, Fernández R, Arenas R, Bonifaz A. *Tiña de la cabeza en adultos: estudio clínico, micológico y epidemiológico de 30 casos en la Ciudad de México*. *Piel* 2003;18(8):403-408.
  - ◆ Mirmirani P, Willey A, Chamlin S, Frieden I, Price V. *Tinea capitis mimicking cicatricial alopecia: what host and dermatophyte factors lead to this unusual clinical presentation?* *J Am Acad Dermatol* 2009;60:490-495.
  - ◆ Mochizuki T, Sugie N, Uchara M. *Random amplification of polymorphic DNA is useful for the differentiation of several anthropophilic dermatophytes*. *Mycoses* 1997;40:405-409.
  - ◆ Navarrete O, Vázquez H, Arenas R. *Tiña de la cabeza en el anciano*. Un caso excepcional por *Trichophyton tonsurans*. *Dermatol Rev Mex* 1999;43(3):123-126.
  - ◆ Prohic A. *An epidemiological survey of tinea capitis in Sarajevo, Bosnia and Herzegovina over a 10-year period*. *Mycoses* 2008;51(2):161-164.
  - ◆ Rack SC, Chae HJ, Houh L et al. *Detection and differentiation of causative fungi of onychomycosis using PCR amplification and restriction enzyme analysis*. *Int J Dermatol* 1998;37(9):682-686.
  - ◆ Razzaq Adel A. A. *Prevalence of tinea capitis in southern Kuwait*. *Mycoses* 2007;50(4):317-320.
  - ◆ Rebollo N, López Bárcenas A, Arenas R. *Tiña de la Cabeza*. *Actas Dermosifilogr* 2008;99:91-100.
  - ◆ Rezaie S, Pourmojib M, Tschacler E. *Isolation of total RNA from dermatophytes*. *Mycoses* 1999;42:615-617.
  - ◆ Scher RK, Tavakkol A, Bact D, Sigurgeirsson B, Hay R, Joseph W, Tosti A, Fleckman P, Ghannoum M, Armstrong D, Markinson B,

- Elewski B. *Onychomycosis: diagnosis and definition of cure*. J Am Acad Dermatol 2007;56:939-944.
- ◆ Segundo C, Martínez A, Arenas R, Fernández R, Cervantes R. *DermatOMICOSIS por Microsporium canis en humanos y animales*. Rev Iberoam Micol 2004;21:39-41.
  - ◆ Shiraki Y, Hiruma M, Hirose N, Sugita T, Ikeda S. *A nationwide survey of Trichophyton tonsurans infection among combat sport club members in Japan using a questionnaire form and the hair-brush method*. J Am Acad Dermatol 2006;54:622-626.
  - ◆ Slowinska M, Rudnicka L, Schwartz R, Kowalska-Oledzka E. *Comma hairs: A dermatoscopic marker for tinea capitis. A rapid diagnostic method*. J Am Acad Dermatol 2008;59:S77-79.
  - ◆ Sperling LC, Major. *Inflammatory tinea capitis (Kerion) mimicking dissecting cellulitis*. Int J Dermatol 1999;30:190-192.
  - ◆ Torres E, Landgrave I, Fernández R, Arenas R. *Métodos diagnósticos en onicomicosis. Del KOH a la biología molecular*. DCMQ 2010;8(1):39-46.
  - ◆ Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. *Patients at risk of onychomycosis—risk factor identification and active prevention*. JEAD 2005;19(Suppl 1):13-16.
  - ◆ Vázquez del Mercado E, Arenas R. *Epidemiología y causas de la tiña del cuerpo*. Experiencia de cinco años. Dermatol Rev Mex 1999;43(6):260-263.
  - ◆ Vázquez H, Leyva J, Arenas R. *Tiña de las manos y síndrome de una mano y dos pies*. Estudio retrospectivo de 51 casos. Dermatol Rev Mex 1998;42(1):9-12.

# 7

## Pitiriasis versicolor

Fue individualizada por Robert Willan en 1801. En 1846, E. Eichstedt propuso el origen micótico y el nombre, y en 1847 los completó T. Sluyter. En 1853 Charles-Phillipe Robin consideró al parásito un dermatofito y lo llamó *Microsporum furfur* y, a la enfermedad, *tinea versicolor*. En 1874, el histólogo y fisiólogo francés Louis Charles Malassez señaló su naturaleza levaduriforme y, en 1889, Henri Ernest Baillon creó el género *Malassezia* en honor del autor anterior.

En los años subsiguientes muchos autores pretendieron el aislamiento, y la mayoría observó sólo las levaduras y éstas fueron colocadas en el género *Pityrosporum* (Raymond Jacques Adrien Sabouraud, 1904) y luego reconocidas como *P. ovale* (Aldo Castellani y Albert John Chalmers, 1913). Tratando de mantener un solo género, H. W. Acton y G. Panja en 1927 crearon *M. ovalis*. Entre 1933 y 1934, L. S. Huang y Rhoda Benham, cada uno por su cuenta, demostraron la lipofilia de *P. ovale*. En 1935, F. D. Weidman aisló *Pityrosporum pachydermatis* de la piel de un rinoceronte y B. A. Gustafson en 1955 lo identificó como agente causal de otitis externa en perros. En 1951, Morris Gordon cultivó el hongo y describió así una tercera especie, *P. orbiculare*, que la asoció a piel sana y al agente de pitiriasis versicolor. En 1984, en la revisión taxonómica de Yarrow y Ahearn se consideró a esta levadura perteneciente al filo (*phylum*) basidiomicotina y a la familia *Cryptococcaceae*. En 1990, Robert B. Simmons y Evelyne Guého aislaron *M. sympodialis*, y ese mismo año los mismos autores confirmaron el estatus. En 1992, M. J. Marcon y D. A. Powell hicieron una revisión de las enfermedades causadas por *Malassezia* y en 1996 se añadieron cuatro especies más: *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta* y *M. obtusa*. En el año 2000, Vicente Crespo-Erchiga y colaboradores demostraron que la pitiriasis versicolor se debe fundamentalmente a *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. slooffiae*. En 2002, Sugita y colaboradores describieron *M. dermatis* a partir de un paciente con dermatitis atópica, y en 2003 y 2004, *M. japonica* y *M. yamatoensis*; en 2004, Hirai y colaboradores describieron *M. nana*, y en 2007 Cabañes y colaboradores, *M. equina* y *M. caprae* a partir de animales domésticos.

### Sinonimia

Tiña o *tinea versicolor*.

### Definición

Micosis superficial de distribución mundial ocasionada por una especie de *Malassezia* (*Malassezia furfur*, *sensu lato*), que

• **Cuadro 7-1.** Antiguos sinónimos de las especies de *Malassezia*

*Malassezia furfur* ([Robin] Baillon, 1889)  
*Microsporon furfur* (Robin, 1853)  
*Pityrosporum orbiculare* (Gordon, 1951)  
*Malassezia ovalis* (Acton y Panja, 1927)  
*Pityrosporum ovale* (Castellani y Chalmers, 1913)  
*Malassezia furfur*  
*M. globosa*  
*M. sympodialis*  
*M. restricta*

predomina en tronco y hombros, y se caracteriza por manchas hipocrómicas, de color café (marrón) o rosado, cubiertas por descamación fina y de evolución crónica y asintomática; es poco frecuente en niños y en la cara. La taxonomía del género *Malassezia*, desde su creación, siempre ha sido motivo de controversia. Hoy en día *Pityrosporum* y *Malassezia* se reconocen como sinónimos, y se deja a este último término como válido (cuadro 7-1).

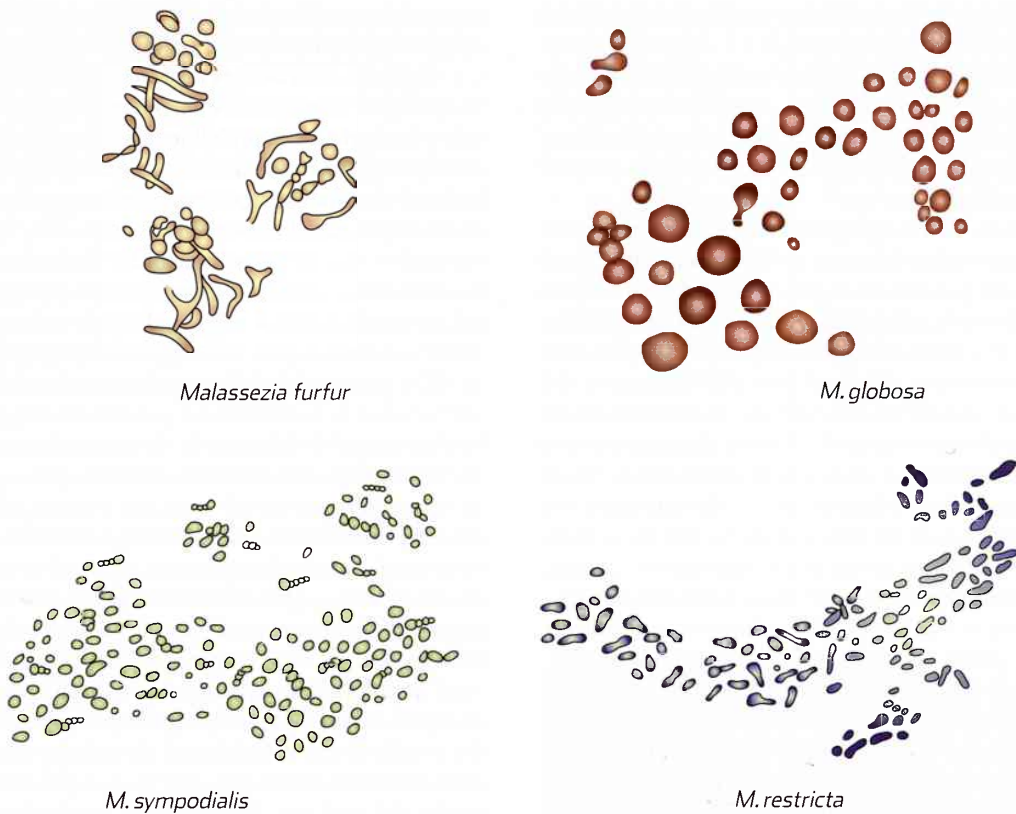
### Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial. Comprende 5% de las micosis en general y 20% de las superficiales. La endemia en climas templados es de 0.5 a 4%, y en los calurosos de hasta 50%; la incidencia aumenta en verano.

Afecta a ambos sexos, con leve predominio en mujeres. Se ha observado desde antes de las dos semanas de edad hasta después de los 90 años, con predominio de los 20 a 30 años; en niños se observa en 5 a 12%, con una edad promedio entre los 8 y 11 años de edad; es más frecuente en zonas tropicales, y es rara en ancianos. Quizá la mayor frecuencia de estas micosis a partir de la adolescencia se deba a cambios hormonales que inducen aumento de la producción de sebo, por lo cual es rara en niños; sin embargo, se ha observado en Túnez con una frecuencia de 11.8% en pediatría, mientras que en Tailandia se ha aislado en hasta 47% de los recién nacidos sanos, lo cual señala la importancia de factores climáticos y quizá genéticos en la colonización de la piel. Ocurre en cualquier raza y estado socioeconómico. No es muy importante en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero es frecuente en sujetos con otras alteraciones inmunitarias. No se ha demostrado contagio; la forma conyugal es excepcional.

Las especies de *Malassezia* se han reconocido como colonizadoras de la piel en varios animales: osos, monos, cerdos, elefantes, rinocerontes y pájaros, y *M. pachydermatis* en el conducto auditivo externo de perros.





**Figura 7-1.** Representación esquemática de especies de *Malassezia* en pitiriasis versicolor (sensu lato *M. furfur*), y formas en cultivo de *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. restricta*. [Modificada de Crespo-Erchiga V, Ojeda A, Vera A et al. Mycology of pitiriasis versicolor. J Mycol Med, 1999;9:143-148.]

## Etiopatogenia

Tradicionalmente, se ha considerado que *Malassezia furfur* es el agente causal de la pitiriasis versicolor (figura 7-1); empero, se aísla *M. globosa* en 97%, y en una tercera parte de estos casos se ha relacionado con *M. sympodialis*; son menos frecuentes *M. slooffiae* (7%) y *M. restricta*. En pacientes con psoriasis se han identificado como asociaciones más frecuentes *M. sympodialis*-*M. slooffiae*, seguida de *M. sympodialis*-*M. furfur*. El género *Malassezia* se ha reclasificado y se han reconocido 13 especies de acuerdo con sus características morfológicas, fisiológicas y moleculares (cuadro 7-2). Se ha colocado en Basidiomycota en la familia Cryptococcaceae, y comprende levaduras que se reproducen por blastoconidios; muchas de las especies tienen requerimientos absolutos de lípidos (lipofílicas) como fuente de carbono, y entre sus diferentes especies hay gran variedad morfológica y de tamaño, así como en su capacidad de formar filamentos.

Todas las especies de *Malassezia* son dependientes de lípidos excepto *M. pachydermatis*, y poseen características morfológicas estables, a excepción de *M. furfur* (la cual cuenta además con tres serovariedades denominadas A, B y C con base en antígenos de superficie específicos para grupo). Las estructuras fúngicas son redondas o globosas (*M. globosa* y a veces *M. furfur*), ovoides (*M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M.*

*restricta* y *M. furfur*) o cilíndricas (*M. obtusa* y *M. furfur*). Todas estas levaduras se han clasificado por comparación de secuencias de subunidades de rRNA.

Tales levaduras se encuentran como comensales entre la microbiota cutánea, pero también pueden ser agentes causales en enfermedades dermatológicas como la pitiriasis versicolor, en la cual no está clara la transformación de un microorganismo saprofítico hacia patógeno. En años recientes

### • Cuadro 7-2. Género *Malassezia*

- M. furfur* ([Robin] Baillon, 1889)
- M. pachydermatis* ([Weidman] Dodge, 1935)
- M. sympodialis* (Simmons y Guého, 1990)
- M. globosa*\* (Guého, Midgley y Guillot, 1996)
- M. slooffiae*\* (Guillot, Midgley y Guého, 1996)
- M. restricta*\* (Guého, Guillot y Midgley, 1996)
- M. obtusa*\* (Midgley, Guillot y Guého, 1996)
- M. dermatis* (Sugita, Takashima, Shinoda, Suto, Unno, Tsubui, Ogawa, Nishikawa, 2002)
- M. japonica* (Sugita, Takashima, Kodama, Tsuboi, Nishikawa, 2003)
- M. nana* (Hirai A, Kano R et al. 2004)
- M. yamatoensis* (Sugita T et al. 2004)
- M. equi*, *M. caprae* (Cabañas, Theelen, Castella, Bockhout, 2007)

\*En 1992, Kwon-Chung y Bennett cuestionaron el estatus de estas especies.

tes se han reconocido como patógenos oportunistas que causan infecciones invasivas.

Se encuentran en zonas con gran cantidad de glándulas sebáceas, como piel cabelluda, cara, oído externo, pecho y espalda; su presencia aumenta con la edad, especialmente en la pubertad. Colonizan folículos y se encuentran en gotas de grasa de corneocitos.

En individuos sanos, las especies de *Malassezia* varían con la región corporal estudiada. En el tronco se han aislado *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. furfur* y *M. slooffiae*, mientras que en la piel cabelluda, además de estas especies, se ha hallado *M. restricta*, y a partir de escamas procedentes del conducto auditivo externo, *M. restricta*, *M. globosa* y *M. sympodialis*. La infección se produce por la invasión de las capas externas del estrato córneo, después de su conversión de comensal levaduriforme en parásito filamentosos. No se sabe con exactitud si la inflamación y la descamación son causa o consecuencia de la sobrepopulación fúngica. Se ha especulado que el hongo activa la vía alterna del complemento y ocasiona inflamación y recambio epitelial excesivo. En pacientes con pitiriasis versicolor se han encontrado alteraciones en la respuesta humoral, con aumento en la producción de IgG, así como un defecto de la producción de linfocinas, con desaparición de células T reactivas en sangre periférica y disminución de la producción de IL-2 e IFN- $\alpha$ . No están claros los mecanismos mediante los cuales *Malassezia* evade la respuesta inmunitaria, aunque probablemente se deba a los mananos y lípidos de su pared. *Malassezia* tiene propiedades adyuvantes, tal vez vinculadas con resistencia a la fagocitosis; en estudios *in vitro* se observan mecanismos dependientes de la producción de ácido azelaico que llevan a la liberación de radicales oxidativos por los neutrófilos, que pueden reducir la actividad de los macrófagos. Por otra parte, recientemente se ha identificado un tipo de receptor en macrófagos conocido como "Mincle" que reconoce la manosa en las paredes celulares de *Malassezia* e interactúa específicamente con la misma, lo que desencadena su activación y consiguiente producción de citocinas y quimiocinas. En un futuro, este dato podría ser importante para explicar la respuesta inmunitaria a estas especies de hongos.

Los cambios de coloración se han explicado por la producción de ácido dicarboxílico, en especial ácido azelaico que actúa sobre los melanocitos e inhibe la dopa-tirosinasa, lo cual se manifiesta como hipocromía; también pueden explicar estas alteraciones pigmentarias metabolitos lipídicos dependientes de tirosinasa, como pitiriacitrina y pitirialactona; en las lesiones hipercrómicas, se ha señalado aumento del tamaño de los melanosomas, y se han propuesto dos hipótesis: la primera se relaciona con el aumento del espesor de la capa córnea en individuos de piel oscura, y la segunda propone la existencia de un infiltrado inflamatorio más intenso que actuaría como estímulo a los melanocitos, lo cual daría por resultado el aumento en la producción de melanina.

Por otra parte, de acuerdo a la interacción de *Malassezia* con su microambiente, la levadura estimularía la producción de pigmento utilizando como recurso el triptófano contenido en el sudor; aunque se ha observado *in vitro* que *Malas-*

*sezia* es capaz de producir por sí mismo un pigmento semejante a la melanina.

Como la infección es más frecuente en zonas tropicales, se considera factor predisponente el aumento de la temperatura y humedad, y es probable que la exposición a rayos solares UVA en niños conduzca a la formación de ácidos grasos hidroxilados que actúen como sustratos para el crecimiento de las levaduras. También *Malassezia* se ha relacionado con trasplante, uso de glucocorticoides sistémicos, desnutrición y embarazo o uso de anticonceptivos, infecciones crónicas, aplicación de aceites o lubricantes en la piel, y uso de prendas sintéticas. La oclusión influye por aumento en la producción de CO<sub>2</sub>, con modificaciones subsiguientes del pH cutáneo y alteraciones de la microbiota que conducen a mayor desarrollo de especies de *Malassezia*. Su presencia en recién nacidos al parecer depende de influencias climáticas y genéticas (se ha observado que la colonización cutánea empieza a partir del tercer día de vida extrauterina y se incrementa significativamente después de la primera semana) y en circunstancias anormales, como prematurez, hospitalización o uso de vendajes oclusivos; en recién nacidos que tienen un catéter insertado y que presentan infección sistémica por *Malassezia*, la colonización de la punta del catéter parece provenir de la piel del paciente; la extensión y diseminación dependen del estado de los mecanismos de defensa del huésped. Con todo, se ha observado que este no es el único mecanismo por medio del cual este hongo puede causar fungemia, puesto que se han identificado especies de *Malassezia* en porcentaje pequeño de cultivos de aspirado bronquial en recién nacidos intubados y hospitalizados en unidades de cuidado intensivo.

El embarazo constituye una circunstancia especial, en la cual hay alteraciones fisiológicas significativas en la madre, como incremento de la función de la corteza suprarrenal, con aumento en la secreción de las glándulas sebáceas y depresión de la respuesta inmunitaria mediada por células, lo cual en potencia contribuye al desarrollo de *Malassezia*, que ocasiona foliculitis.

Se ha relacionado con otras enfermedades dermatológicas, pero la aparición de levaduras y su aspecto morfológico no parecen mostrar un claro vínculo con la gravedad de dermatitis seborreica, foliculitis, blefaritis y dermatitis atópica de la cabeza y el cuello; se observa mejoría con el uso de tratamientos antifúngicos.

*Malassezia* no ataca el tallo piloso ni las mucosas, pero se ha observado que al parasitar la capa córnea se introduce en los folículos pilosebáceos, y se ha aislado también en frotis de mucosa nasal, lo que sugiere que estas localizaciones podrían ser un refugio contra la terapéutica tópica, lo que explicaría las recidivas.

## Características ecológicas de *Malassezia*

Durante más de 100 años se ha reconocido que su hábitat natural es la piel de animales de sangre caliente, en especial

el ser humano. Por lo general, en países fríos se observan levaduras esféricas de 2 a 8 micrómetros de diámetro en grupos, asociadas a hifas de 10 a 25 micrómetros de largo por 2 a 5 micrómetros de ancho; son curvas y pueden variar de longitud. En zonas tropicales y ocasionalmente en templadas, es posible hallar levaduras ovales y cilíndricas pequeñas con filamentos delgados y largos. Quizá estas diferencias morfológicas se relacionen con las distintas especies de *Malassezia*. Para esto será necesario crear estudios inmunológicos o moleculares *in situ*, y determinar si hay más de un agente etiológico involucrado; según estudios europeos, se ha encontrado *M. globosa* en 97% de los pacientes con pitiriasis versicolor, sola en 60% y asociada a *M. sympodialis* en 29% y a *M. slooffiae* en 7%.

Poco se sabe del proceso de invasión e infección por estos microorganismos, debido a la falta de modelos adecuados para estudiar la colonización temprana; se han utilizado estrato córneo desecado de cadáveres y cultivos de queratinocitos; aun así, no se ha logrado la transformación de levadura-hifa, seguramente por la falta de componentes lipídicos u otros factores del huésped. En la pitiriasis versicolor, los filamentos son las formas dominantes, y en la dermatitis seborreica o en la colonización de la piel, las levaduras. También es posible que la morfología de los elementos fúngicos, como variaciones del tamaño de las levaduras y las hifas en la capa córnea, sea atribuible al engrosamiento de la capa córnea o a su baja viabilidad.

## Clasificación

Ubicación: localizada, diseminada, eritrodérmica.

Disposición: punteada, numular, en placas, reticular, folicular o pseudopapular.

Cromatismo: hiperocrómica, hipocrómica d'emblée y poslesional, atrófica.

*Malassezia* se ha relacionado con enfermedad cutánea, folicular, ungueal y lacrimal; se ha descrito una forma granulomatosa verrugosa ocasionada por *M. pachydermatis* y existe relación con otros padecimientos no dermatológicos, como otitis, sinusitis, neumonía intersticial, peritonitis y septicemia.

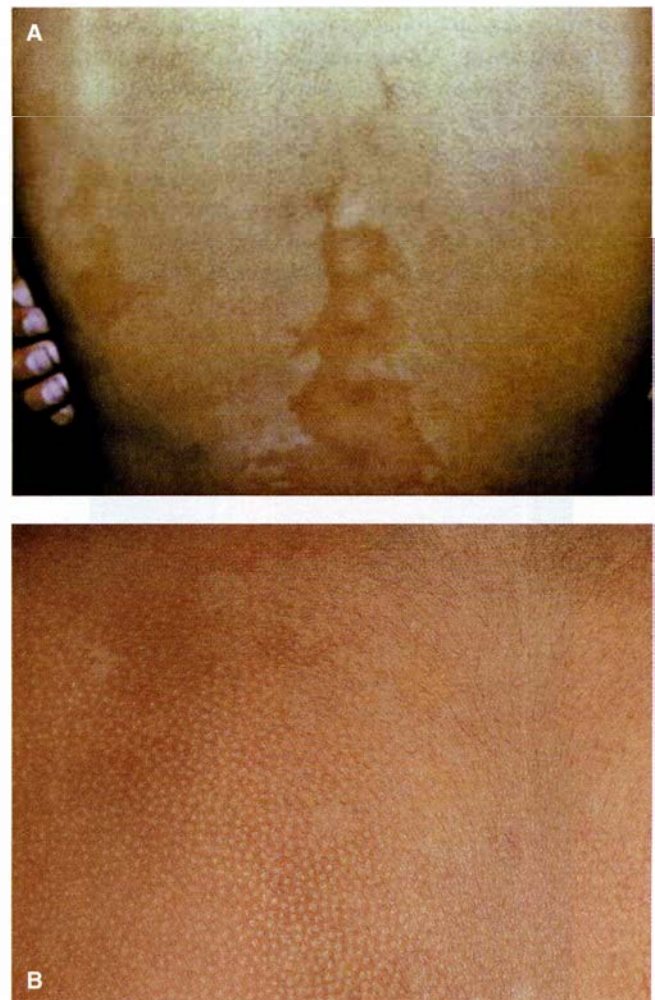
A fin de abarcar el espectro de enfermedades causadas por *Malassezia* o relacionadas con la misma, se ha propuesto el término **malasseziiasis** o **malasseziiosis** y tres categorías: 1) cutánea: a) pitiriasis versicolor o malasseziiasis cutánea clásica; b) malasseziiasis-tiña para casos inflamatorios diferentes a PV y presencia de filamentos, y c) asociaciones con presencia de levaduras; 2) profunda, y 3) sistémica.

## Cuadro clínico

Se calcula que el periodo de incubación es de 15 días. Las lesiones dermatológicas tienen distribución centripeta, afectan preferentemente las partes anterior y posterior del tórax, las raíces de las extremidades, y el cuello, pero pueden extenderse al abdomen, las nalgas y a toda la extensión de las

extremidades y, en mujeres, hacia sitios de contacto con ropa interior sintética. La distribución de las lesiones por lo general guarda relación directa con la densidad de glándulas sebáceas en la piel.

En escolares, hay evidente predominio de lesiones faciales; en lactantes, las lesiones predominan también en la cabeza; sobre todo en frente, mejillas, región preauricular, en zonas interciliares, surcos nasogenianos, e incluso pueden observarse lesiones en la zona del pañal (figuras 7-2 a 7-5). En países tropicales incluso se ha localizado en el pubis en mujeres y en el pene en hombres. Se caracteriza por manchas lenticulares de 2 a 4 mm o 1 a 2 cm de diámetro cubiertas de descamación fina (*Pityron, furfur* = salvado). La descamación queda más de manifiesto si se raspa la piel con una cureta o simplemente con la uña (signo de Besnier o del uñazo). En sus inicios y en partes cubiertas, la dermatosis se manifiesta por manchas color rosado o café (marrón) claro; después se tornan café oscuro (figura 7-5), pero las más frecuentes son hipocrómicas y, en ocasiones, vitiligoideas (acromia parasitaria) (figura 7-2). En personas de piel clara,



**Figura 7-2.** Pitiriasis versicolor acromiante. **A)** Eritrodérmica; **B)** punteada.



**Figura 7-3.** Pitiriasis versicolor infantil, lesiones interciliares.

quizá se detecten lesiones eritematosas, más evidentes después de la exposición al Sol (pitiriasis versicolor *rubra*). Hay una forma dermatofitoide caracterizada por placas con “seudo” borde activo pero con cambio de coloración central; una forma atrófica que se considera una complicación después de la aplicación de corticosteroides fluorados y que recuerda lesiones de anetodermia de Jadassohn, y otra con máculas oscuras (pitiriasis versicolor *nigra*), así como la transformación eventual de una a otra o a la forma *alba*. Todas las manchas pueden tener la misma tonalidad o presentar diferentes coloraciones (versicolor: que cambia de color). Estas últimas



**Figura 7-4.** Pitiriasis versicolor infantil.



**Figura 7-5.** Pitiriasis versicolor. **A)** Eritematosa; **B)** hiperchromiante.

son más evidentes en personas de piel morena o que acostumbran el bronceado.

Las lesiones, por lo general en “confeti”, pueden coalescer y constituir placas de mayor tamaño y formas variadas, casi siempre con bordes redondeados y, a veces, con diferentes tonalidades. En ocasiones, las manchas son puntiformes y perifoliculares, y dan el aspecto de pápulas.

Es una micosis asintomática o que puede acompañarse de prurito leve. En general la evolución es crónica, y varía de una semana a muchos años; se ha observado evolución hasta de 30 años y es más prolongada en regiones calientes y húmedas. Muchas veces hay acromia residual, que no desaparece sino hasta que el paciente vuelve a exponerse al Sol. Puede relacionarse con enfermedades del colágeno.

**Foliculitis.** Es una modalidad más intensa, aparece en adultos jóvenes, se localiza en las partes anterior y posterior del tórax, los hombros, a veces en el cuello y los flancos, casi nunca en la cara; se manifiesta por una erupción súbita de pápulas foliculares eritematosas o pústulas de 2 a 4 mm, pruriginosas, sin comedones, y puede precipitarse por exposición a la luz solar (figura 7-6). Es probable que la foliculitis



**Figura 7-6.** Foliculitis por *Malassezia*; **A)** Papular; **B)** pustular.

sea **monomorfa**: papular, moluscoide y pustular, o **polimorfa**: papulopustular; la foliculitis se relaciona con dermatitis seborreica, acné, pitiriasis versicolor, aplicación de corticosteroides tópicos e inmunosupresión (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

**Pustulosis cefálica neonatal.** Aractigni y colaboradores la describieron por vez primera en 1991. Ocurre como exantemas pustulares o papulopustulares de la cara, piel cabelluda y cuello en recién nacidos, semejantes en clínica al acné neonatal o a la miliaria sebácea; de cualquier modo, las pápulas y pústulas no son foliculares. Se ha vinculado con *M. furfur* y *M. sympodialis*.

Los criterios diagnósticos que se han formulado al respecto son los siguientes: 1) pústulas no foliculares localizadas en piel cabelluda, cara y cuello; 2) inicio en el primer mes de vida; 3) examen micológico directo de lesiones pustulosas que muestra *Malassezia*; 4) eliminación de otras causas de pustulosis neonatal, y 5) respuesta favorable al tratamiento con ketoconazol tópico al 2%.

**Onicomiosis.** De esta onicopatía por *Malassezia* hay escasos informes en la literatura médica. La relación entre levaduras de *Malassezia* y *onicopatías* se reportó desde 1982.

Dicha levadura se ha encontrado asociada en ocasiones a *C. albicans* y *T. rubrum*; no está claro si es un verdadero hongo patógeno o un colonizador secundario. Se han descrito hiperqueratosis subungueal distal y onicólisis. En zonas endémicas se llegan a encontrar estructuras micóticas en los raspados subungueales de pacientes con pitiriasis versicolor, muy extensas y activas.

**Dacriocistitis.** Hay obstrucción del saco lagrimal con inflamación y lagrimeo.

**Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud.** Se presenta con una proporción entre mujeres y varones de 2.5:1. Predomina en individuos de raza negra. En algunos casos se ha observado la presencia de *M. furfur* y *M. sympodialis*. No está perfectamente aclarada su relación con este cuadro clínico; es probable que sea multifactorial y que las levaduras de *Malassezia* estén involucradas en la patogenia de algunos casos con patrones clínicos semejantes a la pitiriasis versicolor. Se trata de un trastorno de la queratinización con aumento del número de células transicionales entre el estrato granuloso y córneo (observadas por microscopía electrónica) y la presencia de *Malassezia* parece deberse a la hiperqueratosis más que a un efecto patogénico.

Es una dermatosis localizada principalmente en el tronco y en el cuello. Se observan lesiones de aspecto aterciopelado y pigmentado en un patrón reticular que algunos autores señalan como pápulas queratósicas con aumento progresivo de número y tamaño; llegan a coalescer en placas de aspecto relativamente verrugoso.

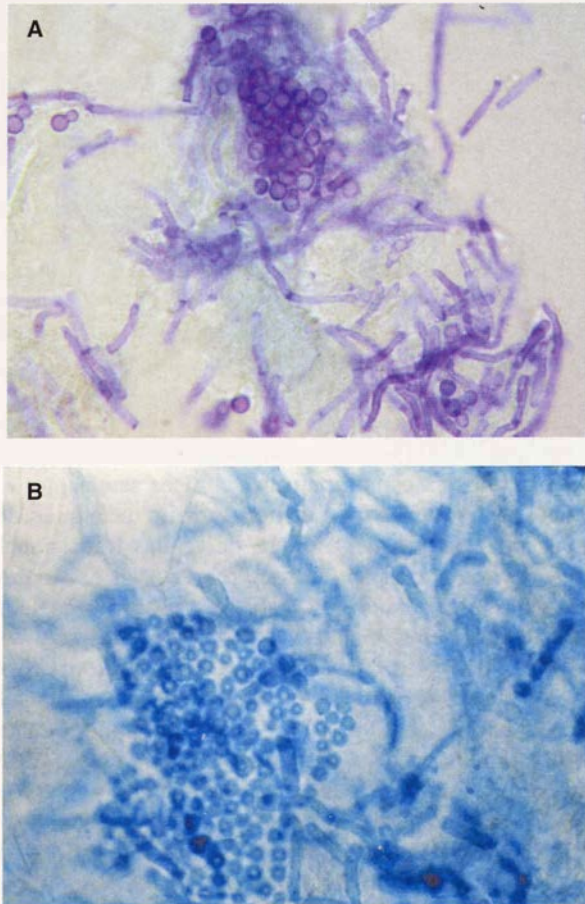
**Otitis.** Se han descrito casos de otitis maligna externa debida a *M. sympodialis*. Esta variedad clínica se caracteriza por eritema y celulitis del conducto auditivo externo que puede causar destrucción del hueso temporal y los tejidos blandos adyacentes, con diseminación subsiguiente de la infección hacia la base del cráneo.

### Dermatitis seborreica

Se define como un proceso crónico inflamatorio, eritematoso y descamativo acompañado de secreción alta de sebo. Es un proceso multifactorial donde *Malassezia* puede o no estar presente como cofactor (figuras 7-7 y 7-8).

Son factores importantes la composición del sebo y el aumento de la alcalinidad cutánea (el incremento de la sudoración ecrina y la oclusión, que aumentan el pH y la  $pCO_2$ ); hay aumento de ésteres séricos y transformación de triglicéridos en ácidos grasos de cadenas más cortas con efecto irritante que inducen y favorecen la descamación y la alcalinización, así como la pérdida transepidérmica de agua, consecuencia de la actividad de lipasa de *Malassezia*; esta última al parecer carece de un gen para codificar sintasa de ácidos grasos, lo cual se compensa con una abundancia de genes que codifican para hidrolasas (lipasas, fosforilasas, aspartatoproteasas y esfingomielinasas).

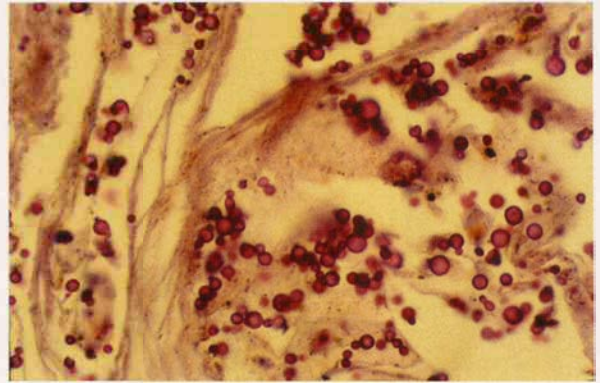
La dermatitis seborreica (figura 7-9) predomina en varones, con una frecuencia de 2 a 5% en la población



**Figura 7-7.** Examen directo de *Malassezia*, imagen en albóndigas y espaguetei. **A)** Azul de lactofenol; **B)** tinta Parker azul.

general. En 80% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se observan lesiones muy intensas que constituyen uno de los indicadores cutáneos más tempranos. La incidencia de esta dermatosis también es alta en pacientes atópicos. Las lesiones están localizadas en la piel cabelluda (cuero cabelludo), en la línea de implantación del pelo, región intercililar, cejas, bordes palpebrales, surco del ala nasal, y pabellones auriculares; en tronco afecta las regiones preesternal e interescapular y los pliegues submamarios, y con menos frecuencia el pubis y los genitales. Las lesiones en la cara constan de eritema leve a moderado, con descamación fina en su superficie; en el tronco y las extremidades las lesiones pueden adoptar formas caprichosas, circinadas y con diferentes tonalidades, y se conoce también como ecemátide petaloide (figura 7-10).

En la piel cabelluda se distingue por la presencia de descamación que puede ser fina y fácilmente desprendible o gruesa y adherente, que se asienta sobre piel que muestra eritema leve o moderado, con prurito de intensidad variable. En lactantes recibe el nombre de “costra de



**Figura 7-8.** *Malassezia* spp. (*P. ovale*), frotis, tinción de Gram.

leche” por el aspecto oleoso de color blanco-amarillento de las escamas.

### Pitiriasis capitis

Se ha propuesto “pitiriasis capitis” o caspa como un nombre genérico para explicar un fenómeno reactivo que se caracteriza por inflamación subclínica de la piel cabelluda que da por resultado pérdida en la cohesión de los queratinocitos y, en consecuencia, descamación excesiva, no inflamatoria. Puede ser esporádica, recurrente o constante. Algunos consideran a estos dos procesos enfermedades distintas, mientras que otros opinan que la caspa es una forma leve de dermatitis seborreica.

Es la expresión de una calprotectina con la liberación local de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) por los



**Figura 7-9.** Dermatitis seborreica.



**Figura 7-10.** Ecemátide seborreica o petaloide.

queratinocitos, y es probable que intervenga el sistema neuroinmunitario al inducir prurito por neuromediadores. Pueden encontrarse bacterias o *Malassezia* spp. que quizá desempeñen una función proinflamatoria e inmunógena. En individuos predispuestos, la levadura activaría la vía alterna del complemento, provocando una respuesta inflamatoria.

### Dermatitis atópica y psoriasis

La dermatitis atópica es un padecimiento de base genética, crónico y recurrente de la piel, que se caracteriza por reactividad muy alta de esta última a estímulos físicos e irritantes directos.

Se conoce poco sobre el papel real de *Malassezia*; sin embargo, la mejoría de los pacientes con algunos tratamientos antifúngicos hace pensar en estos hongos como importantes alérgenos que provocan la reacción cutánea. La colonización ocurre en 33% de los niños de 1 a 24 meses de edad con dermatitis atópica, y se ha corroborado la existencia de diversas especies de *Malassezia* en los pacientes con psoriasis. Se cree que el aumento de la asociación de psoriasis y esta levadura se relaciona con la aplicación de ungüentos con fines terapéuticos.

Algunas formas de psoriasis, sobre todo en piel cabelluda (sebo-psoriasis) pueden estar relacionadas con levaduras lipófilas, debido a que mejoran con tratamientos tópicos con ketoconazol. Esto ha sido apoyado por datos que muestran que en los pacientes colonizados por *Malassezia* existe regulación ascendente de la expresión de varias moléculas, entre ellas el factor de crecimiento transformante  $\beta$ , proteína de choque térmico 70 y cadenas de integrina, las cuales se han relacionado con hiperproliferación y migración de células epidérmicas. Se ha encontrado sobreexpresión de todas estas moléculas en piel con psoriasis colonizada en comparación con aquella no colonizada.

**Infección sistémica.** Es la menos frecuente; se ha observado en recién nacidos con enfermedad cardiovascular y en adultos inmunosuprimidos con enfermedad gastrointestinal, así como en sujetos cateterizados y con inmunosupresión que reciben hiperalimentación parenteral lipídica. Las estancias prolongadas en unidades de cuidado intensivo favorecerían la colonización y posterior contaminación de los catéteres por la manipulación, y una vez que las levaduras alcanzan el torrente sanguíneo, la mayoría probablemente queda atrapada en la circulación pulmonar, lo que podría explicar la dificultad para aislarlas en hemocultivos. Hay fungemia y quizá aparezcan manifestaciones pulmonares, peritonitis y pústulas en la piel.

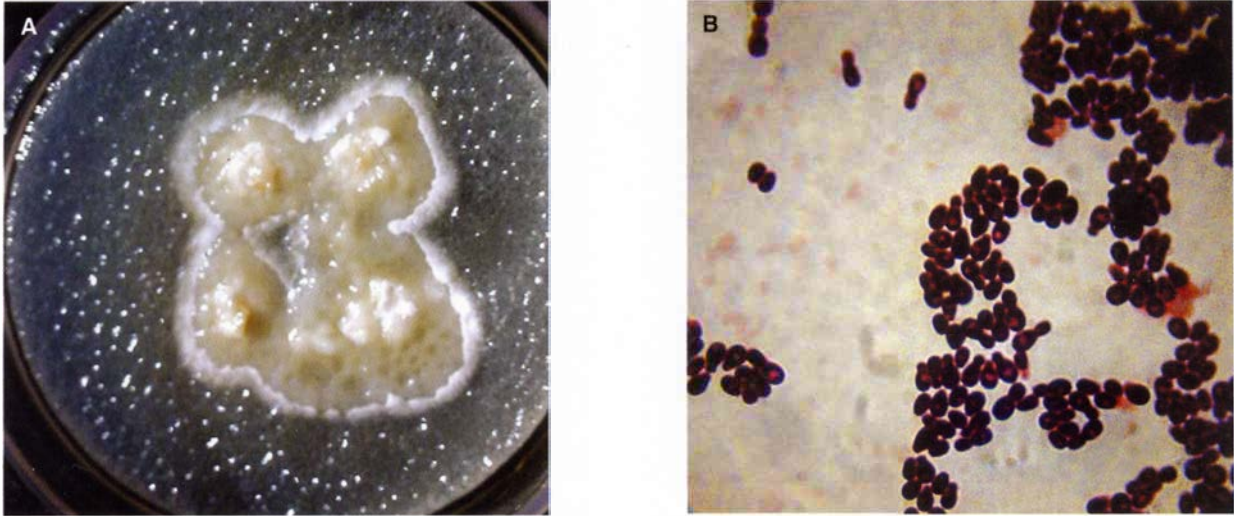
## Estudio micológico

El examen directo se efectúa con hidróxido de potasio o cinta adhesiva transparente (*Scotch tape test*) (figura 7-7). Su principal característica es la producción de esporas gemantes unipolares que dejan una cicatriz o collarote en la base del brote, las células pueden ser ovoides, esféricas o alargadas. Se pueden observar una estructura uniforme o variada y presencia de filamentos. Muchas veces se encuentran cúmulos o racimos de esporas ovaladas o redondeadas de 4 a 8 micrómetros, y filamentos fragmentados, cortos, sinuosos, en forma de S itálica (S) de 2 a 4 micrómetros, los cuales en ocasiones son largos y delgados; ambos elementos pueden presentarse en forma independiente y, si lo hacen juntos, dan la imagen característica de “albóndigas y espagueti”.

El diagnóstico de pitiriasis versicolor se confirma fácilmente si se agrega una solución a partes iguales de tinta Parker azul e hidróxido de potasio (KOH) al 20% (Cohen, 1954) (figura 7-7 B), o de azul de metileno al 50% con ácido acético al 5%. La tinción de Albert (azul de toluidina, verde de malaquita, ácido acético glacial, etanol y agua destilada) facilita la observación de estructuras que se tiñen de color púrpura. Una técnica sencilla y fidedigna es la biopsia de superficie con cianoacrilato y tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff).

Cuando las blastosporas y los filamentos se asientan sobre escamas gruesas, no se visualizan con tanta claridad como las hifas de los dermatofitos; se ha incrementado la sensibilidad utilizando en el examen directo el negro de clorazol o el blanco de calcoflúor en un microscopio de fluorescencia que también permite observar la viabilidad del hongo, ya que esta última sustancia presenta afinidad por la celulosa y la quitina de la pared celular de los organismos fúngicos, con lo que se logra una observación más clara de los elementos fúngicos, así como de las bases de gemación.

Otra técnica (Padilha-Gonçalves) consiste en tomar las escamas con varias cintas adhesivas, sumergir éstas en azul de algodón durante varios minutos, enjuagar con agua corriente para eliminar el exceso de colorante, secar con papel filtro, deshidratar al hacerlas pasar dos veces por alcohol absoluto, y colocar en xileno en un tubo de centrifugación. Con este procedimiento, el xileno disuelve la cinta y las escamas quedan libres en el tubo. Después de centrifugación y decantación, las escamas se concentran en el fondo, se recolectan con un asa de



**Figura 7-11.** *Malassezia* spp. (*Pityrosporum orbiculare*). **A)** Colonias en Sabouraud con aceite de oliva. **B)** levaduras de *M. furfur* (Gram, 100×).

platinio, se ponen en una laminilla con bálsamo de Canadá y se coloca un cubreobjetos antes de observar.

La técnica de Gram es tradicional y fácil de realizar en pitiriasis capitis y dermatitis seborreica, donde se observan las esporas ovales y prácticamente nunca formas filamentosas (figuras 7-8 y 7-11).

Las colonias de *Malassezia* son de color blanco-amarillento, cremosas y muy frágiles (figuras 7-11A y 7-12). Con excepción de *M. pachydermatis* que crece en medio de rutina, los demás tienen requerimientos absolutos de lípidos, que se pueden obtener al incluir en el medio de cultivo ácidos grasos de cadena larga. Se han usado en medios sólidos, como agar micobiótico o extracto de malta, adicionados con aceite de oliva o ácido oleico, pero también se utilizan monoestearato de glicerol, Tweens, y los lípidos presentes en las sales biliares y la leche de vaca (Oxgall, Difco). La temperatura óptima de crecimiento es a 32 a 35 °C, y atmósfera húmeda; algunas colonias se inhiben a 37 °C. Una manera muy sencilla es esterilizar el aceite por separado y, cuando se encuentra a 50 °C, mezclarlo y vertirlo en tubos o cajas. Se puede añadir Tween 80 al 0.2%. El medio de cultivo en especial diseñado para estas especies de hongos es el de Dixon, que contiene peptona, agar bacteriológico, bilis desecada, Tween 40, monooleato de glicerol, y que se incuba a 31 °C durante 72 h, con mejor desarrollo de las colonias.

El uso de Tweens indica la existencia de variaciones de los requerimientos de ciertos lípidos específicos en los aislados de *Malassezia*, las cuales ayudan en la identificación de especies.

La reacción de catalasa se determina utilizando una gota de peróxido de hidrógeno 10 volúmenes sobre el frotis o en el portaobjetos. La producción de burbujas de gas indica liberación de oxígeno, y positividad de la reacción. Para *M. pachydermatis*, la reacción de catalasa por lo general es negativa o muy débil, mientras que *M. restricta* es la única especie lípido-dependiente que no presenta esta reacción.

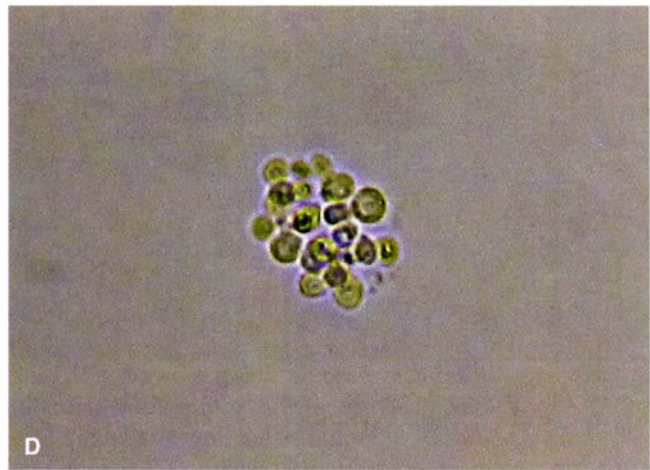
En los casos localizados a piel basta el examen directo; no es necesario el cultivo, pero sí lo es en infecciones sistémi-

cas usando los medios ya descritos; no se ha logrado poner medio adecuado en los nuevos sistemas para hemocultivos. En los auxonogramas estándar, *M. pachydermatis* puede generar reacciones positivas con glucosa, glicerol y sorbitol, pero la estructura microscópica es fundamental para la identificación, como ausencia de filamentos, presencia de gemación monopolar, reacción de ureasa positiva y coloración inmediata con tinta Parker.

La morfología del género *Malassezia* se ha descrito *in vitro* con base en cultivos obtenidos del medio de Dixon modificado, los cuales crecen a temperaturas óptimas de 32 a 35 °C (figura 7-1). *M. furfur* produce colonias convexas, lisas con variantes rugosas, posee estructura variada con células alargadas (elongadas), esféricas u ovales y algunos filamentos. Por microscopía electrónica, es factible ver una pared multilaminar, engrosada y con estriaciones diagonales. *M. sympodialis* da colonias planas o ligeramente convexas, produce levaduras pequeñas, ovales, y a veces los brotes de levaduras hijas adoptan un aspecto simpodial (figuras 7-1 y 7-12).

*M. pachydermatis* produce colonias convexas de superficie lisa, de color beige (beis) y a veces rosado pálido, no es lípido-dependiente, crece en medios convencionales, y las células son pequeñas y casi cilíndricas, con brotes germinativos de base ancha. *M. globosa* produce colonias de crecimiento lento, plegadas, rugosas y de color crema; corresponde desde el punto de vista morfológico a *P. orbiculare*; genera células esféricas de 6 a 8 micrómetros de diámetro con yemas de base ancha, y se pueden observar filamentos cortos; es incapaz de utilizar cualesquiera de los Tweens como única fuente lipídica. *M. slooffiae* se ha aislado de piel de cerdos; sus colonias son finamente plegadas, produce células pequeñas y cilíndricas a menudo en pares con base ancha. *M. restricta* con frecuencia se halla en asociación con otras especies y seguramente enmascarada por éstas; tiene características restringidas incluso en la actividad de catalasa. *M. obtusa* da levaduras cilíndricas, se confunde con *M. furfur* pero sus requerimientos son similares a los de *M. globosa* y *M. restric-*





**Figura 7-12.** *Malassezia sympodialis*. **A)** *Malassezia sympodialis*; **B)** *M. furfur*; **C)** *M. restricta*; **D)** *M. globosa*.

*ta*, y puede formar filamentos en cualquier punto de la célula madre. *M. dermatis* produce colonias convexas, de color amarillo pálido, con margen continuo o lobulado, y crece bien en todos los Tweens. La micromorfología es variable; comprende células esféricas, ovales y elipsoidales ( $2 \text{ a } 5 \mu\text{m} \times 2 \text{ a } 7 \mu\text{m}$ ). Se puede observar gemación simpodial. Las colonias de *M. japonica* crecen después de siete días, son de color amarillo pálido, brillantes a opacas, plegadas, con margen continuo o lobulado. Las células son esféricas, elipsoidales u ovales ( $2 \text{ a } 5 \times 2 \text{ a } 7 \mu\text{m}$ ). La gemación es simpodial. Las células de las colonias de *M. capare* son elipsoidales o globosas y las de *M. equina* son ovoides. *M. caprae* muestra fuerte actividad  $\beta$ -glucosidasa en contraste con *M. equina* que no la presenta.

Cuando una cepa no produce ésteres etílicos en los cultivos, se trata de una infección debida únicamente a *M. furfur*, pues cuando está mezclada con otras especies aparecen dichos ésteres en mayor o menor cantidad.

## Datos histopatológicos

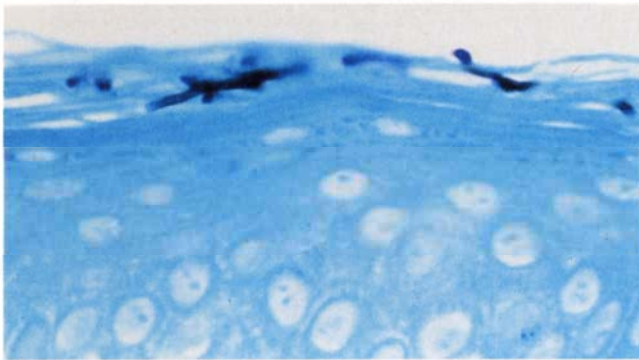
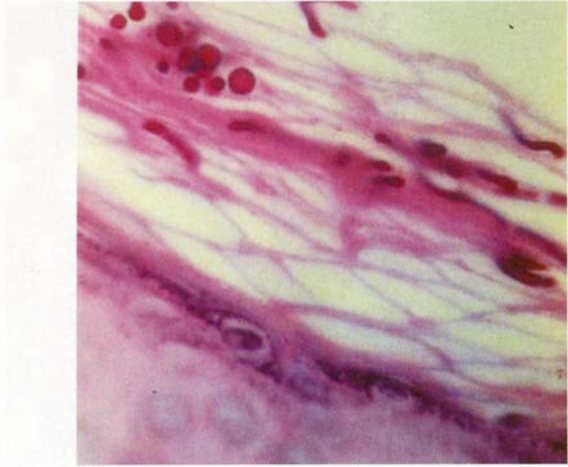
No debe realizarse biopsia para el diagnóstico. Las alteraciones se limitan a hiperqueratosis ortoqueratósica y a la presencia del parásito como hifas de 2 a 4 micrómetros y

levaduras de 3 a 5 micrómetros (figura 7-13). Se visualizan con hematoxilina-eosina (HE) o mejor con PAS, Gomori-Grocott y rojo Congo; también se observan en el infundíbulo folicular. Estudios recientes han mostrado una imagen acantósica en casos papulares, y dilatación vascular en las formas eritematosas; con PAS se ha observado ausencia de granulosa en áreas cercanas a los filamentos, y presencia exclusiva de éstos en la vecindad del acrosiringio.

En la foliculitis, los folículos están dilatados por queratina y las levaduras se extienden al infundíbulo y conducto pilosebáceo; hay reacción inflamatoria con neutrófilos, linfocitos, histiocitos, e incluso células gigantes.

En las formas atróficas (poiquilodérmicas) las alteraciones comprenden pérdida del patrón retiforme de la epidermis, ectasia vascular y adelgazamiento de las bandas de colágeno dérmicas. Puede haber infiltrados inflamatorios perivasculares.

El estudio histopatológico de la papilomatosis confluyente y reticulada muestra hiperqueratosis, papilomatosis y acantosis. Se observan además áreas de atrofia focal del estrato espinoso de Malpighi. Los vasos sanguíneos de la dermis papilar se encuentran dilatados y muestran un infiltrado inflamatorio linfocítico leve.



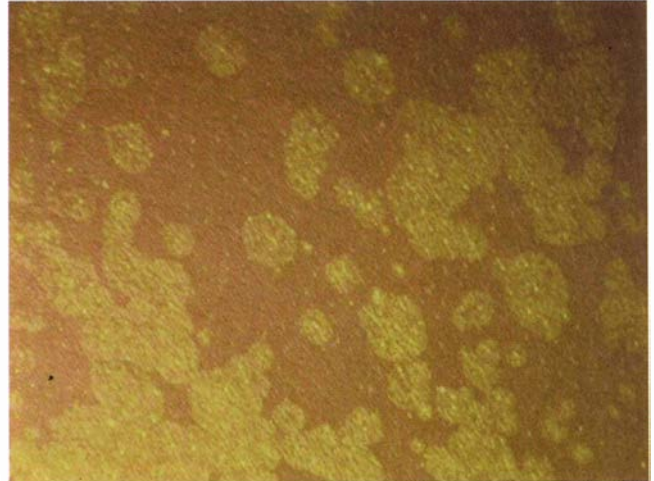
**Figura 7-13.** Biopsia de pitiriasis versicolor (*Malassezia* sp.), tinción de PAS y Gomori-Grocott (40x).

Mediante microscopía electrónica se encuentran melancitos tumefactos grandes, vacuolización de las mitocondrias e intensa degeneración de algunas células en las zonas hipopigmentadas. Además, en las hiperpigmentadas existen melanosomas anormales de gran tamaño, y en las hipopigmentadas, de tamaño menor que lo normal.

## Datos de laboratorio

Con luz de Wood, las lesiones presentan fluorescencia de color oro o amarillo-verdoso (figura 7-14); empero, la intensidad de la fluorescencia no siempre es proporcional al grado de las lesiones, puesto que en ocasiones una pitiriasis versicolor con manifestaciones clínicas evidentes muestra fluorescencia mínima, sobre todo cuando la piel está humedecida por sudor. Se carece de pruebas intradérmicas prácticas. En investigación se detectan anticuerpos y se hacen técnicas de inmunofluorescencia indirecta.

En el conejillo de Indias (cobayo o cuyo) y el ratón blanco, se ha obtenido una dermatosis experimental muy similar a la de seres humanos. No se presenta en ratones sin pelo, quizá por la distrofia de folículos pilosos y glándulas sebáceas. Este modelo ha permitido mejorar la evaluación de los antimicóticos.



**Figura 7-14.** Pitiriasis versicolor bajo luz de Wood.

El estatus de la especie fue confirmado por estimación del porcentaje del contenido de G y C en el DNA por reasociación de DNA, así como cariotipificación al usar electroforesis pulsada y secuenciar subunidades de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA). Hay heterogenicidad genética. Es posible tipificar cepas al comparar fragmentos de restricción de DNA, sondas moleculares y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los métodos actuales para identificar a los hongos de este género incluyen técnicas moleculares como la cariotipificación, análisis por polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*), secuencias de rRNA y DNA, y características fisiológicas como la asimilación de diferentes fuentes de lípidos. En fecha reciente, estudios moleculares han revelado que la pared celular de *M. sympodialis* se encuentra compuesta principalmente por (1-6)- $\beta$ -D-glucanos, lo que también puede ayudar a distinguir esta especie de otras como *M. furfur*, la cual posee principalmente en su pared celular residuos de (1-6)- $\beta$ -galactofuranosilo relacionados con los galactomananos.

Puesto que *M. pachydermatis* no necesita lípidos para su desarrollo, la identidad de las especies restantes se ha confirmado mediante estudios de DNAn/DNA. Datos basados en estudios con electroforesis pulsada en campo de gel (PFGE, del inglés *pulsed field gel electrophoresis*) han mostrado que las especies de *Malassezia* poseen diferentes cariotipos.

## Diagnóstico diferencial

Con vitiligo, leucodermia punteada, pitiriasis rosada, nevos, tiña del cuerpo (figura 6-10), dermatitis seborreica, eritrasma (figura 27-1), casos indeterminados de lepra. Las formas atróficas llegan a confundirse con micosis fungoide.

En el estudio micológico, debe distinguirse de *Candida* spp. (figuras 20-15 y 20-23) y dermatofitos (figura 6-20).

## Pronóstico y tratamiento

Su importancia es estética; es una dermatosis asintomática y crónica que puede persistir por tiempo indefinido. Cursa con exacerbaciones en lugares calientes y húmedos, y remisiones espontáneas en clima frío y templado; esto no sólo depende del ambiente, también influyen raza, cantidad de parásitos, enfermedades subyacentes y respuesta del huésped. Hay buena respuesta al tratamiento, pero las recurrencias son la regla; en lugares tropicales se presentan antes de un año en 60%, y en dos años en 80%. Después del tratamiento, quizá quede hipocromía residual varios meses, hasta que el paciente vuelve a asolearse el siguiente verano.

Localmente se utilizan lociones, cremas o jabones con ácido salicílico o azufre al 1 a 3%, toques yodados al 1%, ungüento de Whitfield, hiposulfito de sodio al 20% en solución acuosa, tiosulfito de sodio al 20% en solución acuosa o alcohólica, propilenglicol al 50% en solución alcohólica, tolnaftato, tolclolato, pirrolnitrina, ácido undecilénico, ácido retinoico en loción o crema al 0.005%, ciclopiroxolamina al 1% en crema, terbinafina al 1% en crema, solución o gel, butenafina al 1% en crema o solución, cualquiera de los imidazoles tópicos al 1 o 2%, champúes con disulfuro de selenio al 2.5%, piritione de zinc (el cual es útil tanto por su poder antimicótico-bactericida como por su capacidad antiinflamatoria por medio del decremento en la producción de IL-1 por parte de los queratinocitos) o de ketoconazol al 2%. Las lociones y las cremas se aplican a diario durante 3 a 4 semanas; los champúes se dejan en cabeza y piel afectada unos minutos y se enjuagan, se recomienda 2 a 4 semanas; algunos aconsejan después del tratamiento inicial, control mensual con champú al 1% o con los jabones o productos locales mencionados.

Se ha probado una formulación de ketoconazol al 1% en espuma, que en esquema de aplicación una vez al día por dos semanas tiene una eficacia comparable con otras formulaciones tópicas de azoles.

Por vía sistémica, se utiliza ketoconazol por vía oral en varios esquemas: 400 mg/día en una sola dosis, o 200 mg/día por 10 a 30 días; con el esquema de 10 días hay que esperar la curación 20 días más tarde; en casos muy extensos, es preferible el esquema a largo plazo. Con la dosis única se aconseja baño previo y estimulación posterior de sudoración sin lavado por lo menos en 24 horas.

Con itraconazol, se han obtenido resultados similares utilizando 100 a 200 mg/día, por cinco días; en casos benignos se recomiendan tres días de tratamiento, y en casos graves, 15 días con 100 mg/día. También se utiliza fluconazol, 150 a 300 mg una vez a la semana durante 4 a 8 semanas.

El pramiconazol, un nuevo derivado azólico, se administra en dosis de 200 mg por vía oral una vez al día durante 2 a 3 días, con buena tolerabilidad y eficacia.

Las foliculitis no muestran respuesta a los antibióticos, pero sí a los derivados azólicos, en particular administrados por vía sistémica. En dermatitis seborreica, especialmente en pitiriasis capitis, se han usado estos últimos, en particular en forma de champúes o espumas, y en fecha reciente la terbinafina por vía oral y tópica. En dermatitis seborreica facial y de pliegues también se utilizan los inhibidores de calcineurina como el pimecrolimús y tacrolimús.

Como tratamiento de la discromía en las variedades hiperpigmentadas se ha estudiado el efecto de la cicloserina (un compuesto inhibidor de pigmentos derivados de triptófano con actividad de transaminasa) aplicada por vía tópica en solución acuosa con respuesta favorable al quinto día en estudios clínicos preliminares.

## Prevención

Se recomienda higiene adecuada, uso de ropa absorbente y muda frecuente, cambio de clima o evitar sudar y aplicación local de aceites o el uso de glucocorticoides, así como control de enfermedades subyacentes, como la diabetes.

Algunos recomiendan un preparado tópico, como cremas, polvos o champúes antimicóticos, o jabones con azufre y queratolíticos dos días por mes, ketoconazol por vía oral, 200 a 400 mg dos días al mes, o itraconazol en dosis única mensual de 400 mg por vía oral.

En el caso de infecciones en niños internados en unidades de cuidado intensivo se recomiendan medidas higiénicas regulares, dado que las levaduras pueden persistir en el cristal de las incubadoras alrededor de dos meses. El lavado de manos cuidadoso de trabajadores de la salud que tienen contacto con animales de compañía es una medida preventiva eficaz para evitar la transmisión nosocomial.

## Bibliografía

- ◆ Axelson GK, Giordagze T, Younberg GA. *Evaluation of the use of Congo red staining in the differential diagnosis of Candida vs various other yeast-form fungal organisms.* J Cutan Pathol 2008;35:27-30.
- ◆ Ayhan M, Sancak B, Karaduman A, Arıkan S, Sahin S. *Colonization of Neonate Skin by Malassezia species: Relationship with neonatal cephalic pustulosis.* J Am Acad Dermatol 2007;10:1016.
- ◆ Bouassida S, Boudaya S, Ghorbel R et al. *Pityriasis versicolor de l'enfant étude rétrospective de 164 cas.* Ann Dermatol Vénéreol 1998;125:581-584.
- ◆ Chanussot C, Arenas R. *Foliculitis por Malassezia sp.* Dermatol Rev Mex 2006;50(1):20-25.
- ◆ Crespo-Erchiga V, Delgado-Florencio V. *Malassezia species in skin diseases.* Curr Opin Infect Dis 2002;15:133-142.
- ◆ Crespo-Erchiga V, Delgado-Florencio V. *Malassezia yeasts and pityriasis versicolor.* Curr Opin Infect Dis 2006;19:139-147.
- ◆ Crespo-Erchiga V, Gómez-Moyano E, Crespo M. *La pitiriasis versicolor y las levaduras del género Malassezia.* Actas Dermosifilogr 2008;99:764-771.
- ◆ Crespo-Erchiga V, Ojeda-Martos A, Vera-Casado A et al. *Malas-*

- sezia globosa as the causative agent of pityriasis versicolor.* Br J Dermatol 2000;143:799-803.
- ◆ Crowson AN, Magro C. *Atrophying tinea versicolor: A clinical and histological study of 12 patients.* Int J Dermatol 2003;42:928-932.
  - ◆ Crowson AN, Magro CM. *Atrophying tinea versicolor: A clinical and histological study of 12 patients.* Int J Derm 2003;42:928-932.
  - ◆ Difonzo EM. *Comparative efficacy and tolerability of Ketomousse (Ketoconazole foam 1%) and ketoconazole cream 2% in the treatment of pityriasis versicolor: results of a prospective, multicentre randomized study.* Mycoses 2008;51(6):532-535.
  - ◆ Dworecka BK. *Malassezia infections.* Mikol Lek 2004;11(4):323-327.
  - ◆ Escobar ML, Carmona-Fonseca J, Santamaría L. *Onicomicosis por Malassezia.* Rev Iberoam Micol 1999;16:225-229.
  - ◆ Faergemann J, Todd G, Pather S, Wawda Z, Gillies J, Walford T, Barranco Ch, Quiring N, Briones M. *A double-blind randomized placebo controlled dose-finding study of oral pramiconazole in treatment of pityriasis versicolor.* J Am Acad Dermatol 2009;61(1):971-976.
  - ◆ Flemmer AW. *Malassezia furfur colonising the respiratory tract of mechanically ventilated neonates.* Geburtshilfe Neonatol 2008;212(1):22-26.
  - ◆ Fortin M, López Baró A, Asial R, Bonete M. *Pustulosis neonatal por Malassezia furfur.* Aporte de cuatro casos clínicos. Dermatología Argentina 1999;5:399-401.
  - ◆ Fry L, Baker B. *Triggering psoriasis: the role of infections and medications.* Clin Dermatol 2007;25:606-615.
  - ◆ Guého E, Midgley G, Guillot J. *The genus Malassezia with description of four new species.* Antoine van Leeuwenhoek 1996;69:337-355.
  - ◆ Guillot J, Bond R. *Malassezia pachydermatis: A review.* Medical Mycology 1999;37:295-306.
  - ◆ Guillot J, Guého E, Lesourd M et al. *Identification of Malassezia species. A practical approach.* J Mycol Med 1996;6:103-110.
  - ◆ Gupta AK, Roma Batra M, Robyn B, Teun B, Dawson Jr T. *Skin diseases associated with Malassezia species.* J Am Acad Dermatol 2004;51:785-798.
  - ◆ Guzmán A, Chanussot C, Arenas R, Cubilla E, De Silva D. *Folliculitis por Malassezia.* Estudio retrospectivo en 55 pacientes inmunocompetentes. Dermatología CMQ 2005;3(4):325-330.
  - ◆ Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Zazán E et al. *Especies de Malassezia asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana.* Rev Iberoam Micol 2003;20:141-144.
  - ◆ Hirai A, Kano R et al. *Malassezia nana.* Int J Syst Evol Microbiol 2004;54:623.
  - ◆ Isa Isa R, Cruz AC, Arenas R, Duarte Y, Linares MC, Bogaert H. *Pityriasis versicolor en niños.* Estudio epidemiológico y micológico de 797 casos estudiados en la República Dominicana. Med Cut Iber Lat Am 2002;30(1):5-8.
  - ◆ Isa Isa R, Cruz AC, Arenas R et al. *Pityriasis versicolor en lactantes.* Estudio de 92 casos. Rev Iberoam Micol 2001;18:109-112.
  - ◆ Isa Isa R, Cruz AC, Arenas R et al. *Pityriasis versicolor en niños.* Estudio epidemiológico de 797 casos estudiados en República Dominicana. Med Cut Iber Lat Am 2002;30(1):5-8.
  - ◆ Jun Xu, Saunders C, Hu P, Grant R, Boekhout T, Kuramae E, Kronstad J, DeAngelis Y, Reeder NL, Johnstone K, Leland M, Fieno A, Begley W, Sun Y, Lacey M, Chaudhary T, Keough T, Chu L, Sears R, Bo Yuan, Dawson Jr T. *Dandruff-Associated Malassezia genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens.* PNAS 2007;104(18):730-735.
  - ◆ Kruppa MD. *Identification of (1-6)-beta-D-glucan as the major carbohydrate component of Malassezia sympodialis cell wall.* Carbohydr Res 2009;344(18):2474-2479.
  - ◆ Maeda M et al. *Pityriasis versicolor rubra.* Eur J Dermatol 2002;12:160-164.
  - ◆ Marcon M, Dwight Powel A. *Human infections due to Malassezia sp.* Clin Microbiol Rev 1992;5(2):101-119.
  - ◆ Mayser P. *Rapid reversal of hyperpigmentation in pityriasis versicolor upon short-term topical cycloserine application.* Mycoses 2009;52(6):541-543.
  - ◆ Méndez Tovar LJ, López Martínez R, Hernández Hernández F. *Actualidades en Micología Médica.* 4ta Ed. México. UNAM 2008:119-126.
  - ◆ Midreuil F, Guillot J, Guého E, Renaud F, Mallié M, Bastide JM. *Genetic diversity in the yeast species Malassezia pachydermatis analysed by multilocus enzyme electrophoresis.* Int J System Bacteriol 1999;49:1287-1294.
  - ◆ Ming Fan Y, Ming Huang W, Fan Li S, Feng Wu G, Lai K, Yi Chen R. *Granulomatous skin infection caused by Malassezia pachydermatis in a dog Owner.* Arch Dermatol 2006;142:1181-84.
  - ◆ Padilla Desgarennes MC. *Pityriasis versicolor.* Artículo de Revisión. Dermatología Rev Mex 2005;49:157-67.
  - ◆ Pereiro Miguens M. *Situación actual de las infecciones por Malassezia, Revisión.* Piel 1999;14:76-87.
  - ◆ Piérard-Franchimont C, Hermanns JF, Degreef H, Piérard GE. *From axioms to new insights into dandruff.* Dermatology 2000;200:93-98.
  - ◆ Ramos L, Mellado S, Ramadán S, Bulacio L, López C. *Empleo de blanco de calcoflúor para el estudio de las especies de Malassezia por microscopia electrónica.* Rev Argent Microbiol 2006;38:4-8.
  - ◆ Rapelanoro R, Mortureux P, Couprie B et al. *Neonatal Malassezia furfur pustulosis.* Arch Dermatol 1996;132(2):190-193.
  - ◆ Silva V, Moreno GA, Zaror L et al. *Isolation of Malassezia furfur from patients with onychomycosis.* J Med Vet Myc 1997;35:73-74.
  - ◆ Simmons RB, Guého E. *A new species of Malassezia.* Mycol Res 1990;94:1146-1149.
  - ◆ Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi M, Nishikawa A. *Description of a new yeast species, Malassezia Japonica and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects.* J Clin Microbiol 2003;41(10):4695-4699.
  - ◆ Sugita T, Takashima M, Shinoda T et al. *New yeast species, Malassezia dermatis, isolated from patients with atopic dermatitis.* J Clin Microbiol 2002;40(4):1363-1367.
  - ◆ Torres E, Arenas R, Atoche-Diéguez C. *Infecciones causadas por el género Malassezia.* Med Cutan Iber Lat Am 2008;36(6):265-84.
  - ◆ Yamasaki S. *C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus Malassezia.* Proc Natl Acad Sci 2009;106(6):1897-1902.
  - ◆ Zhao Y, Li L, Wang J, Kang F, Zhang Q. *Cutaneous malasseziasis: four case reports of atypical dermatitis and onychomycosis caused by Malassezia.* Int J Dermatol 2010;49:141-145.

# 8

## Piedras

La piedra blanca fue descrita por vez primera en 1865 por H. Beigel en Londres en un postizo (chongo); mediante observación directa precisó la naturaleza fúngica, pero no logró el aislamiento, y llamó al agente causal *Champignon des chignons*; es probable que su aislamiento se haya contaminado pues las ilustraciones recuerdan un *Aspergillus*, que fue estudiado por L. Rabenhorst. En 1901, Malgoi-Hoes describió la variedad negra.

En 1890, G. Behrend creó el género *Trichosporum*, y en 1902, J.P. Vuillemin, con lógica clínica y etiológica, denominó a la piedra blanca "*tricosporia nodosa*", y al agente causal, *Trichosporum beigeli*; en 1926, N. Ota lo llamó *Trichosporon cutaneum*.

En 1911, W. Horta diferenció perfectamente ambos tipos de piedra, y llamó *Trichosporon* al hongo de la negra; en 1913, E. Brumpt lo denominó *Trichosporon hortai*, y en 1928, F. Fonseca y Arêa Leão lo cambiaron por *Piedraia hortae*.

En 1938, M.C.P. Langeron revisó la literatura médica y conjuntó los hallazgos históricos, y en 1951, M.J. Scott describió el primer caso en Norteamérica.

### Sinonimia

Enfermedad de Beigel, *tinea nodosa*, *tricosporia nodosa*, piedras nostras, piedra alba, piedra nigra.

### Definición

Micosis benignas y superficiales caracterizadas por cúmulos fúngicos con aspecto nodular, más o menos duros y adheridos al pelo de axilas, pubis, barba o de cabeza; son de color café (marrón), amarillento o negro, y constituyen la variedad blanca originada por especies de *Trichosporon*, en especial *T. inkin*, *T. asahii* (*T. cutaneum*, *T. beigeli*) y *T. mucoides*, y la variedad negra, por *P. hortae*; casi nunca se encuentran ambas en el mismo pelo.

### Datos epidemiológicos

La piedra blanca es una micosis cosmopolita poco frecuente. Predomina en varones jóvenes, y se ha descrito en niños; se han observado casos familiares pero es poco contagiosa; no hay pruebas concluyentes de transmisión sexual. Se ha sugerido predisposición individual y en la transmisión parecen intervenir fómites (fomes), como peines, brochas, recipientes para lavarse el pelo y cosméticos. Es favorecida por la humedad y la diabetes, y probablemente por el síndrome de

inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se encuentra en todos los continentes; hasta 1987 no se había reconocido en África; la prevalencia es alta en Gabón; predomina en Europa, este de Asia (en especial Japón y Rusia) y Latinoamérica, y es menos frecuente en climas fríos, como en Finlandia. Se ha presentado una forma genitopubiana epidémica en estudiantes brasileños, y en adultos jóvenes en Houston. Se ha informado en portadores sanos homosexuales, ahora con mayor frecuencia que la forma localizada a la cabeza. En Brasil predomina *T. beigeli*, seguido por *T. inkin*. También se ha encontrado en caballos y perros. Los mismos agentes causales pueden originar afección de piel y uñas o generar enfermedad sistémica. Algunos autores llaman "tricosporosis" a las infecciones localizadas y "tricosporonosis" a las diseminadas, pero siguiendo la terminología actual, es mejor llamarlas infecciones por *Trichosporon* spp.

La piedra negra está limitada a climas tropicales y subtropicales con lluvias abundantes. Predomina en Sudamérica y sudeste de Asia, Java, Vietnam del Sur e islas del Pacífico. En Brasil, se ha encontrado en indios xingu y zoro con una prevalencia de más de 50%. En África central se ha hallado un padecimiento similar en primates debido a otras especies de *Piedraia*, como *P. quintanilhae*. Se ha comunicado un caso de piedra negra por *T. ashaii*.

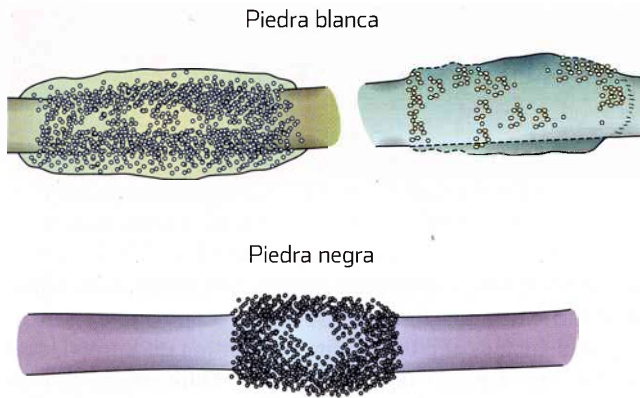
### Etiopatogenia

La variedad blanca es ocasionada por una levadura asexual, *T. ashaii* (*T. beigeli*, *T. cutaneum*), que por sus características comunes con *Cryptococcus*, se incluye en el subfilo (*subphylum*) Basidiomycotina. Vive como saprofito en el suelo, agua, vegetales, en animales o sus excretas e incluso en el tubo digestivo, la piel y excretas de los seres humanos.

Estudios ultraestructurales han revelado que, a diferencia de otros hongos, en forma parasitaria se encuentran las formas de reproducción del hongo unidas por un cemento, e incluso por fuera de las estructuras nodulares se han identificado las esporas.

Estas mismas estructuras se han demostrado en la ropa interior de un paciente, lo que puede explicar la reinfección y aparente falta de respuesta al tratamiento.

El hongo se localiza por debajo de la cutícula del pelo, sin afectar la corteza ni la médula (figuras 8-1 y 8-2). *T. beigeli* es el lectotipo y *T. cutaneum* es un sinónimo que debe abandonarse. Sin embargo, recientemente *T. cutaneum* y *T. beigeli* se transfirieron a *T. ashaii*. Las especies aceptadas del género *Trichosporon* (Behrend) son: *T. ovoides* (Behrend), *T. inkin* (Oho ex Ota; do Carmo Sousa, van Uden), *T. asahii* (Akagi),



**Figura 8-1.** Representación esquemática de piedras.

*T. asteroides* (*Fissuricella filamenta*), *T. cutaneum* (De Beurmann *et al.*) y *T. mucooides* (Evelyne Guého, M. Smith). *T. inkin* es el agente causal más frecuente de piedra blanca genital, y junto con *T. asahii* y *T. mucooides* han quedado comprendidos en alteraciones sistémicas y mucocutáneas y piedra blanca. Los factores predisponentes son estados neutropénicos, intervención quirúrgica de válvulas cardíacas, quemaduras extensas, heridas quirúrgicas abiertas y tratamiento con esteroides. Puede coexistir con otros microorganismos corineiformes, así como con *Cephalosporium acremonium* y con el bacilo aerobio *Brevibacterium mebrellneri*.

Las características morfológicas son muy parecidas, por lo que se necesitan estudios moleculares para la identificación.

## Taxonomía

Familia Cryptococcaceae

Subfamilia *Trichosporoidea*

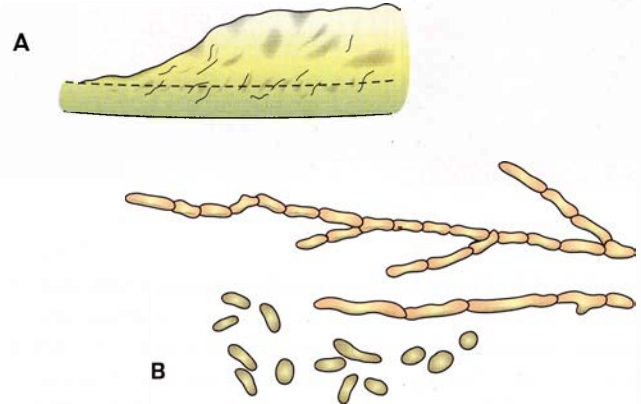
Especie *Trichosporon beigelii* ([Küchenmeister, Rabenhorst] Vuillemin, 1902)

*Trichosporon cutaneum* (Ota, 1926)

*Trichosporon beigelii* fue clasificado como basidiomiceto en 1971 por Kreger-van Rij y Veenhuis, se relaciona con *Filobasidiella*, y ha sido confirmado por secuencia parcial de 26S ácido ribonucleico ribosomal (rRNA). En *Trichosporon* y *Malassezia* se han aplicado secuencias de rRNA. El primero es un complejo de seis especies, y la segunda, de 13 (cap. 7).

La variedad negra se estudia dentro de las feohifomicosis superficiales; es ocasionada por *P. hortae*, ascomiceto dematiáceo que tiene una localización subcuticular, sin atravesar la corteza, pero debido a la presión se rompe la cutícula y el hongo envuelve el pelo y puede envainarlo formando un pseudoparénquima con ascas *in vivo*; sin embargo, en los sitios más afectados crece en contacto íntimo con la corteza y puede haber desaparición completa de haces de microfibrillas.

En estudios ultraestructurales *in vivo*, se ha observado que el hongo destruye la cutícula y puede penetrar la corteza; se han caracterizado dos tipos diferentes de digestión; esto, junto con la lenta degradación de la queratina y la organiza-



**Figura 8-2.** A) Piedra blanca. B) *Trichosporon* spp.

ción estromática compacta, explican la larga supervivencia del hongo. También por microscopía electrónica y microanálisis de rayos X se ha demostrado la presencia de fósforo, azufre y calcio que forman parte del material extracelular e influyen sobre la organización del pseudoparénquima. Pueden estar presentes debido a la capacidad de los pigmentos tipo melanina de secuestrar iones y formar sulfatos y fosfatos que constituyen el material extracelular. *Piedraia* sólo ocasiona piedra negra y es el único hongo que produce colonización macroscópica y que cumple su ciclo completo en el ser humano, incluso la producción de ascosporas en pelos vivos.

Ocurre transmisión cuando las ascosporas salen de las ascas durante el lavado y mojado del pelo; por tal razón, se consideran predisponentes la sudoración y los lavados con agua.

## Cuadro clínico

### Piedra blanca

Afecta el pelo de la piel cabelluda, menos a menudo de barba, bigote, axilas y región genitopubiana, y rara vez cejas y pestañas (figuras 8-1 y 8-2). Se caracteriza por “nódulos” adheridos al pelo y que miden en promedio 1.5 mm de diámetro, aunque pueden variar de 0.5 a 4 mm; son fusiformes, translúcidos y blandos; en ocasiones se forman manguitos irregulares de color blanco-amarillento, café (marrón), gris o rojizo (figuras 8-3 y 8-4). Su denominación no está justificada pues carecen de la consistencia pétreo y no siempre son blancos.

Son asintomáticos, se presentan en número de 1 a 10 a lo largo del pelo; al tacto dan sensación de rugosidad y pueden desprenderse con facilidad.

Estos nódulos no constituyen un motivo de consulta y muchos casos se encuentran durante exploración dermatológica por otras causas. Se han observado en personas sanas, en zonas perigenital y perianal, sobre todo en homosexuales. La localización en el escroto se ha denominado “piedra blanca genital”. Pueden originar invasión diseminada y profunda en personas inmunodeficientes. Se han descrito lesiones



**Figura 8-3.** Piedra blanca. **A)** En pelo oscuro; **B)** en pelo castaño.

semejantes a eccema en individuos con leucemia que están recibiendo quimioterapia.

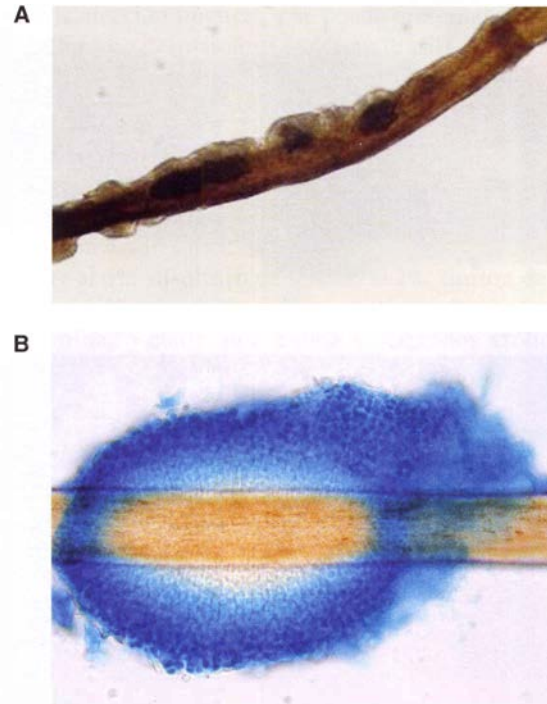
### Piedra negra

Se ubica sólo en el tercio distal del pelo de la piel cabelluda (cuero cabelludo). Se caracteriza por nódulos de 0.5 a 4 mm de diámetro, de color café (marrón) oscuro o negro, fusiformes, cónicos o duros y firmemente adheridos al pelo (figuras 8-1 y 8-5); al pasar el peine dan la sensación de arena.

## Estudio micológico

### Piedra blanca

En ocasiones, con luz de Wood ésta da fluorescencia de color blanco amarillento o amarillo verdoso. En el examen directo al microscopio con hidróxido de potasio se observa parasitación ectothrix (figura 8-2); entre las células de la cutícula hay



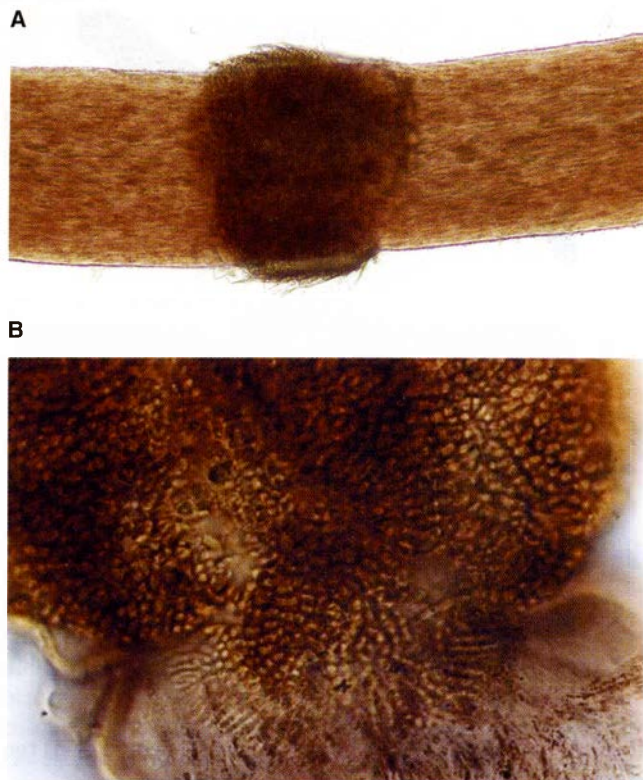
**Figura 8-4.** Piedra blanca, examen directo. **A)** Con KOH; **B)** con tinta Parker azul.

filamentos de 2 a 4 micrómetros de diámetro, tabicados, con artrosporas rectangulares, ovoides y redondeadas que al agruparse adoptan formas poliédricas; se tiñen rápidamente con tinta Parker azul (figura 8-4).

El cultivo debe realizarse en medio de Sabouraud simple o adicionado con cloranfenicol, a temperatura ambiente (25 °C). En 10 a 12 días, las colonias miden 1 cm de diámetro, son lisas, de color blanco o crema por ambos lados; la superficie es plisada o cerebriforme, en ocasiones brillante o un poco húmeda; su consistencia se compara con la de la mantequilla. Con el tiempo se secan y pierden brillo (figura 8-6).

En el estudio al microscopio hay seudofilamentos o filamentos septados de 2 a 4 micrómetros, artrosporas rectangulares y blastosporas redondas u ovals que nacen de manera unilateral o a partir de los ángulos de las artrosporas; puede haber clamidosporas (figuras 8-2 y 8-6). En etapas tardías aparecen órganos de fijación (*appressorium*), ramificaciones en forma de coliflor con brazos cortos constituidos por dicotomías sucesivas.

Las colonias crecen mejor entre los 27 y los 37 °C, son sensibles al Actidione, y utilizan inositol. Son ureasa-positivas después de 18 a 24 h a 37 °C; reducen tetrazolio (color rosado) luego de 24 a 48 h a 27 °C. Se necesitan estudios bioquímicos para la identificación de la especie. Utilizan varios azúcares, como dextrosa, lactosa, D-xilosa e inositol, no asimilan nitrato potásico, y producen una reacción positiva con la solución B de diazonio azul. No fermentan carbohidratos. Se pueden utilizar los equipos disponibles en el comercio para su rápida identificación.



**Figura 8-5.** Piedra negra. **A)** Examen microscópico; **B)** acercamiento de ascas.

La reproducción *in vitro* es difícil, se incuban cajas de Petri a 24 °C con pelos claros no estériles y se hidratan periódicamente.

### Piedra negra

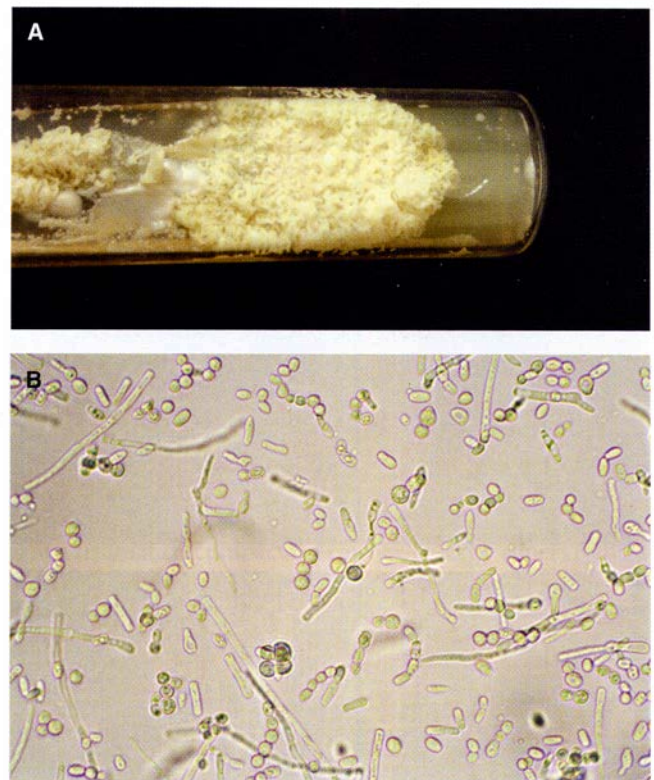
Con luz de Wood no hay fluorescencia. En el examen directo al microscopio con hidróxido de potasio se observan filamentos fragmentados que adoptan el aspecto de células poliédricas; se pueden observar ascas aisladas o agrupadas, que tienen ocho ascosporas fusiformes y un filamento terminal, son fusiformes y miden 10 por 30 micrómetros (figuras 8-1 y 8-5).

Las colonias crecen muy lentamente en medio de Sabouraud con cloranfenicol a 25 °C; en 2 a 3 semanas son de color café (marrón), verde o negro; son lisas, con centro acuminado y plisado, y pueden adoptar un aspecto cerebri-forme; son muy sólidas, están adheridas al medio de cultivo, y difunden un color oscuro o rojizo (figura 8-7).

En el estudio al microscopio se observan filamentos pigmentados cortos, de pared gruesa, ramificados y tabicados, hay clamidosporas y en ocasiones peritecios globosos u ovoides con sus ascas y ascosporas. La tiamina, 0.01 mg/ml, estimula el crecimiento.

### Datos histopatológicos

El diagnóstico no requiere estudio histopatológico. En piedra blanca, se observa cómo el hongo empuja algunas células



**Figura 8-6.** *Trichosporon* sp. **A)** Colonia. **B)** Filamentos artrosporados y clamidosporas.

de la cutícula. En piedra negra, las esporas son de color café (marrón) y con PAS (ácido peryódico de Schiff) ambas adquieren color rojizo. En la piel no hay alteraciones inflamatorias.

### Datos de laboratorio

No hay reacciones serológicas.

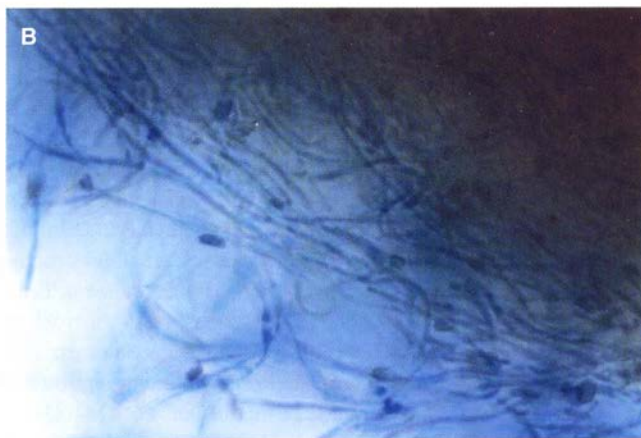
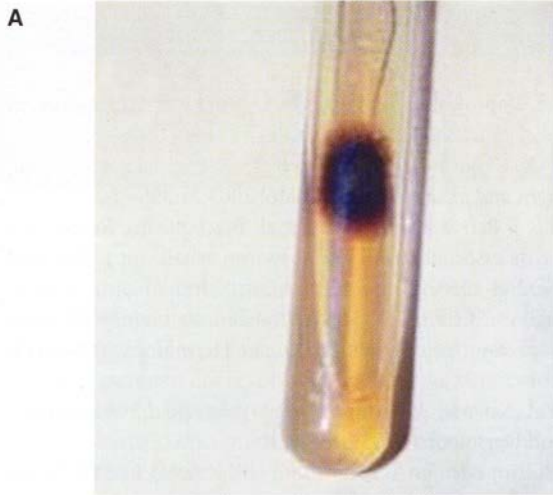
### Diagnóstico diferencial

Tricorrexis nudosa, *monilethrix*, tricomicosis (figura 28-1, cap. 28), pediculosis de la cabeza y el pubis, tiña de la cabeza (figuras 6-5, 6-6 y 6-21), foliculitis, tricoptilosis y dermatitis seborreica.

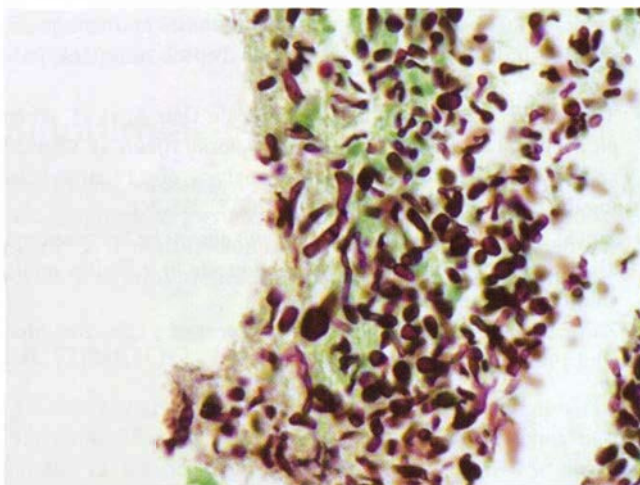
### Complicaciones

En piedra blanca se han informado asociaciones con *Brevibacterium* y corinebacterias. *Trichosporon* puede comportarse como oportunista en inmunodeprimidos (figura 8-8); se han informado otitis, lesiones cutáneas parecidas a tiñas o candidosis, incluso lesiones necróticas y formas graves: endoftalmía, sepsis, endocarditis, neumonía, abscesos pulmonares y cerebrales, y peritonitis (pacientes en diálisis); a menudo son letales en presencia de neutropenia. Es excep-





**Figura 8-7.** *Piedraia hortae*. A) Cultivo. B) Examen microscópico.



**Figura 8-8.** *Tricosporosis* diseminada, filamentos y esporas en biopsia (Gomori-Grocott, 40X).

cional la afección ungueal, y se puede presentar relacionada con mohos no dermatofitos (4.5% en Brasil).

## Tratamiento

Se recomienda higiene adecuada. Lo más sencillo es el rasurado o el corte de pelo. Toques yodados al 1 a 2%, soluciones con ácido salicílico al 5 a 50%, glutaraldehído al 2% o azufre al 6%, disulfuro de selenio al 2%, tintura de Castellani, solución de clorhexidina, piritione de cinc, ciclopironoxolamina, o cualesquiera de los derivados azólicos por vía oral, en crema o en champú. En antifungigramas hay sensibilidad a los benzoimidazoles y a los polienos. En infecciones resistentes o recurrencias se administra itraconazol o fluconazol por vía oral durante un mes, solos o combinados con tratamiento tópico. En piedra negra se usa terbinafina, 250 mg/día por seis semanas; sin embargo es muy difícil de eliminar el hongo.

En infecciones extensas, o sistémicas, o ambas, el pronóstico es mortal en 60 a 90%; se recomienda anfotericina B y voriconazol. Si la infección se relaciona con prótesis cardiacas, el pronóstico mejora al retirar el material infectado.

### Infecciones por *Blastoschizomyces capitatus*

Es un hongo filamentoso descrito como *Trichosporon capitatus* (Diddensy, 1942). Se ha relacionado con basidiomicetos y ascomicetos, y se ha propuesto transferirlo a *Geotrichum*. Su estado teleomorfo es *Dipodascus capitatus* (de Hoog, Smith, Guého, 1992). La colonia es cremosa y, cuando envejece, vellosa; produce artrosporas, blastosporas, aneloconidios y algunas clamidosporas. Es un saprofito del suelo y se encuentra entre la microbiota normal. Las infecciones han sido localizadas en Europa occidental; en cambio, *Trichosporon* ha sido descrito principalmente en Norteamérica.

Se han reportado casos en sujetos con alteraciones inmunitarias (especialmente en neutropénicos), leucemia aguda, quimioterapia, tratamiento con equinocandinas, afección de sistema nervioso central, infecciones nosocomiales, endocarditis, sepsis, lesiones osteoarticulares, neumotórax, queratitis e incluso lesiones bucales similares a candidosis; puede dar mastitis en el ganado. Puede tratarse con anfotericina B (liposomal), 5-fluorocitosina o derivados azólicos, como fluconazol y voriconazol.

## Pronóstico

Es benigno, la enfermedad es fácilmente curable. En algunos lugares primitivos del Viejo Continente no se proporciona tratamiento porque tiene una connotación religiosa y de belleza. La piedra blanca recurre con facilidad.

## Bibliografía

- ♦ Arce M, Arenas R. *Infecções dermatológicas por Trichosporon beigelii: estudo retrospectivo de 13 casos em pacientes imunocompetentes*. An Brasil Dermatol 1998;1:13-15.
- ♦ Arenas R, Arce M. *Infecções superficiais por Trichosporon cutaneum*. Estudio prospectivo en 10 pacientes diabéticos. Dermatología Rev Mex 1997;41(5):181-183.
- ♦ Avram A, Buen G, Binet O, Gracia AM, Cesarini JP. *Etude clinique et mycologique concernant 11 cas de Trichosporie nouvelle (Piedra blanche) génito-pubienne*. Ann Dermatol Venereol 1987;819-827.
- ♦ Bonifaz A, Gómez-Daza F, Paredes V, Ponce RM. *Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra, and black piedra*. Clin Dermatol 2010;28(2):140-5.
- ♦ Casz Schechtman R. *Nondermatophytic filamentous fungi infection in South America-Reality or misdiagnosis?* Dermatol Clin 2008;26:271-283.
- ♦ Coimbra Jr CE, Santos RV. *Black piedra among the Zoro Indians from Amazonia (Brazil)*. Mycopathologia 1989;107(1):57-60.
- ♦ Chagas-Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. *Mycopathologia*. Update on the genus *Trichosporon* 2008;166(3):121-32.
- ♦ Chittick P, Palavecino EL, Delashmitt B, Evans J, Peacock JE Jr. *Case of fatal Blastoschizomyces capitatus infection occurring in a patient receiving empiric micafungin therapy*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(12):5306-7.
- ♦ David C, Martin DB, Deng A, Cooper JZ. *Disseminated Trichosporon inkin and Histoplasma capsulatum in a patient with newly diagnosed AIDS*. J Am Acad Dermatol 2008;59:s13-s15.
- ♦ Davies F, Logan S, Johnson E, Klein JL. *Sternal wound infection by Trichosporon inkin following cardiac surgery*. J Clin Microbiol 2006;44:2657-2659.
- ♦ De Almeida Jr HL, Rivitti EA, Jaeger RG. *White piedra: Ultrastructure and a new microecological aspect*. Mycoses 1990;33(9-10):491-497.
- ♦ de Hoog S, Guého E. *White piedra, black piedra, and tinea nigra*. En: Merz GM, Hay RJ (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Arnold 2005:196-201.
- ♦ Drake LA, Dinehart ChS, Farmer ER et al. *Guidelines of care for superficial mycotic infection of the skin: Piedra*. J Am Acad Dermatol 1996;34:122-124.
- ♦ Figueras MJ, Guarro J, Zaror L. *New findings in black piedra infection (letter)*. Br J Dermatol 1996;135(1):157-158.
- ♦ Figueras MJ, Guarro J, Zaror L. *Ultrastructural aspects of hair digestion in black piedra infection*. J Med Vet Mycol 1997;35(1):1-6.
- ♦ Gip L. *Black piedra: The first case treated with terbinafine (Lamisil)*. Br J Dermatol 1994;130(Suppl 43):26-28.
- ♦ Gip L. *Terbinafine for black piedra [letter]*. Lancet 1993;341(8853):1164.
- ♦ Gueho E, De Hoog GS, Smith MT. *Neotypification of the genus Trichosporon*. Antonie van Leeuwenhoek 1992;61(4):285-288.
- ♦ Gueho E, Improvisi L, De Hoog GS, Dupont B. *Trichosporon on humans: A practical account*. Mycoses 1994;37(1-2):3-10.
- ♦ Gupta AK, Chaudhry M, Elewsky B. *Tinea corporis, tinea cruris, tinea nigra and piedra*. Clin Dermatol 2003;21:395-400.
- ♦ Kanitakis J, Persat E, Piens MA et al. *Black piedra: Report of a French case associated with Trichosporon ashahi*. Int J Dermatol 2006;45:1258-1260.
- ♦ Khandpur S, Silvanagi-Reddy B. *Itraconazole therapy for white piedra affecting scalp hair*. J Am Acad Dermatol 2002;47:415-418.
- ♦ Kiken DA, Sekaran A, Antaya RJ et al. *White piedra in children*. J Am Acad Dermatol 2006;55:956-961.
- ♦ Kim SH, Kim DH, Joo S, Yoo JI, Kim HB, Kim NJ, Lee YS, Oh M, Kim EC, Eun HC, Choe KW. *Chronic cutaneous disseminated Trichosporon asahii infection in a nonimmunocompromised patient*. J Am Acad Dermatol 2008;59:S37-S39.
- ♦ Magalhaes AR. *Morphological and biochemical characterization of aetiological agents of white piedra*. Mem Inst Oswaldo Cruz 2008;103(8):786-790.
- ♦ Nakagawa T, Nakashima K, Takaiwa T et al. *Trichosporon cutaneum (Trichosporon ashahi) infection mimicking hand eczema in a patient with leukemia*. J Am Acad Dermatol 2000;42:929-931.
- ♦ Pérez-Sánchez I, Anguita J, Martín-Rabadan P et al. *Blastoschizomyces capitatus infection in acute leukemia patients*. Leuk Lymphoma 2000;39(1-2):209-212.
- ♦ Pulvirenti N, Dall'Óglio F, Greco AM, Olivieri S, Schwartz RA, Micali G. *Superficial cutaneous Trichosporon asahii infection in an immunocompetent host*. Int J Dermatol 2006;45:1428-1431.
- ♦ Roselino AM, Seixas AB, Thomazini JA, Maffei CM. *An outbreak of scalp white piedra in a Brazilian children day care*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2008;50(5):307-9.
- ♦ Segal E, Elad D. *Candida species and Blastoschizomyces capitatus*. En: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 4. 9th ed. London. Arnold 1998:423-460.
- ♦ Tambe SA, Dhurat SR, Kumar CA, Thakare P, Lade N, Jerajani H, Mathur M. *Two cases of scalp white piedra caused by Trichosporon ovoides*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75(3):293-295.
- ♦ Therizol-Ferly M, Kombila M, Gómez de Díaz M et al. *White piedra and Trichosporon species in equatorial Africa. II. Clinical and mycological associations: An analysis of 449 superficial inguinal specimens*. Mycoses 1994;37(7-8):255-260.
- ♦ Yun SJ, Lee JB, Shin MG et al. *Cutaneous abscess by Trichosporon asahii developing on a steroid injection site in a healthy adult*. Clin Exp Dermatol 2006;31:545-547.
- ♦ Zaror L, Moreno MI. *White piedra*. Report of a case. Rev Med Chil 1996;124(5):593-596.

# 9

## Tiña negra

Se dice que la enfermedad fue reconocida en China por Patrick Manson en 1872 y descrita en 1898 por el colombiano Montoya y Flores como Carate negro, aunque estas observaciones parecen corresponder a pitiriasis versicolor.

En 1891, Alejandro Cerqueira, en Brasil, identificó el padecimiento como *queratomicosis nigricans palmaris*, pero hasta 1916 su hijo realizó la publicación junto con otros ocho casos.

En 1921, Werneck Parreiras Horta llamó al hongo *Cladosporium werneckii*. En los primeros decenios del siglo XX Maurice Charles Pierre Langeron y João Ramos e Silva separaban la tiña negra causada por *C. mansonii* de la queratomicosis *nigricans* debida a *C. werneckii*, que hoy se sabe que son idénticas. En 1973, Dante Borelli describió como agente causal *Cladosporium castellani* que hoy se ha identificado como *Stenella araguata*; se duda de su patogenicidad ya que quizá sólo haya sido un contaminante.

En 1984, K. Nishimura y M. Miyaji propusieron el género *Hortaea* para colocar *E. werneckii*, al observar mediante microscopía electrónica que las células conidiógenas son simpodiales y anelídicas; sin embargo, Michael McGinnis y colaboradores no concordaron y propusieron *Phaeoannellomyces* al observar células levaduriformes con anélidos. No obstante, según Kwon-Chung y Bennett (1992), ambos nombres son superfluos. En 2008, Alexandro Bonifaz, H. Badali, S de Hoog y colaboradores comunicaron 22 casos en México y en 10 estudiaron las secuencias de las regiones de espaciador interno transcrito (ITS, del inglés *internal transcribed spacer*) del DNA ribosomal. En la actualidad la amplificación de un fragmento de 306 pares de bases de DNA mediante los cebadores o iniciadores (primers) Hor-F y Hor-R, permite identificar con certeza *H. werneckii*.

### Sinonimia

*Tinea nigra*, *cladosporiosis* epidérmica, queratomicosis negra palmar, *pityriasis nigra*, exofialosis epidérmica, microsporiosis negra. La denominación *tinea nigra* no tiene aceptación universal, y algunos prefieren la de feohifomicosis superficial.

### Definición

Micosis superficial causada por *Hortaea* (*Exophiala* o *Phaeoannellomyces*) *werneckii*; afecta la capa córnea de las palmas, casi nunca de las plantas y de otros sitios. Se caracteriza por manchas hiperpigmentadas de color café (marrón) oscuro o negras, bien limitadas, no inflamatorias, cubiertas por escamas muy finas y asintomáticas.

### Datos epidemiológicos

Es de distribución universal, pero es poco frecuente; se han informado más casos en Asia, África, Centroamérica, Sudamérica y el Caribe. En la parte no latina de América se han registrado 150 enfermos desde 1950. Predomina en jóvenes de ambos sexos. Se han comunicado más casos en mujeres menores de 20 años de edad. Afecta cualquier raza; antes de 1977, no se había observado en sujetos de raza negra. El padecimiento familiar no es genético, sino que depende de exposición a una fuente común; la hiperhidrosis es un factor predisponente.

Se observa más a menudo en regiones tropicales y subtropicales, sobre todo donde la temperatura media es de alrededor de 20 °C. Se han registrado pacientes en Latinoamérica, Asia, África, EUA y Europa. En la República Mexicana, se han observado de manera esporádica en Sinaloa, Guerrero, Jalisco, Tamaulipas, Veracruz, Cancún y la ciudad de México. Algunos habitantes de zonas templadas la adquieren al ir de vacaciones a sitios con clima húmedo y caluroso.

### Etiopatogenia

Se origina por un hongo negro pleomorfo con gran capacidad osmótica, que inicialmente es una levadura y después se transforma en mohó, *Hortaea* (*Exophiala* o *Phaeoannellomyces*) *werneckii* (figura 9-1); tiene relación filogenética con el orden Capnodiales, anteriormente la tenía con *Aureobasidium*, anamorfo del orden Dothideales, familia Dothioraceae y no muestra claro vínculo con *Exophiala*. Su nicho ecológico (vegetales, suelo y alimentos) es halofílico, es decir, contiene altas concentraciones de sal. De hecho, los casos se relacionan con residencia en costas o visitas a las mismas. *H. acidophila* es otra especie del género no patógena en seres humanos. Una especie no válida probablemente relacionada con tiña negra es *Catenulostroma castellani*.

Se ha aislado *Stenella araguata* (Sydow) que corresponde a lo que originalmente se identificó como *Cladosporium castellani* (Borelli, Marcano, 1973).

El microorganismo causal se ha descrito de varias maneras:

Carate negro\* (Montoya, Flores, 1898), *Montoyella nigra*\* (Castellani, 1905), *Cladosporium mansonii* (Pinoy, 1912), *Cryptococcus metaniger* (Castellani, 1927), *Pullularia*

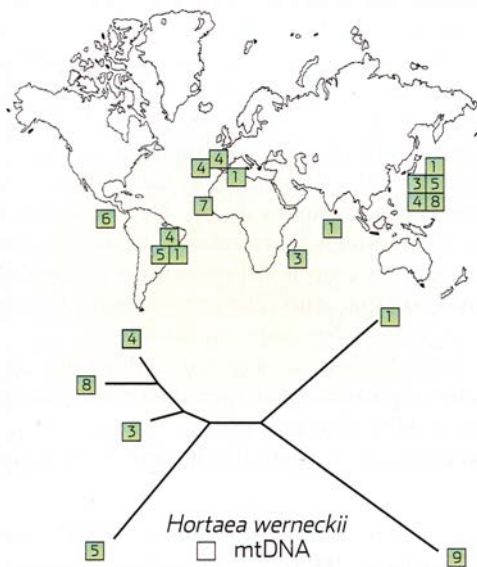
\*Estos agentes seguramente corresponden a *M. furfur*.



**Figura 9-1.** *Hortaea (Exophiala) werneckii*, fase de levadura y filamentososa. (Modificada de McGinnis M. Laboratory Handbook of Medical Mycology. New York. Academic Press, 1980.)

*werneckii* (DeVries, 1952), *Cladosporium werneckii* (Horta, 1921), *Exophiala werneckii* ([Horta] von Arx, 1970), *Hortaea werneckii* (Nishimura, Miyaji, 1984), *Phaeoannellomyces werneckii* (McGinnis, Schell, 1985), *Hortaea werneckii* (Horta, 1921; Nishimura, Miyaji, 1985).

Tras realizar estudios moleculares, se ha especulado su origen acuático. Los tipos estudiados de acuerdo al ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) tienen amplia distribución, y no se han correlacionado con su origen geográfico. Por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se ha determinado como cebador un oligonucleótido específico (figura 9-2). El diagnóstico molecular se realiza con técnicas



**Figura 9-2.** Distribución mundial de los tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) en *H. werneckii*. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London. Arnold. 1998.)



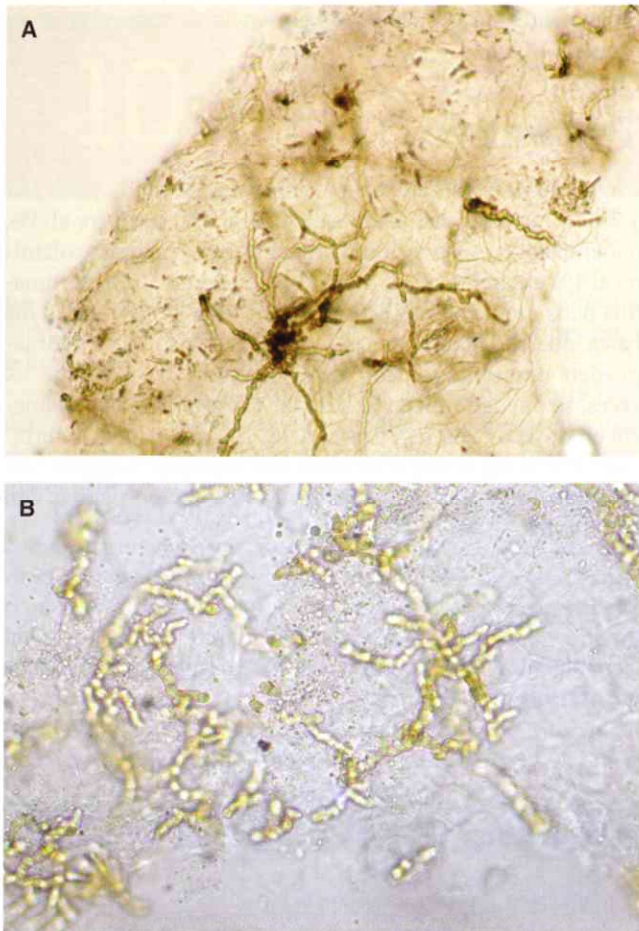
**Figura 9-3.** A) Tiña negra palmar; B) acercamiento.

de PCR-huellas dactilares genéticas (*fingerprinting*) o usando secuencias del ITS del rDNA.

La micosis parece depender de inoculación traumática, y la adhesión primaria puede explicarse por interacción hidrofóbica; asimismo, es posible que el hongo se adhiera por la producción de polisacáridos extracelulares, y que permanezca por la asimilación de productos lipídicos. No parece haber transmisión interhumana; la recurrencia se debe a reexposición.

## Cuadro clínico

El periodo de incubación dura entre 10 a 15 días y varias semanas. Afecta principalmente una palma, casi siempre la izquierda; puede ser bilateral o afectar las plantas, el cuello o el tronco. Se caracteriza por manchas hipercrómicas de color café (marrón) oscuro o negro, de límites bien definidos y más pigmentados, con contornos policíclicos (figura 9-3). Hay descamación fina y poco notoria. Las manchas semejan a las que se producen por contacto con nitrato de plata. La



**Figura 9-4.** Tiña negra. **A)** filamentos pigmentados (KOH 40×); **B)** filamentos pigmentados, artrosporados (KOH, 40×).

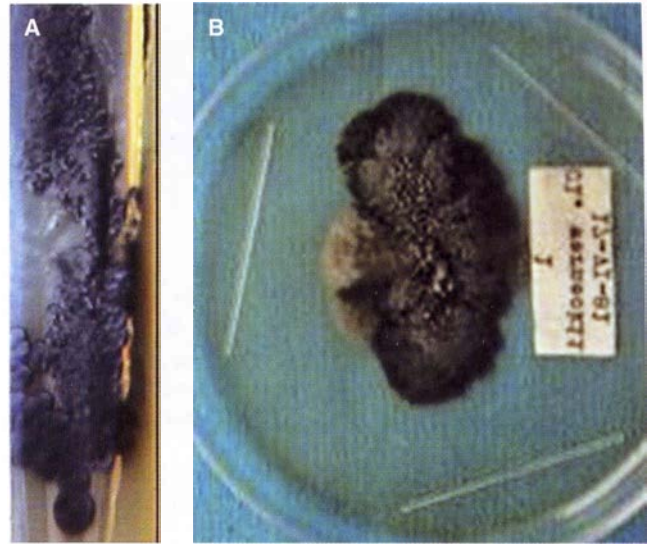
evolución es crónica y asintomática; a veces hay prurito leve; es posible que haya curación espontánea.

Se ha informado como agente de feohifomicosis sistémica (cap. 31).

## Estudio micológico

El examen directo se realiza con cinta adhesiva transparente o hidróxido de potasio (KOH); se observan hifas de color café (marrón) o verde oscuro, ramificadas, tabicadas, con extremos delgados y hialinos; miden 1.5 a 3 micrómetros de diámetro y producen blastosporas con tabiques o sin ellos (figura 9-4). La imagen clínica y el examen directo con KOH son suficientes para afirmar el diagnóstico. Como en otros hongos pigmentados, no se recomienda usar negro de clorazol.

A fin de efectuar el cultivo, conviene limpiar primero la piel con alcohol al 70% y sembrar las escamas en gelosa glucosada de Sabouraud sola o adicionada con antibióticos (cloranfenicol y cicloheximida) a temperatura ambiente. En una a tres semanas crecen colonias levaduriformes negras y brillantes, que después se tornan verdosas o grises, y aparecen



**Figura 9-5.** *Hortaea* (*Phaeoannellomyces*) *werneckii*. **A)** Colonia levaduriforme; **B)** moho de colonia tardía.

hifas aéreas (figura 9-5). Según algunos, cuando el crecimiento se inicia en forma micelial, corresponde a *C. castellani* (*S. araguata*).

Al principio, el examen microscópico sólo muestra células levaduriformes ovales parcialmente hialinas, de 3 a 10 micrómetros, con un tabique único, y se producen a los lados o al final de los filamentos (figura 9-1); tienen la capacidad de generar en sus polos células hijas por conidiogénesis en anélicos. Las colonias maduras dan hifas tortuosas de color verde oscuro, con tabiques y conidióforos en anélicos o anillos muy conspicuos que producen racimos de conidios (aneloconidios) fusiformes con un tabique (figura 9-6). En ocasiones se encuentran clamidosporas. El aspecto de levadura o moho varía con las condiciones ambientales y los nutrientes del medio de cultivo; por ello, se recomienda el medio Lactrimel. Como prueba bioquímica, se puede utilizar la hidrólisis de la caseína, que es positiva, y la distingue de *E. dermatitidis* (*Wangiella dermatitidis*) que es negativa.

No se dispone de pruebas serológicas ni de inoculación en animales.

## Datos histopatológicos

No se requiere biopsia. Se encuentra engrosamiento leve de la capa córnea. Con hematoxilina y eosina quedan de manifiesto hifas pigmentadas, cortas o ramificadas y blastosporas; hay acantosis leve. En dermis no se observa reacción inflamatoria, o puede haberla con infiltrado perivascular de mononucleares.

## Diagnóstico diferencial

Nevos pigmentados, melanoma y léntigo maligno, enfermedad de Addison, dermatitis por contacto, eritema pigmenta-



**Figura 9-6.** *H. werneckii*, aspecto microscópico (azul de lactofenol, 40×).

do fijo, pigmentación por nitrato de plata u otros agentes externos, tiña de la mano (figura 6-15). Se puede hacer una mejor exploración física con epiluminiscencia utilizando el dermatoscopio (dermoscopio). Se observa una distribución

regular de la pigmentación y presencia de espículas en la periferia.

## Tratamiento

Ungüento de Whitfield, ácido retinoico, tintura de yodo al 1 a 2%, soluciones con ácido salicílico al 2%, o azufre al 3%, tiabendazol en suspensión o crema al 10%, ciclopiroxolamina al 1% en crema o gel, disulfuro de selenio al 2%, terbinafina o los imidazoles tópicos al 1 a 2%, una o dos veces al día hasta que desaparezcan las lesiones; incluso estas últimas pueden desprenderse con cinta adhesiva transparente. A veces, se pueden utilizar azoles por vía oral como ketoconazol en dosis de 200 mg; itraconazol, 100 mg, e incluso terbinafina, 250 mg, a diario durante tres semanas. Algunos han confirmado curación al suprimir la sudoración palmar con cimetidina.

## Pronóstico

Es benigna, sólo hay incomodidad estética; puede durar años o curar sola.

## Bibliografía

- ◆ Abliz P, Fukushima K, Takizawa K et al. *Specific oligonucleotide primers for identification of Hortaea werneckii, a causative agent of tinea nigra*. *Diag Microbiol Infect Dis* 2003;46:89-93.
- ◆ Bonifaz A, Badali H, de Hoog GS, Cruz M, Araiza J, Cruz MA, Fierro L, Ponce RM. *Tinea nigra by Hortaea werneckii, a report of 22 cases from Mexico*. *Stud Mycol* 2008;61:77-82.
- ◆ Bonifaz A, Gómez-Daza F, Paredes V, Ponce RM. *Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra, and black piedra*. *Clin Dermatol* 2010;28(2):140-5.
- ◆ Castañón Olivares LR. *Tiña Negra y Piedras*. En: Méndez Tovar LJ, López Martínez R, Hernández Hernández F. *Actualidades en Micología Médica*, 5ta Ed. México. UNAM 2010:135-137.
- ◆ Clemente-Ruiz de Almirón A, Corbalán-Vélez R, Martínez-Escribano J et al. *Lesión pigmentada plantar asintomática en una mujer joven*. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:611-2.
- ◆ De Cock AW. *Population biology of Hortaea werneckii based on restriction parteras of mitochondrial DNA*. *Antonie van Leeuwenhoek* 1994;65(1):21-28.
- ◆ De Hoog GS, Guého E. *Agents of white piedra, black piedra and tinea nigra*. En: Merz WG, Hay RJ (eds). *Topley & Wilson's. Medical Mycology*. 10th ed. London. Arnold 2005;11:195-201.
- ◆ Durán C, Carbajosa J, Arenas R. *Tiña negra plantar*. Estudio de tres casos en México. *Dermatología Rev Mex* 1992;36(3):170-171.
- ◆ Gupta G, Burden AD, Shankland GS, Fallowfield ME, Richardson MD. *Tinea nigra secondary to Exophiala werneckii responding to itraconazole [letter]*. *Br J Dermatol* 1997;137(3):483-484.
- ◆ Larangeira de Almeida, Jr H. *Tratamento bem-sucedido de Tinea nigra palmaris com terbinafina tópica*. *An Bras Dermatol* 2000;75(5):639-640.
- ◆ Maldonado I, Fernández Canigia L, Leitner R, Vitale RG. *Tinea nigra palmaris: un caso clínico en Argentina*. *Rev Argent Microbiol* 2007;39(4):218-20.
- ◆ Mayorga J, Tarango V, Soto A et al. *Tiña negra palmar. Los primeros tres casos reportados en Jalisco*. *Dermatología Rev Mex* 2000;44(5):245-247.
- ◆ McGinnis MR, Schell WA, Carson J. *Phaeoannellomyces and the Phaeococcomycetaceas, new dematiaceous blastomycete taxa*. *J Med Vet Mycol* 1985;23:178-188.
- ◆ Pegas JR, Criado PR, Lucena SK et al. *Tinea nigra: Report of two cases in infants*. *Pediatric Dermatol* 2003;20(4):315-317.
- ◆ Shannon PL, Ramos-Caro FA, Cosgrove BF, Flowers FP. *Treatment of tinea nigra with terbinafina*. *Cutis* 1999;64(3):199-201.
- ◆ Tseng SS, Whittier S, Miller SR, Zalar GL. *Bilateral tinea nigra plantaris and tinea nigra plantaris mimicking melanoma*. *Cutis* 1999;64(4):265-268.
- ◆ Uijthof JM, De Cock AW, De Hoog GS, Quint WG, van Belkum A. *Polymerase chain reaction-mediated genotyping of Hortaea werneckii, causative agent of tinea nigra*. *Mycoses* 1994;37(9-10):307-312.
- ◆ Xavier MH, Ribeiro LH, Duarte H, Saraça G, Souza AC. *Dermatoscopy in the diagnosis of tinea nigra*. *Dermatol Online J* 2008;14(8):15.
- ◆ Yoshida S, Takeo K, Nishimura K, Miyaji M. *Cell-surface hydrophobicity and lipolysis as essential factors in human tinea nigra*. *Mycoses* 1995;38(11-12):489-494.

En 1879, T. Leber, en Alemania, comunicó un hipopión causado por algunas especies de *Aspergillus* en un campesino, y reprodujo la enfermedad en un conejo.

Las queratomicosis han sido frecuentes, pero en 1952 se detectó un incremento notable, cuando se empezaron a usar de manera indiscriminada glucocorticoides en preparaciones oculares.

En 1955, L. W. Paulter, E. E. Roberts y R. W. Beamer comunicaron el primer caso de úlcera corneal por *Monosporium apiospermum* en un granjero; en 1959, Gordon y colaboradores comunicaron el segundo caso por este mismo hongo en un empacador de pescado, tratado con buenos resultados mediante nistatina y anfotericina B. En 1967, G. Naumann, W. R. Green y L. E. Zimmerman realizaron un estudio histopatológico en 73 pacientes con queratitis micótica y aislaron el hongo en 11 de ellos. En 1970, D. B. Jones, R. Sexten y G. Rebell aislaron 38 cultivos en úlceras corneales micóticas; 29 dependieron de *Fusarium*. En 1975, Ricardo Zapater, en Argentina, comunicó dos casos e hizo una revisión de la literatura mundial; señaló 112 casos por *Fusarium*. En 1963, Sadi De Buen, en México comunicó las primeras observaciones al respecto. En 1980, T. J. Leisengang y R. K. Forster hicieron una revisión muy amplia en el sur de Florida. En 2006 se informaron en diferentes partes del mundo, especialmente en Singapur y San Francisco, epidemias de queratitis por *Fusarium* relacionadas con el uso de lentes de contacto.

En 2010, Virginia Vanzzini-Zago, Patricia Manzano-Gayosso, Francisca Hernández-Hernández y colaboradores, en el Hospital de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México, revisaron a 219 pacientes con queratitis fúngica. Ese mismo año, en India, Tilák, Singh, Maurya y su equipo, estudiaron a 90 pacientes con úlceras corneales y encontraron 50% con queratitis micótica, fundamentalmente por *Aspergillus flavus* y *Fusarium solani*.

## Sinonimia

Queratomicosis, úlcera corneal micótica.

## Definición

Es una micosis de la superficie corneal producida por ciertos hongos oportunistas, como *Fusarium solani*, *Aspergillus fumigatus*, especies de *Candida* y algunos dematiáceos, especialmente *Curvularia* spp. Casi siempre se origina por un traumatismo ocular que produce ulceración; es difícil de tra-

tar y puede dar lugar a alteraciones oculares e incluso ceguera. Las endoftalmitis por lo general son consecuencia de traumatismo o intervención quirúrgica ocular (exógenas) o de extensión directa de otra infección fúngica desde tejidos vecinos, o de diseminación hematogena (endógenas).

## Datos epidemiológicos

Micosis cosmopolita. La frecuencia se calcula en 7 a 53% de las queratitis ulcerosas. En México se ha visto en varones (75%) con edad promedio de 45 años y referencia de traumatismo en 36 a 50%. En un estudio de 1 010 casos sospechosos estudiados en ocho años en Mumbai (antes Bombay), India, se informaron positivos 367. De éstos, 79% tenía 21 a 50 años de edad y se observó predominio en varones; 88% comprendió agricultores o trabajadores de la construcción, y en 90% hubo antecedente de traumatismo; el agente causal más frecuente fue *Aspergillus*. *Fusarium* es la causa más habitual en Japón, sur de Florida, Nigeria, hemisferio occidental, Singapur, Polonia y Argentina. *Aspergillus* es más prevalente en India y Tailandia. *Candida* es frecuente en Gran Bretaña y en países tropicales. En un estudio de niños en la India, los factores predisponentes encontrados fueron traumatismo en 55.3%, y contaminación con vegetales en 60.5%; los agentes causales más frecuentes fueron: especies de *Aspergillus* (39.5%), *Fusarium* (10.7%), *Alternaria* (10.2%), *Curvularia* (7.4%) y *Penicillium* (7%). En Tanzania, en 75% de las queratitis micóticas se ha encontrado *F. solani*, y en más de 80% de las que se observan en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En México se han aislado los siguientes: *Fusarium* (37%), *Acremonium falciforme* y *A. rectifoi* (14.6%), *Aspergillus glaucus*, *A. oryzae* y *A. niger* (11%), *Penicillium* y *Paecilomyces* (3.9%), *Curvularia geniculata* (3.4%), *Cladosporium* spp. (2.9%), *Alternaria* spp. (1.4%) y *Candida* en 7.8% (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*). Los estados con clima cálido-templado, como Puebla, Oaxaca, Michoacán, Morelos y Veracruz, presentaron con mayor frecuencia *Fusarium*, y las zonas secas como Guerrero, dematiáceos (33%).

Las esporas del aire llegan a la conjuntiva; si ésta es normal, el lagrimeo natural las elimina, pero puede sobrevenir queratomicosis, aun en ausencia de tierra o materiales extraños, cuando hay factores que afectan la continuidad del epitelio corneal, como lágrima irregular, ojo seco, uso de corticosteroides, o lentes de contacto contaminadas usadas durante más tiempo del recomendado. Los factores predisponentes son tratamiento con inmunosupresores, uso indiscriminado de glucocorticoides y antibióticos sistémicos o

• **Cuadro 10-1.** Agentes causales más frecuentes en queratitis micótica

Hongos filamentosos	Hialinos	<i>Fusarium</i> ( <i>F. solani</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. moniliforme</i> ) <i>Aspergillus</i> ( <i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i> ) <i>Acremonium</i> ( <i>Cephalosporium</i> ) sp. <i>Penicillium</i> sp. ( <i>P. spinulosum</i> ) <i>Paecilomyces lilacinus</i> <i>Scedosporium apiospermum</i> ( <i>Pseudallescheria boydii</i> ) <i>Verticillium</i> spp. <i>Volutella</i> <i>Cylindrocarpon</i> <i>Graphium</i> <i>Gibberella</i> <i>Zygomycetes</i> ( <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> ) <i>Exserohilum rostratum</i>
	Dematáceos	<i>Curvularia</i> ( <i>C. lunata</i> , <i>C. geniculata</i> , <i>C. senegalensis</i> ) <i>Drechslera</i> ( <i>Helminthosporium</i> ) <i>Alternaria</i> <i>Cladosporium</i> <i>Phialophora</i> <i>Aureobasidium</i> <i>Cladorrhinum</i> <i>Coelomyces</i> ( <i>Botryodiplodia</i> , <i>Collectotrichum</i> )
Hongos levaduriformes	Hialinos	<i>Candida</i> ( <i>C. albicans</i> , <i>C. pseudotropicalis</i> ) <i>Trichosporon</i> sp.

tópicos, uso de lentes de contacto, insuficiencia de lágrimas, enfermedades corneales, traumatismos oculares (cuerpos extraños, intervención quirúrgica de córnea), glaucoma, e incluso diabetes. Se ha observado mayor frecuencia durante estaciones secas y frías, meses con vientos seguidos de periodos de alta precipitación pluvial, así como en estaciones lluviosas, calientes y húmedas. También parece haber relación con las altas concentraciones de hongos, como *Fusarium* y *Aspergillus* en el ambiente y que han sido estudiados en épocas de monzón en cultivos de cebollas. Se ha descrito en perros y caballos, especialmente en estos últimos, y se relacionan con competencias hípicas.

## Etiopatogenia

Es ocasionada por hongos oportunistas o contaminantes que viven en forma saprofítica en el suelo y vegetales. Se han descrito más de 40 géneros, y más de 60 especies (cuadro 10-1).

Los agentes causales más frecuentes son *F. solani* (37 a 50%) y *Aspergillus fumigatus* (20%), el primero de éstos ha mostrado fuerte patogenicidad para la córnea de conejos. Se ha descrito queratitis polimicrobiana causada por *Candida parapsilosis*, *C. lusitaniae* y *Geotrichum candidum*.

La invasión ocurre tras una abrasión o rotura del epitelio corneal, que puede ocurrir por traumatismos debidos a cuerpos extraños, como vegetales (50%) (hojas, ramas o granos), polvo, pelos de animales, o remedios populares (como

gotas de leche, de jugos de frutas o vegetales y de aceites), o por lentes de contacto (roce e hipoxia); es excepcional por un acto quirúrgico.

La epidemia de queratitis por *Fusarium* vinculada con el uso desproporcionado de una solución para lentes de contacto (ReNu with Moisture Loc, Bausch & Lomb, NY), ha sido debatida. Esta solución cumplía las regulaciones antimicrobianas durante su manufactura y era estéril; el problema parece deberse a la parafernalia del uso de lentes de contacto y la higiene deficiente del ambiente del usuario, relacionadas con contaminación por el complejo *F. solani*/*E. oxysporum* de los sitios donde se guardan las lentes.

Predispone la presencia de una lesión epitelial, como las que se observan en queratitis por virus del herpes o por lentes de contacto mal adaptadas, e incluso queratoconjuntivitis primaveral. En 2 a 18% de las personas sanas se aíslan hongos contaminantes de la córnea y la conjuntiva; se ha demostrado que el uso de glucocorticoides y la humedad del ambiente estimulan su desarrollo. Se ha señalado la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como un estado predisponente.

Las micosis oculares diferentes a la queratitis pueden ser consecuencia de extensión local de una micosis en tejidos vecinos, como mucormicosis rinocerebral, criptococosis del sistema nervioso central o paracoccidioidomicosis cutaneomucosa, o de diseminación hematogena de una micosis sistémica, como candidosis.

## Cuadro clínico

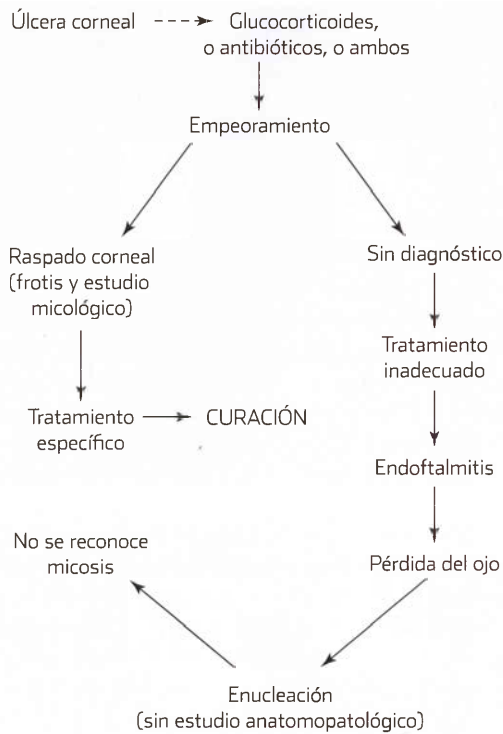
El periodo de incubación varía de cinco días a dos meses. Suele haber antecedentes de traumatismo ocular (figura 10-1). Por lo general hay fotofobia, dolor o inflamación ocular súbitos (figura 10-2). Con lámpara de hendidura se observa reacción ocular intensa con pliegues en la membrana de Descemet, e hipopión (presencia de pus con nivel horizontal en la cámara anterior); después aparece una úlcera corneal indolora, lentamente progresiva y a veces fulminante. Los márgenes de la úlcera están un poco infiltrados y rodeados por líneas que corresponden a los filamentos fúngicos; por debajo de la úlcera se observan placas endoteliales blanquecinas; después aparecen lesiones satélite.

La ulceración pequeña o de grandes áreas muestra elevación firme por encima de la córnea vecina, y se aprecia un anillo que separa la córnea sana de la enferma. Los datos clave en el diagnóstico para diferenciar úlceras corneales de otro origen son: evolución asintomática, infiltración dura del estroma, hipopión temprano y lesiones satélite (abscesos en anillo). Las lesiones en la córnea pueden ser centrales (76%) o paracentrales; las primeras dañan más la agudeza visual. En pacientes inmunosuprimidos puede presentarse endoftalmitis e incluso invasión cerebral.

## Estudio micológico

El examen directo se realiza con hidróxido de potasio solo o con tinta azul, incluso con negro de clorazol o sólo con agua



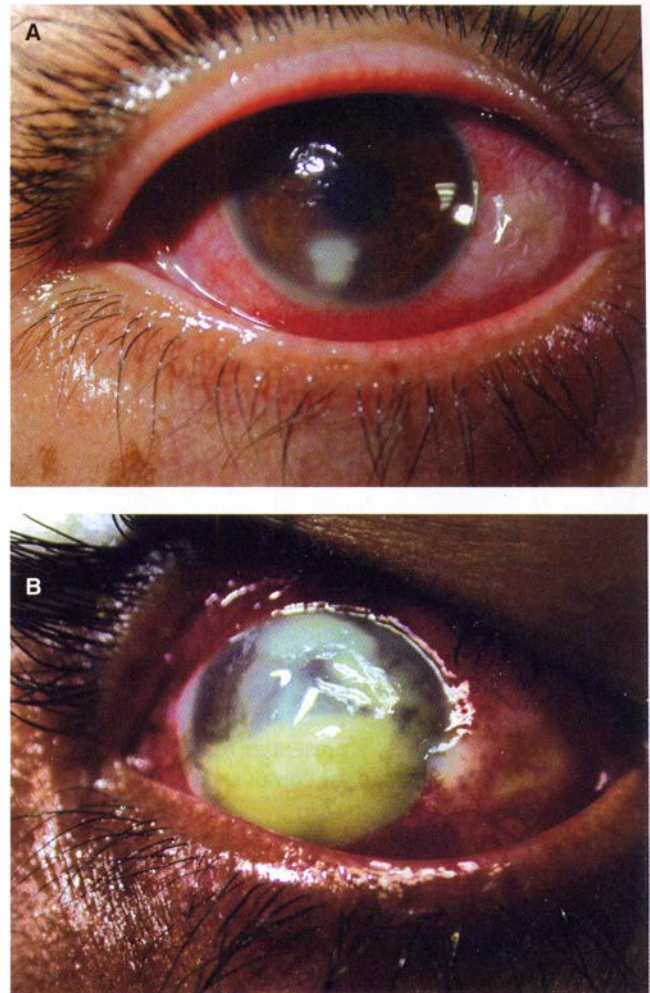


**Figura 10-1.** Evolución natural de la queratomicosis. (Modificada de De Buen S, González Almaraz G. Queratomicosis. Importancia del raspado corneal para su diagnóstico y tratamiento. Gac Méd Méx 1977;113:239-244.)

destilada. Para recolectar la muestra se utiliza un hisopo, una asa de alambre o una espátula de Kimura; antes conviene aplicar un anestésico local (clorhidrato de tetracaína al 0.5%) y esperar de 30 s a varios minutos. El material obtenido de este raspado corneal puede demostrar las hifas y los conidios; en *Candida*, blastosporas y pseudohifas, o se hace un frotis que se colorea con tinción de Gram, Giemsa, Gridley, Gomori-Grocott o PAS (ácido peryódico de Schiff); también puede observarse con azul de lactofenol, naranja de acridina, o bien con blanco de calcoflúor en microscopio de fluorescencia. La muestra puede recolectarse de la solución del estuche, y de lentes de contacto. También se utilizan técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que parece ser más eficaz y rápida que las técnicas habituales. Se puede practicar un frotis y teñirlo con PAS (positivo 77%).

El cultivo es positivo en 50 a 94% de las muestras. Se utiliza medio de Sabouraud a 25 °C, agar sangre a 25 y 37 °C, e infusión de cerebro-corazón a 37 °C; han de agregarse antibacterianos; no se debe usar Actidione, pues inhibe hongos oportunistas. El material se obtiene del margen del párpado o del fondo de saco conjuntival tanto del ojo afectado como del contralateral; es conveniente sembrar en líneas o estrías. La lectura se efectúa a las 24 a 72 h de la inoculación; a veces es necesario esperar de 2 a 8 semanas.

Debe recordarse que en 2 a 18% de las personas sanas se aíslan hongos contaminantes a partir de la córnea y la con-

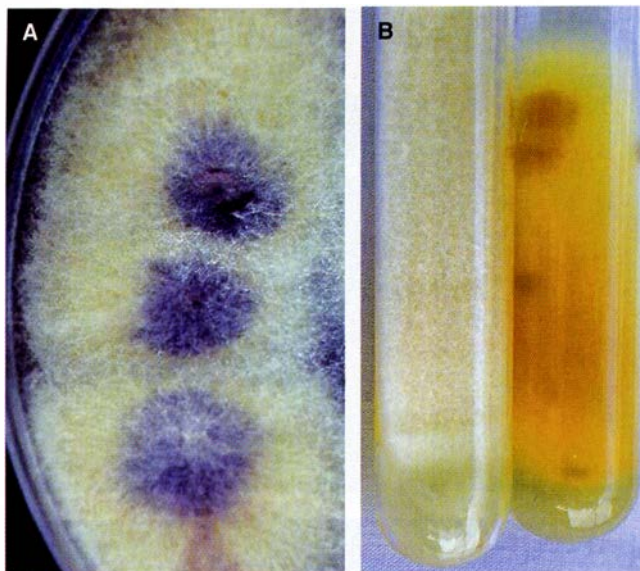


**Figura 10-2.** Oculomicosis. **A)** Caso temprano; **B)** caso avanzado en media luna.

juntiva, principalmente especies de *Penicillium* y *Candida parapsilosis*. El agente causal observado más a menudo es *Fusarium* (figuras 10-3 y 10-4) (*F. solani*, *F. dimerum*, *F. oxysporum*). Las especies de *Fusarium* (Link, Grayn, 1821) originan colonias vellosas o algodonosas de crecimiento rápido, de color blanco con tinte rosado a violeta, sobre todo en la parte central; este pigmento puede difundirse en el medio de cultivo. En el examen al microscopio, se observan filamentos hialinos, tabicados con conidióforos a veces agrupados en esporodocios (figuras 3-26 y 10-4) hay macroaleuriosporas de 5 a 10 por 1 a 3 micrómetros, aisladas o agrupadas, que son alargadas y fusiformes (en medialuna), multitabicadas, con dos a siete células. Además se encuentran microaleuriosporas y clamidosporas (figura 3-22 y cap. 31).

No hay modelo en animales para queratitis por *Fusarium*; se ha probado su patogenicidad en córnea de conejos. Se desarrollan técnicas moleculares.

*Aspergillus* spp. se cultiva en medios habituales sin cicloheximida, a temperatura de 25 a 37 °C o en agar papa-dextrosa. Para estandarizar la morfología de los aislamientos se recomienda el medio de Czapek. Las colonias se desarro-



**Figura 10-3.** *Fusarium* spp. **A)** Colonia con pigmento púrpura; **B)** colonia con tinte salmón.

llan en tres a cuatro días, y presentan morfologías variadas dependiendo de la especie, así como diversos colores en la superficie, que incluyen blanco, tonalidades variadas de verde, café (marrón) o rojizo, con o sin difusión del pigmento al medio de cultivo.

Al realizar el estudio microscópico resulta muy importante la identificación de las formas de reproducción asexual (cap. 23).

## Datos histopatológicos

El espécimen se obtiene de la córnea (queratectomía parcial) o del ojo enucleado. Se puede enviar un fragmento para cultivo y otro para el estudio microscópico. Se observan los elementos micóticos perpendiculares a la lámina corneal normal, lo mismo que la tendencia de las hifas a penetrar aparentemente la membrana de Descemet. Es mejor teñir con PAS, Gomori-Grocott o Papanicolaou.

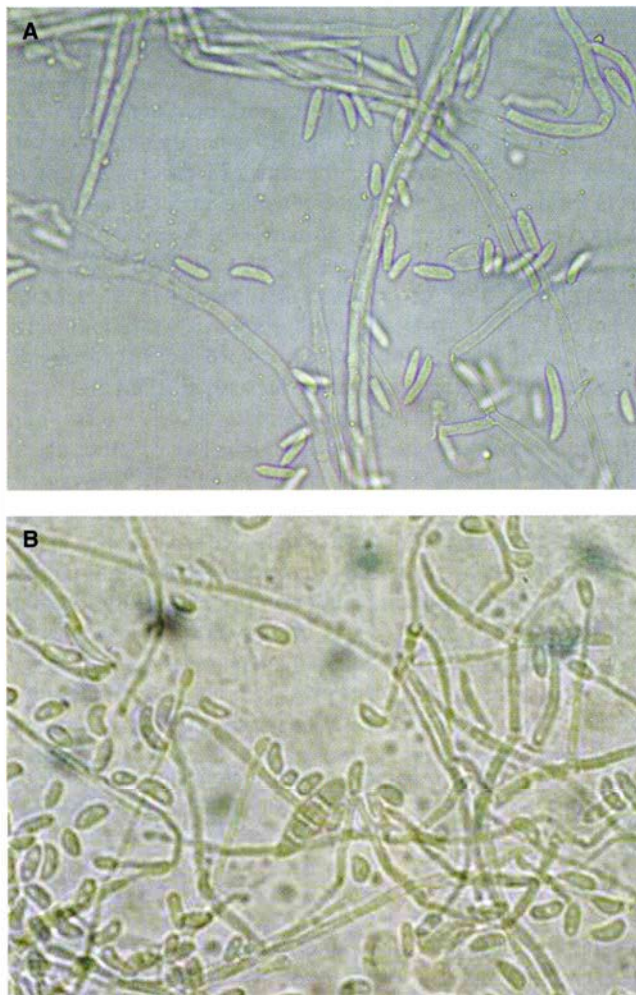
La biopsia tiene la ventaja respecto del estudio microbiológico de evitar la contaminación agregada (bacteriana o micótica), medir la profundidad de la afección, detectar el grado de inmunidad, y anticipar el pronóstico de la queratoplastia.

## Datos de laboratorio

Se implementa la determinación de betaglucanos en las lágrimas.

## Diagnóstico diferencial

Queratitis bacteriana y viral, úlceras por cuerpos extraños.



**Figura 10-4.** *Fusarium*, estudio microscópico. **A)** Macroconidios en media luna; **B)** microaleuriosporas y mesoconidios.

## Complicaciones

Perforación de córnea e invasión del ojo; la endoftalmía puede sobrevenir por inoculación exógena como consecuencia de traumatismo accidental o quirúrgico, o por vía hematogena desde otros focos de infección. En inmunodeficientes es posible que haya diseminación hacia sistema nervioso central.

## Tratamiento

No hay un fármaco altamente eficaz; se recomiendan antifúngicos oftálmicos cada hora por 48 a 72 h, luego cada 2 h si hay mejoría, y posteriormente cada 4 h. En infecciones por levaduras, se aplica nistatina local, 100 000 a 200 000 U; ésta tiene poca penetración, por lo que se aconseja combinarla con 5-fluorocitosina por vía tópica y oral. La anfotericina B se usa localmente al 0.25%; se prepara una solución en agua destilada estéril con 1 a 1.5 mg/ml (anfotericina B, 100 mg y agua estéril, 100 ml); es irritante y causa dolor.

El medicamento más adecuado contra *Fusarium* y dematiáceos es la natamicina en suspensión oftálmica al 5%, o la pimaricina, si están disponibles. El fármaco se aplica cada hora, es poco tóxico, su penetración es limitada y no siempre está disponible. Una alternativa es el miconazol local, útil también contra *P. boydii* y especies de *Paecilomyces*. En *Aspergillus* se usa clotrimazol al 1%, que origina cierta toxicidad; el econazol también es eficaz contra este hongo y contra *Cladosporium* y *Fusarium*, pero es tóxico. El ketonazol o fluconazol en preparados tópicos al 1 o 0.2% han mostrado cierta eficacia; también se han utilizado bifonazol, clotrimazol, miconazol y oxiconazol. En casos resistentes, se recomienda sulfadiazina de plata en crema o solución al 1%. Algunas personas agregan por vía sistémica el ketoconazol, 200 a 400 mg/día; itraconazol, 100 a 200 mg/día; fluconazol, 150 a 300 mg semanales; voriconazol 100 mg cada 12 h, o micafungina.

Es difícil encontrar disponibles para uso ocular muchos de los antimicóticos previamente señalados, por lo cual se aconseja usar metilcelulosa como vehículo (p. ej., una tableta de ketoconazol de 200 mg disuelta en 100 ml de metilcelulosa al 0.5%). Recientemente se han usado gotas con terbinafina al 0.25% en queratitis por hongos filamentosos; también

se prueba en animales el itraconazol tópico al 1% y la terapia fotodinámica.

Luego de la inactivación del proceso, se suspenden los antimicóticos y puede practicarse un procedimiento quirúrgico: desbridamiento, criocirugía, queratotomía superficial o en lámina, colgajos de recubrimiento conjuntival o parches corneoesclerales, queratoplastia penetrante, trasplante de córnea o, en casos graves, enucleación; esta última se realiza más en casos debidos a *Fusarium solani* y *Aspergillus*. En la queratoplastia se usa ciclosporina tópica al 0.5%.

## Pronóstico

En general es malo por la poca penetración de los antimicóticos; cuando hay endoftalmitis puede ser necesaria la enucleación.

## Prevención

Se recomiendan gafas protectoras en trabajadores del campo, especialmente en época de pesca; también se recomienda protección ocular en caballos de carreras.

## Bibliografía

- ◆ Alvarado-Castillo B, Vásquez-Maya L, Tenorio G, Bonifaz A, Rodríguez-Reyes A. *Queratitis micótica por Aspergillus flavus asociada a uso de lentes de contacto*. Rev Med Hosp Gen Mex 2007;70(1):36-42.
- ◆ Araki-Sasaki K, Sonoyama H, Kawasaki T et al. *Candida albicans keratitis modified by steroid application*. Clin Ophthalmol 2009;3:231-4.
- ◆ Bernal MD, Acharya NR, Lietman TM et al. *Outbreak of Fusarium keratitis in soft contact lens wearers in San Francisco*. Arch Ophthalmol 2006;124:251-253.
- ◆ Bonifaz A. *Micología médica básica*. 3a. ed. México: McGraw-Hill 2009:413-20.
- ◆ De Buen S, González-Almaraz G. *Queratomycosis. Importancia del raspado corneal para su diagnóstico y tratamiento*. Gac Méd Méx 1977;113:239-244.
- ◆ Deshpande SD, Koppikar GV. *A study of mycotic keratitis in Mumbai*. Indian J Pachol Microbiol 1999;42(1):81-87.
- ◆ Khor WB, Aung T, Saw SM et al. *An outbreak of Fusarium keratitis associated with contact lens wear in Singapore*. JAMA 2006;295:2867-73.
- ◆ Kaji Y, Hiraoka T, Oshika T. *Increased level of (1,3)-beta-D-glucan in tear fluid of mycotic keratitis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247(7):989-92.
- ◆ Mamikonian VR, Balaian ML, Budzinskaia MV et al. *Feasibilities of photodynamic therapy in the treatment of corneal mycotic lesions: an experimental study*. Vestn Oftalmol 2007;123(5):25-8.
- ◆ Martínez-Ramos M, Claros-B JA, Vale-Oviedo MA et al. *Effect of the vehicle on the topical itraconazole efficacy for treating corneal ulcers caused by Aspergillus fumigatus*. Clin Experiment Ophthalmol 2008;36(4):335-8.
- ◆ Mino de Kaspar H, Zoulek G, Paredes ME, Alborno R, Medina D, Centurion de Morinigo M, Ortiz de Fresco M, Aguero E. *Mycotic keratitis in Paraguay*. Mycoses 1991;34(5-6):251-254.
- ◆ Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. *Mycotic keratitis in children: Epidemiologic and microbiologic evaluation*. Cornea 1997;16(3):295-299.
- ◆ Shukla PK, Kumar M, Keshava GB. *Mycotic keratitis: an overview of diagnosis and therapy*. Mycoses 2008;51(3):183-99.
- ◆ Tilak R, Singh A, Maurya OP, Chandra A, Tilak V, Gulati AK. *Mycotic keratitis in India: a five-year retrospective study*. J Infect Dev Ctries 2010;4(3):171-4.
- ◆ Vanzzini Zago V, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Gómez-Leal A, López Martínez R. *Queratomycosis en un Centro de atención oftalmológica en la ciudad de México*. Rev Iberoam Micol 2010;27(2):57-61.
- ◆ Vengayil S, Panda A, Satpathy G, Nayak N, Ghose S, Patanaik D, Khokhar S. *Polymerase chain reaction-guided diagnosis of mycotic keratitis: a prospective evaluation of its efficacy and limitations*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50(1):152-6.

En 1884, H. P. Mayer hizo la primera descripción de otitis externa micótica en la literatura médica alemana. En 1889, Harz y Bezold, comunicaron el primer aislamiento de *Petriellidium boydii* en infecciones del oído en *Micosis óticas humanas de Sichenmann*. En 1985, T. Mugliston y G. O'Donoghue, en Inglaterra, estudiaron 1 061 pacientes y encontraron *Candida albicans* en 58% y *Aspergillus niger* en 38%; en ese mismo año, en Suecia, Nielsen encontró *C. albicans* en 41% y *A. niger* en 35% de 297 casos.

En México, en el año 2000, René Guzmán, Roberto Arenas, Claudio Abiega, Daniel Bross y colaboradores hallaron especies de *Aspergillus* en 114 casos (73%) (*A. flavus*, 45.8%; *A. niger*, 27.2%) así como *Candida* en 29 casos (24.6%). En 2006, Javier Araiza, P. Canseco y Alexandro Bonifaz en 97 casos demostraron *Aspergillus* en 64% (*A. flavus*, 26%; *A. niger*, 21%) y *Candida* en 27%.

En 2008, en Nigeria, en un Departamento de otorrinolaringología, entre 5 784 pacientes con enfermedades del oído, se encontraron 378 (6.54%) con otomiosis (14%); habían usado antibióticos tópicos, y los agentes fueron *A. niger* (48%) y *A. fumigatus* (34%). En 2009, en Brasil, Pontes, Silva, Lima-Ede y colaboradores estudiaron 103 casos y la encontraron en 19.4% de los pacientes con otitis externa; aislaron *Candida* en 55% (*C. albicans*, 30%; *C. parapsilosis*, 20%; *C. tropicalis*, 5%), *A. niger* (20%), *A. flavus* (10%), *A. fumigatus* (5%), *Trichosporon asahii* (5%) y *Scedosporium apiospermum* (5%).

## Sinonimia

Otitis micótica, infección micótica del oído, miringomicosis, oreja del nadador y otitis por *Aspergillus*.

## Definición

Micosis superficial del conducto auditivo externo que se caracteriza por inflamación, descamación, prurito y dolor; es de evolución subaguda o crónica y se acompaña de la presencia de masas blanquecinas o grisáceas e hipoacusia; es ocasionada por mohos principalmente del género *Aspergillus*, como *A. niger* y *A. flavus*, o levaduras, como *Candida* spp.

## Datos epidemiológicos

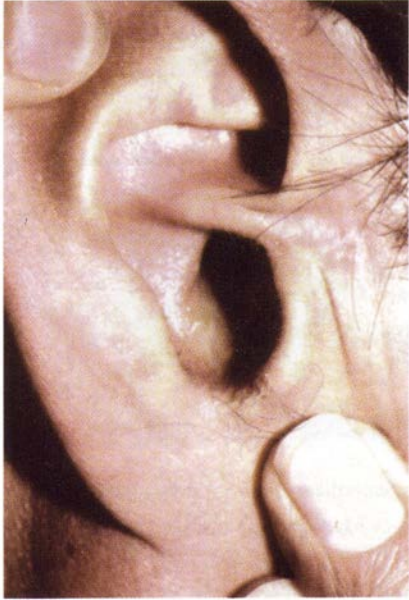
Se desconoce su frecuencia real; en dermatología se observan casos esporádicos, pero en la literatura otorrinolaringológica se señala una incidencia de 9 a 54%. Las otitis externas

abarcen 5 a 20% de las consultas otológicas, y 15 a 20% de éstas se atribuye a hongos. En México se ha informado hasta en 36% de las otitis externas, y constituye 1.14 de cada 100 consultas. La otomiosis afecta a individuos de cualquier edad, raza y sexo. Se ha descrito de los 2 a 66 años de edad; predomina en adultos jóvenes de 16 a 30 (promedio, 23.5) años de edad, especialmente en mujeres (60%). No se transmite de una persona a otra. Es favorecida por la humedad y el calor, y quizá por la aplicación de sustancias tóxicas y por traumatismos locales. En México, en 65% se debe a cavidades de mastoidectomía de muro bajo. Predomina en climas tropicales y subtropicales y es menos frecuente en los climas áridos o fríos. Hay algún predominio de *C. albicans* y *C. parapsilosis* en países desarrollados con clima frío, y de mohos como *A. niger* en países subdesarrollados con clima caluroso.

## Etiopatogenia

Se origina por uno o varios hongos contaminantes, los cuales viven como saprofitos en la Naturaleza. Se han aislado 48 géneros y por lo menos 61 especies de hongos del conducto auditivo externo de personas sanas: 19 especies de *Aspergillus*, seis de *Candida*, tres de *Penicillium*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Polypaecilum*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Petriellidium* (*Scedosporium apiospermum*) *boydii*, *Acremonium* (*Cephalosporium*), *Fusarium*, *Natrassia mangiferae*, *Tritrachium oryzae*, *Geotrichum* y *Trichosporon beigeli*. Son más frecuentes *Aspergillus niger* (35.4%), *A. flavus* (12.5%), *A. fumigatus* (40.6%), *A. terreus*, *A. nidulans*, *C. albicans* (11.5%), *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.

Los hongos se desarrollan sobre una superficie epitelial previamente dañada como consecuencia de eccema por contacto o seborreico, infección bacteriana o mastoidectomía de muro bajo, o cualquier procedimiento otológico; se reproducen en el estado saprofito y generan colonias que se agrupan y forman masas o tapones de filamentos. Por estudios *in vitro* se sabe que el cerumen promueve el crecimiento de hongos, aunque también se han relacionado con falta del mismo; por otra parte, el polvo casero contiene esporas de hongos que pueden actuar como un factor predisponente para el inicio de la enfermedad. El incremento en la frecuencia también parece deberse al uso excesivo de antibióticos óticos tópicos que modifican el equilibrio microbiano, ya que *Aspergillus* crece de manera óptima a pH de 6. Algunos autores no la consideran una enfermedad sino un desarrollo saprofito del moho.

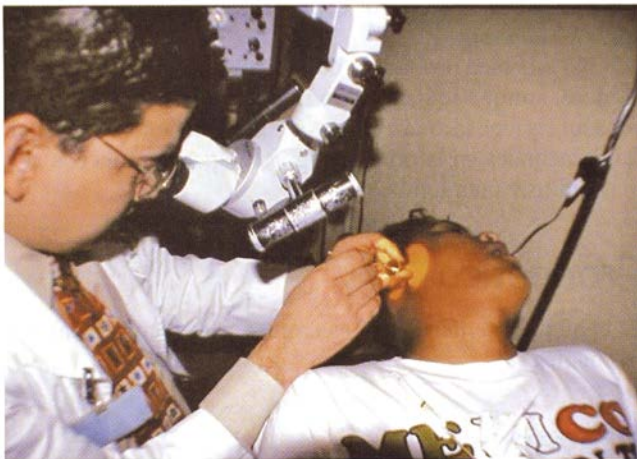


**Figura 11-1.** Otomicosis por *Aspergillus*.

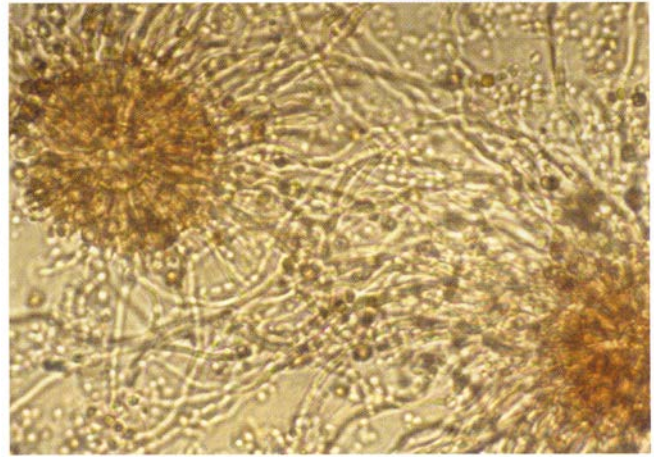
## Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación. Se manifiesta como una afección generalmente unilateral del conducto auditivo externo (91 a 95%), que puede extenderse desde la membrana timpánica hasta el meato (figura 11-1). Se caracteriza por inflamación y descamación; casi nunca hay otorrea. El hongo, las células epiteliales y el cerumen dan lugar a tapones membranosos. Hay prurito, ardor o sensación de quemadura y, en ocasiones, dolor (otalgia). Suele haber sensación de cuerpo extraño e hipoacusia de mediana intensidad, transitoria e intermitente.

El estudio otoscópico muestra en la superficie del conducto auditivo externo placas o membranas blanquecinas con aspecto aterciopelado, de fieltro o pulverulento, con



**Figura 11-2.** Exploración con otoscopio.



**Figura 11-3.** Examen directo, filamentos y cabezas aspergiliares (KOH 40x).

zonas puntiformes más oscuras de color gris, café (marrón), verde o negro (figura 11-2). A veces hay tapones de aspecto algodonoso o de consistencia membranosa que recuerdan al papel secante o al queso Camembert. En etapas tardías, cuando hay miringitis granulosa, la membrana timpánica es de color rosado, con estrías y granulaciones (gotas de rocío); casi nunca se perfora. La evolución es crónica con periodos de agudización. Cuando se presenta otorrea, quizá se trate de una infección mixta.

En presencia de alteraciones inmunitarias, especialmente en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o leucemias, y en diabéticos, puede haber sordera permanente, hay afección de estructuras cartilaginosas, e incluso puede haber diseminación cerebral.

## Clasificación

Se aceptan tres tipos: 1) cuando el hongo ocupa cavidades de mastoidectomía de muro bajo; 2) si es un patógeno superficial, y 3) cuando es un microorganismo patógeno profundo o invasor.

## Estudio micológico

El examen directo con agua destilada, hidróxido de potasio, yodopovidona (Lugol) o negro de clorazol, de las escamas, costras y exudado, muestra los elementos fúngicos en abundancia; casi siempre hay filamentos gruesos de 1 a 4 micrómetros de diámetro con vesículas y formas de reproducción, como cabezas aspergiliares y sus esporas (figura 11-3). A veces se observan levaduras, las cuales se pueden tipificar con CHROMagar-Candida®. Es posible utilizar blanco de calcoflúor y microscopía de fluorescencia.

El cultivo se efectúa a temperatura ambiente, en medio glucosado de Sabouraud simple o con antibacterianos, pero sin Actidione, pues inhibe el crecimiento de casi la totalidad de los agentes causales; también se usa agar papa y agar Cza-



**Figura 11-4.** *Aspergillus flavus*.

pek (figuras 11-4 y 11-5) (caps. 20 y 23). También deben realizarse frotis y cultivo para bacterias.

## Datos histopatológicos

La biopsia no es indispensable. Se encuentra hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis moderada y, en dermis superficial, infiltrados inflamatorios moderados. Se pueden observar los filamentos micóticos gruesos, que se visualizan mejor con PAS (ácido peryódico de Schiff) o tinción de Gomori-Grocott.

## Datos de laboratorio

No se practican estudios inmunológicos ni serológicos, pero se ensaya una técnica de inmunofluorescencia para llegar a un diagnóstico rápido.

## Diagnóstico diferencial

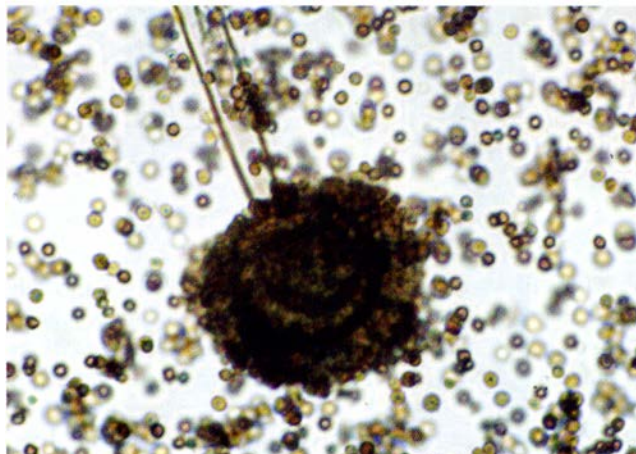
Otitis bacteriana, dermatitis seborreica, impétigo, dermatitis por contacto, furunculosis, miringitis tuberculosa. En ocasiones una tiña de cabeza, cara o pabellón auricular puede extenderse hacia el conducto auditivo externo y simular otomycosis (figura 6-9).

## Complicaciones

Infección bacteriana previa o agregada, más a menudo por *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. No son tan frecuentes la otitis media y la mastoiditis. Son excepcionales la sordera y la diseminación al sistema nervioso central.

## Tratamiento

Se recomienda higiene razonable y secado adecuado; eliminación del exudado y los tapones. Es conveniente el aseo con



**Figura 11-5.** *Aspergillus niger*, estudio microscópico.

un antiséptico débil en solución, como agua de Alibour, ácido acético al 2%, solución de Burow al 2%, o alcohol de 70°; ha dado magníficos resultados el mercurocromo (timerosal o tiomersal al 1%).

Si hay infección bacteriana, se usa solución de timol al 1% o antibacterianos tópicos. En candidosis (candidiasis), da excelentes resultados la nistatina en ungüento, suspensión o gel, 100 000 U/ml, dos aplicaciones al día.

Se han utilizado numerosas sustancias tópicas, entre las que se señalan: clioquinol (Vioformo®), polimixina B, neomicina, cresilato, hidrocortisona, ciclopiroxolamina, tolnaftato al 1%, natamicina al 5%, anfotericina B, miconazol, clotrimazol al 1%, bifonazol al 1%, ketoconazol o cualesquiera de los imidazoles tópicos al 1 o 2%, dos veces al día. La solución de anfotericina B se prepara a razón de 1 mg/1 ml (anfotericina B, 100 mg y agua estéril 100 ml).

Con el método de microdilución CLSI (del inglés *Clinical and Laboratory Standar Institute*) se ha encontrado resistencia a itraconazol y sensibilidad a anfotericina B y voriconazol. Con el método E-test para sensibilidad a antifúngicos se ha encontrado que el voriconazol *in vitro* es más potente que el itraconazol contra infección por *Aspergillus* spp. y *C. albicans*.

No está bien probada la utilidad de los antimicóticos sistémicos, aunque se han usado itraconazol, fluconazol, voriconazol y posaconazol; estos medicamentos resultan fundamentales en la otitis maligna fúngica complicada con mastoiditis y meningitis.

## Pronóstico

Es benigno, la enfermedad es crónica y las recurrencias son frecuentes.

## Prevención

Higiene y secado adecuado, especialmente en nadadores.

## Bibliografía

- ◆ Araiza J, Canseco P, Bonifaz A. *Otomycosis: Clinical and mycological study of 97 cases*. Rev Laryngol Otol Rhinol 2006;127(4):251-4.
- ◆ Bonifaz A, Chavolla-Magaña R, Araiza J. *Aspergillus Otitis*. En: Pasqualotto AC. (ed.), *Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention*. Springer. In press.
- ◆ Chander J, Maini S, Handa A. *Otomycosis-a clinico-mycological study*. Mycopathologia 1996;135(1):9-12.
- ◆ Fasunla J, Ibekwe T, Onakoya P. *Otomycosis in western Nigeria*. Mycoses 2008;51(1):67-70.
- ◆ García-Martos P, García-Agudo P, Domínguez I et al. *Otomycosis: aspectos clínicos y microbiológicos*. Rev Diagn Biol 2001;50(1):1-10.
- ◆ Guzmán-Urrutia R, Arenas R, Abiega CD et al. *Otomycosis. Estudio micológico y datos epidemiológicos en 114 casos*. Dermatología Rev Mex 2000;44(4):161-166.
- ◆ Hueso-Gutiérrez P, Jiménez-Álvarez S, Gil-Carcedo E et al. *Diagnóstico de presunción: otomicosis. Estudio de 451 pacientes*. Acta Otorrinolaringol Esp 2006;56:181-186.
- ◆ Kaya AD, Kiraz N. *In vitro susceptibilities of Aspergillus spp. causing otomycosis to amphotericin B, voriconazole and itraconazole*. Mycoses 2007;50(6):447-50.
- ◆ Munguia R, Daniel SJ. *Ototopical antifungals and otomycosis: a review*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72(4):453-9.
- ◆ Mugliston T, O'Donoghue. *Otomycosis a continuing problem*. J Laryngol Otol 1985;99:327-333.
- ◆ Parize P, Chandesris MO, Lanternier F et al. *Antifungal therapy of Aspergillus invasive otitis externa: efficacy of voriconazole and review*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(3):1048-53.
- ◆ Tisner J, Millan J, Rivas P et al. *Otomycosis and topical application of thimerosal: Study of 152 cases*. Acta Otorrinolaringol Esp 1995;46(2):85-89.
- ◆ Vennewald I, Klemm E. *Otomycosis: Diagnosis and treatment*. Clin Dermatol 2010;28(2):202-11.
- ◆ Yenişehirli G, Bulut Y, Güven M, Günday E. *In vitro activities of fluconazole, itraconazole and voriconazole against otomycotic fungal pathogens*. J Laryngol Otol 2009;123(9):978-81.





# Sección III

## Micosis subcutáneas

### Contenido

12 Micetoma

13 Esporotricosis

14 Cromoblastomicosis

15 Lacaziosis (lobomicosis)

# 12

## Micotoma

Fue descrito en el Atharva Veda en India hace siglos. Seguramente la primera observación científica corresponde a Engelbert Kaempfer, un médico y viajero alemán que en 1694 hizo una descripción de esta enfermedad que observó en Malabar, India, como parte de su tesis doctoral en Holanda. En 1842, John McGill, un cirujano inglés, observó estos padecimientos en Madrás, en la región de Madura en India. En 1846, J. Godfrey, un cirujano, también en Madrás, hizo la primera caracterización en la literatura médica y la publicó en *The Lancet* con el título *Diseases of the foot not hitherto described* y la denominó "morbus tuberculosis pedis". En 1846, L. Colebrook le llamó pie de Madura. En 1860, Minas describió lesiones en la mano y, en 1855, Ballingali, en los huesos. En 1860, Henry Vandyke Carter acuñó el término micetoma, constató la presencia de granos negros, y los señaló como partículas fúngicas; en 1874, publicó sus observaciones en una monografía, *On mycetoma or the fungus disease of India*. En 1893, J. E. Bocarro propuso el mecanismo de inoculación traumática.

En 1894, R. Boyce y N. F. Surveyor observaron que, además de los hongos, los actinomicetos también eran una causa de la infección y, en ese mismo año, M. H. Vincent aisló *Streptothrix (Actinomadura) madurae* en un caso argelino.

En 1906, A. Laveran observó *Micrococcus pelletieri (A. pelletieri)* en Senegal. En ese mismo año, Emile Brumpt señaló que varios hongos podían originar la misma enfermedad y describió *Indiella somaliensis (S. somaliensis)* y cultivó *M. mycetomi (-mycetomatis)*; en 1928, M. Langeron también aplicó el término a casos producidos por *Actinomyces* y *Nocardia*. En 1909, G. Tarozzi y, en 1911, Radeli describieron casos producidos por hongos de granos blancos (*Monosporium apiospermum*). La separación en eumicetomas y actinomicetomas fue sugerida primero por E. Pinoy en 1913, luego por Albert John Chalmers y el capitán R. G. Archivald en 1916 y posteriormente, por Pedro Lavalle en 1961.

En 1874, Ch. McQuestin señaló la existencia de micetomas en América, en Sonora, México, y en 1911, Ricardo Cicero estudió por vez primera casos de micetomas en México y los comunicó un año más tarde. En 1945, Antonio González-Ochoa demostró que *Actinomyces mexicanus* y *Nocardia brasiliensis* son la misma especie (figura 1-11).

En 1947, Fernando Latapí, al tratar con sulfonas a una paciente que padecía lepra lepromatosa nodular y micetoma observó la notable mejoría de ambas enfermedades, por lo que propuso su empleo en actinomicetomas (figura 1-9).

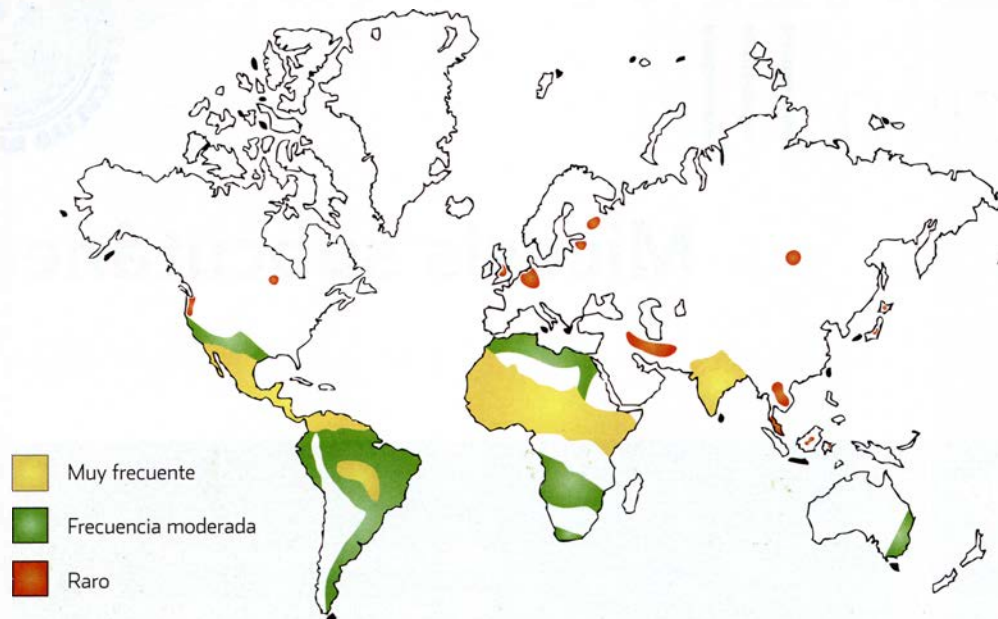


Figura 12-1. Distribución mundial del micetoma.

En 1994, El Sheikh Mahgoub, en su historia del micetoma en el Sudán, señala que este parece ser el lugar donde se originó. Este autor, junto con Ahmed Hassan Fahal, ha contribuido al conocimiento de los datos epidemiológicos, clínicos, de imagenología y anatomopatológicos, así como de la terapéutica del micetoma en África.

En 2007, Alexandro Bonifaz, Guadalupe Ibarra, Amado Saúl y colaboradores, en el Hospital General de México, comunicaron 15 casos en niños menores de 15 años, de una población de 334 casos estudiados durante 25 años. En 2008, Bonifaz, S. de Hoog, Michael McGinnis y colaboradores, describieron *Cladophialophora bantiana* como causa de eumicetoma de granos negros. En 2006, Roberto Arenas coordinó una monografía editada en España, en 2008 publicó con Marheen Ameen el desarrollo de terapias emergentes, y en 2010 relató la experiencia con carbapenemas en micetomas resistentes a sulfonamidas en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la ciudad de México.

## Sinonimia

Pie de madura, maduromicosis.

## Definición

Síndrome anatomoclínico de tipo inflamatorio crónico, que depende de inoculación traumática exógena de hongos o actinomicetos aerobios y se denomina eumicetoma o actinomicetoma. Afecta la piel, el tejido celular subcutáneo, a menudo huesos, articulaciones y, en ocasiones, vísceras. La localización más frecuente es el pie, y se caracteriza por aumento de volumen, deformación del área y fístulas que drenan exudado

seroso o purulento donde se encuentra el parásito formando “granos”, que manifiestan la formación *in vivo* de colonias.

El término “micetoma” se ha utilizado de manera impropia para designar las bolas fúngicas o aspergilomas, así como los seudomicetomas producidos por dermatofitos.

## Datos epidemiológicos

Hay micetoma en todo el mundo; su distribución depende de condiciones geográficas y ecológicas; se encuentra sobre todo en una banda transversal que sigue el Trópico de Cáncer entre los grados 14 y 33 de latitud norte, principalmente en Latinoamérica, Asia y África (figura 12-1). En 1963 se obtuvieron datos de la distribución geográfica mundial de 854 casos; fueron actinomicetomas en 60% y eumicetomas en 40%. Se encontró la siguiente frecuencia: *N. brasiliensis*\*\* 32%; *Madurella mycetomatis*\* 19%; *Actinoadura pelletieri*\*\* 9%; *A. madurae*\*\* 8%; *Streptomyces somaliensis*\*\* 7%; *Leptosphaeria senegalensis*\* 5%, y *Monosporium apiospermum*\* 3%. La distribución de las especies causales varía según el clima, el relieve del suelo, la precipitación pluvial y otros factores ecológicos. México es el país de América con mayor número de casos; la última casuística nacional recopiló 2 631 casos.

Los **eumicetomas** predominan en África y Asia, especialmente en India, mientras que los **actinomicetomas** son más comunes en Latinoamérica; sin embargo, la prevalencia en el mundo y en la parte austral de Sudamérica es la misma. En México, los eumicetos generan menos de 2% de los micetomas.

\*Hongos.

\*\*Actinomiceto.



**Figura 12-2.** Micetoma por *Nocardia*, afección del pie.

Los micetomas predominan en varones, con una proporción de 4:1; se presentan en más de 60% de campesinos que andan descalzos o usan sandalias (huaraches), quienes están más expuestos a los agentes causales y a traumatismos (figuras 12-2 y 12-3). La edad promedio de presentación es entre los 16 y los 30 a 45 años. Se puede observar desde los seis años de edad; antes de los 15 ambos sexos parecen tener igual predisposición o hay una relación de 3:1 con predominio en varones, y 11.5% de los afectados lo adquiere a esta edad. El tiempo de evolución en el momento del diagnóstico es muy variable: desde dos meses hasta 54 años, pero casi siempre es de dos a tres años. En general, las mujeres consultan menos antes de los cuatro años; no se sabe si esto se debe a la evolución más lenta o a que toleran más el micetoma.

Se considera que el estado nutricional, la higiene y la salud general influyen sobre la incidencia, pero parece que depende más de exposición al suelo y de los hábitos, por lo que puede considerarse una enfermedad ocupacional; por ejemplo, en acarreadores de caña de azúcar se observa en la espalda. En México, alrededor de 25% de los casos se localiza en el tronco; en ocasiones se ha originado en el sitio de algún traumatismo sufrido en campos deportivos.

Las áreas endémicas son relativamente áridas, con estaciones lluviosas cortas y temperatura constante; los hongos predominan en climas templados. En Asia y África, es preponderante en regiones intertropicales con clima subtropical de altura o tropical senegalés, con precipitación pluvial de 150 a 1 000 mm. El lugar de mayor prevalencia en el mundo es Sudán, donde se calculan 300 a 400 casos al año. También es altamente endémico en India y Senegal para los hongos, y en México, Centroamérica y Sudamérica para los actinomicetos. Hay situaciones ambientales paralelas entre India, África y México, como estación de lluvias de junio a octubre, estación seca y fría de octubre a marzo, así como caliente y seca de marzo a junio. En Europa y EUA, los casos son esporádicos. En América se ha estudiado más en Brasil, Venezuela y México; en este último país predomina en el centro, el norte y el noroeste de la República; el estado donde se han diagnosticado más enfermos es Morelos, le siguen en impor-



**Figura 12-3.** Micetoma de pierna, seudonódulos característicos.

tancia Jalisco, Nuevo León, Guerrero, Veracruz, San Luis Potosí, Guanajuato y Michoacán.

En México, los **actinomicetos** se observan en 98%, *Nocardia* causa 86% de los micetomas, de los cuales 71% depende de *N. brasiliensis*. En Guatemala la frecuencia es semejante. En África, el porcentaje es menor de 5%. Este microorganismo predomina en clima tropical húmedo con precipitación pluvial de 600 a 2 000 milímetros.

En México, *Actinomadura madurae* se observa en 10%; la frecuencia es semejante en África del este y el oeste; es más alta en Venezuela. En México se distribuye en tres focos: centro-occidental (San Luis Potosí, Querétaro, Guanajuato, Jalisco y Michoacán), centro-meridional (Oaxaca, Guerrero y Puebla) y el foco Occidente de Hidalgo (en los límites con Puebla y Veracruz); predomina en el sur de Guanajuato (51%), norte de Michoacán, parte de Jalisco y Querétaro, sur de Puebla, norte de Oaxaca, y Guerrero. Este microorganismo es preponderante en mujeres; se observa en alturas de 1 500 a 2 000 m sobre el nivel del mar, en zonas más bien secas.

*Streptomyces somaliensis* predomina en África, en especial Somalia, Sudán, Etiopía, Nigeria y Senegal, en países del Oriente Medio, y en América se han informado 30 casos. Se presenta en regiones con precipitación pluvial de 50 a 250 mm; en Venezuela se observa en 13%; en México es poco frecuente y predomina en varones. En 2008 se describió *Streptomyces sudanensis* sp.

*Actinomadura pelletieri* es frecuente en África occidental; tiene predilección por las zonas con 500 a 800 mm de precipitación pluvial, es decir, por clima sudanés y precipitación pluvial tropical; en México se ha observado en Nuevo León y Oaxaca.

Se han reconocido más de 33 especies de **hongos** como agentes causales. El más frecuente de **granos negros** es *Madurella mycetomatis*, sobre todo en regiones semiáridas;

• Cuadro 12-1. Clasificación de los agentes de actinomictomas y de eumictomas

Actinomictomas	Granos blanco-amarillentos	<i>Nocardia brasiliensis</i> (Lindenberg [Castellani y Chalmers, 1914]) <i>N. asteroides</i> (Eppinger [Blanchard, 1896]) <i>N. caviae</i> ( <i>N. otitidis caviarum</i> [Snijders, 1924]) <i>N. transvalensis</i> (Pijper y Pullinger, 1927) <i>Nocardiosis dassonvillei</i> (Brocq-Rousseau [Meyer, 1976]) <i>Streptomyces somaliensis</i> (Brumpt [Waksman y Henrici, 1948]) <i>Actinomadura madurae</i> (Vincent [Lechevalier, 1970])
	Granos rojos	<i>A. pelletieri</i> (Laveran [Lechevalier, 1970])
Eumictomas	Granos blancos	<i>Pseudallescheria boydii</i> (Negroni y Fischer [McGinnis Padhye y Ajello, 1982]) ( <i>Scedosporium</i> [ <i>Monosporium</i> ] <i>apiospermum</i> ) <i>Neotestudina</i> ( <i>Zopfia</i> ) <i>rosatii</i> (Segretain y Destombes, 1961) <i>Acremonium</i> ( <i>Cephalosporium</i> ) <i>falciforme</i> (Carrión [Gams, 1971]) <i>A. kiliense</i> (Grütz, 1925) <i>A. recifei</i> (Arta, Lao y Lobo [Gams 1971]) <i>Fusarium moniliforme</i> <i>F. solani</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Corynespora cassicola</i> <i>Cylindrocarpon cyanescens</i> <i>Chaetosphaeronema larense</i> <i>Phaeoacremonium</i> <i>Hyalopus</i>
	Granos negros	<i>Madurella mycetomatis</i> (Laveran [Brumpt 1905]) <i>M. grisea</i> (Mackinnon, Ferrada y Montemayer, 1949) <i>Pyrenochaeta romeroi</i> (Borelli, 1959) <i>P. mackinnonii</i> <i>Pseudochaetosphaeronema larense</i> <i>Exophiala jeanselmei</i> (Langeron [McGinnis y Padhye, 1977]) <i>Curvularia lunata</i> <i>C. geniculata</i> ( <i>Conchiobolus geniculatus</i> ) (Tracy y Eari [Boedijin, 1933]) <i>Leptosphaeria senegalensis</i> (Segretain, Baylet, Darasse y Camain, 1959) <i>L. tompkinsii</i> <i>Glenospora clapierei</i> <i>Plenodomus avramii</i> <i>Phialophora verrucosa</i> <i>Arthrographis kalrae</i> <i>Cladosporium carrioni</i>

*M. grisea* en regiones tropicales (50% de los casos a escala mundial proviene de Sudamérica), y *Pyrenochaeta romeroi* se observa en áreas lluviosas intensas; los más frecuentes de **granos blancos** son: *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium* [*Monosporium*] *apiospermum*), *Acremonium* spp. y *Fusarium* spp. Excepcionalmente se han observado en un mismo individuo dos micetomas por diferentes microorganismos causales o un micetoma por dos microorganismos causales, sean hongos o actinomictomas.

## Etiopatogenia

Se consideran 33 especies de hongos verdaderos y nueve de actinomictomas que se clasifican como se muestra en el **cuadro 12-1**. Recientemente, por medio de análisis de espaciador transcrito interno (ITS, del inglés *internally transcribed spacer*) y de las regiones hipervariables D1 y D2 de la subunidad ribosomal 28S, se ha identificado a *Madurella pseudomycetomatis* y a *Cladophialophora bantiana*.

El género *Nocardia* tiene más de 30 especies, 11 de interés médico, la más habitual es *N. brasiliensis* y son poco frecuentes *N. asteroides* y *N. otitidis caviarum* (cap. 25). Los métodos moleculares, como el análisis de la secuencia de la subunidad 16S rRNA, han permitido la identificación precisa de *N. abscessus*, *N. brevicatena/paucivorans*, complejo *Nocardia nova* y complejo *N. transvalensis*, *N. farcinica*, *N. asteroides* patrón VI de susceptibilidad, *N. brasiliensis*, *N. parabrasiliensis* y *N. otitidis-caviarum*. *N. transvalensis* es una especie rara, resistente a los antibióticos, que se presenta en sujetos con alteraciones inmunitarias, pero habitualmente se relaciona con nocardiosis (cap. 25).

El género *Actinomadura* tiene un peptidoglucano que contiene ácido mesodiaminopimérico, ácido murámico N-acetilado y madurosa (3-O-metil-D-galactosa) y cuyos granos están unidos por un cemento compuesto por exopolisacáridos ácidos, en contraste con los exopolisacáridos neutros del cemento de los granos de *Nocardia*. La composición de G-C del ácido desoxirribonucleico (DNA) es de 66 a 72 mol%, y la especie tipo es *A. madurae*. Se ha propuesto el

nombre de *A. latina* para *A. pelletieri*. La especie *A. dassonvillei* fue transferida a *Nocardioopsis dassonvillei*.

Los microorganismos causales viven como saprofitos en la Naturaleza, en el suelo o en los vegetales, como acacias (familia Mimosaceae). Se introducen a la piel de seres humanos por medio de algún traumatismo, habitualmente una espina vegetal, pero pueden hacerlo mediante astillas de madera, piedras, instrumentos metálicos, picaduras de insectos o mordeduras de animales con contaminación por tierra. Después de la penetración se observa crecimiento lento del microorganismo, con respuesta inmunitaria ineficaz y acumulación de neutrófilos.

Hay evidencia de que los hongos que causan el micetoma pueden desarrollar cambios adaptativos *in vivo*, como duplicación de la pared celular, crecimiento y proliferación del citoesqueleto de carbohidratos, y desarrollo de exotoxinas, que tal vez puedan afectar la capacidad de la respuesta inflamatoria del huésped para destruir el microorganismo; se observan depósitos de inmunoglobulinas en la periferia del grano. Asimismo, se ha encontrado que los plásmidos de las especies de *Nocardia* (en especial *N. asteroides*, *N. otitidis-caviarum* y *N. farcinica*) aportan propiedades fenotípicas importantes, así como factores de virulencia. En *S. somaliensis* se ha demostrado la producción de proteasa extracelular, que afecta la capacidad de los macrófagos para matar bacterias *in vivo*, así como la presencia de las formas cocoides o filamentosas con una pared gruesa (formas L) que pueden influir sobre la persistencia y latencia.

Las fracciones derivadas de *A. madurae* como son su extracto citoplásmico (obtenido del sobrenadante de cultivo) y una proteína purificada de 20 kDa muestran acción inhibitoria sobre la respuesta proliferativa de linfocitos humanos.

En general, hay alta resistencia a la infección, no ocurren alteraciones linfocitarias y sólo en un informe se considera que la diabetes es una enfermedad predisponente. En la literatura médica se han informado casos en receptores de trasplante de órganos sólidos; las especies de *Acremonium* son las más involucradas.

Tras días, semanas o meses de incubación, los microorganismos emiten filamentos en los tejidos y se apilotan en colonias más o menos compactas llamadas “granos”, que se eliminan en un exudado mucoide o purulento a través de fistulas. En los tejidos alrededor del grano, aparece reacción tisular formada principalmente por polimorfonucleares, fibrosis y neoformación vascular. Es probable que desempeñen un papel los vasos, pues las lesiones están muy vascularizadas, y se han demostrado algunas anormalidades en arterias y arteriolas, como hipertrofia de la muscular media, fibrosis de la íntima y con menor frecuencia arteritis o cambios isquémicos; en algunos casos, se ha cuestionado la presencia de vasculitis leucocitoclástica. En granos de actinomietomas, se ha demostrado un cemento de unión, que en *A. madurae* constituye un polisacárido ácido sulfatado y uno neutro en *N. brasiliensis*; en *Madurella* no hay cemento, sino quitina.

La lesión se extiende por contigüidad; las alteraciones óseas dependen de la osteofilia de la reacción entre huésped

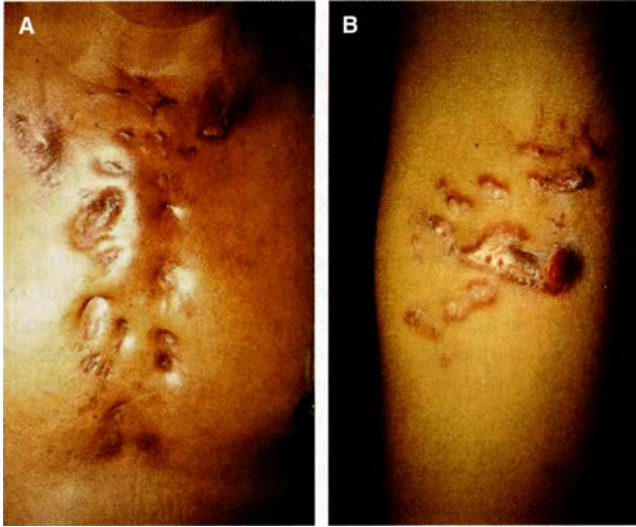
y parásito. En la última fase de invasión, es posible que afecte tendones, nervios, así como vasos sanguíneos y linfáticos; casi nunca ocurre diseminación linfática o hematogena. La evolución es progresiva y sólo en pocos enfermos hay cierta limitación (minimietomas); parece que los micetomas pequeños dependen de mejor inmunidad del huésped (mediante ensayos inmunológicos, se relacionan con mayor concentración de nitritos y nitratos séricos) y menor virulencia de la cepa. Se ha dicho que las mujeres tienen un factor de resistencia “antimietoma”, pero en realidad el micetoma se agrava durante el embarazo, debido a las concentraciones altas de estrógenos, que se reducen después del parto y esto mejora el micetoma. Hay evidencia *in vitro* de que la progesterona disminuye el crecimiento de diversos agentes de eumietoma; asimismo, se ha mostrado inhibición de cepas de *N. brasiliensis* con el uso de  $\beta$ -estradiol; sin embargo, en un estudio *in vivo* en ratones, la progesterona y la testosterona estimularon el desarrollo del micetoma cuando fueron inoculados con *N. brasiliensis*. Por otra parte, al medir hormonas sexuales esteroideas en pacientes con micetoma por *N. brasiliensis*, se ha observado disminución de las principales hormonas: foliculostimulante (FSH), luteinizante (LH), testosterona y dihidrotestosterona, es decir, un abatimiento en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, mientras que en *A. madurae* hay aumento de hormonas gonadotrópicas hipofisarias (FSH y LH) y decremento de las sexuales femeninas estradiol y progesterona. También se ha observado predisposición a micetomas en pacientes que reciben inmunosupresores, glucocorticoides y otros medicamentos.

Se ha detectado respuesta inmunitaria celular adaptativa deficiente relacionada con la baja producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y concentraciones altas de inmunoglobulinas (IgG 3, IgG 4). Asimismo, estudios inmunológicos han revelado que los neutrófilos son menos eficientes en cuanto al desarrollo de una respuesta inmunitaria eficaz, dado que se han encontrado alteraciones de los receptores para interleucina 8 (IL-8), óxido nítrico sintasa (ONS) y receptor de complemento 1 (CR1); el grado de deficiencia de la sintasa de ON se correlaciona de manera particular con el tamaño de las lesiones.

## Cuadro clínico

El periodo de incubación varía de algunas semanas a meses o años. Suele afectar una región; el sitio más frecuente son las extremidades inferiores en 60% (figuras 12-2 y 12-3); predomina en el pie, aunque puede observarse en cualquier otra localización, como pierna, rodilla, muslo, mano, antebrazo, brazo, hombro, pared abdominal, región preesternal o dorso, y casi nunca en la cara o la cabeza (figuras 12-4 a 12-7). El sitio del micetoma tiene relación directa con el de inoculación, por eso en México hay afección del tronco en 20% de los enfermos.

El síndrome se caracteriza por aumento de volumen, deformación de la región y muchos orificios fistulosos, sitios de salida de exudado filante o seropurulento donde se encuentran los llamados “granos” (figura 12-7). En muchas



**Figura 12-4.** Mictoma por *Nocardia*. **A)** Pectoral. **B)** De antebrazo.



**Figura 12-6.** Mictoma por *Nocardia*, mediodorsal.

ocasiones se advierte un rodete mamelonado y carnoso en el orificio de la fistula, que antiguamente se confundía con nódulos (figura 12-3); el orificio también puede encontrarse en el fondo de una depresión; a veces hay ulceraciones y costuras melicéricas. Aparecen cicatrices más o menos retráctiles, fibrosas, hipopigmentadas o hiperpigmentadas (figura 12-4 A y B).

La evolución es lenta pero progresiva, sin regresión espontánea. Se extiende tanto en la superficie como en planos profundos, tejido subcutáneo, músculos y huesos, los cuales quedan afectados según el microorganismo causal. Invade e incluso destruye huesos pequeños como los del pie (figura 12-8) y las vértebras, mientras que los grandes, como tibia y fémur, resisten más, pero hay excepciones.

Los mictomas mediodorsales después de afectar las vértebras llegan a la médula espinal y causan paraplejía (figu-

ra 12-6A y B); los laterodorsales (figura 12-9) invaden la pleura y el pulmón y llegan a salir por la pared anterior del tórax (figura 12-10).

Quizá haya incapacidad funcional por fibrosis de tejidos blandos, aumento de volumen, o dolor, pero depende sobre todo de la localización y es mayor cuando afecta una articulación; por ejemplo, los mictomas que atacan la rodilla causan flexión permanente, anquilosis minusvalidante y claudicación.

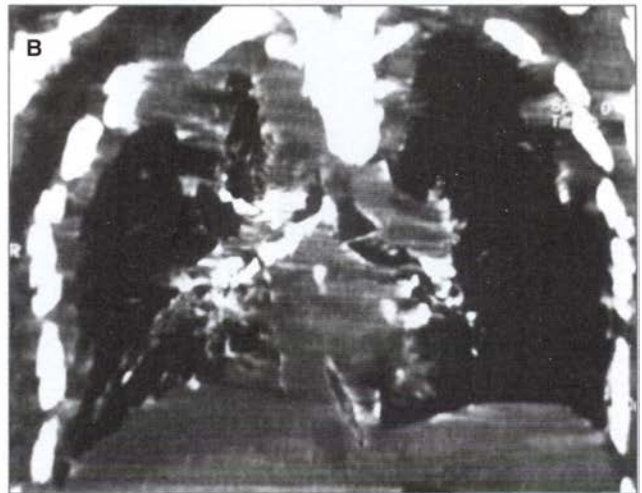
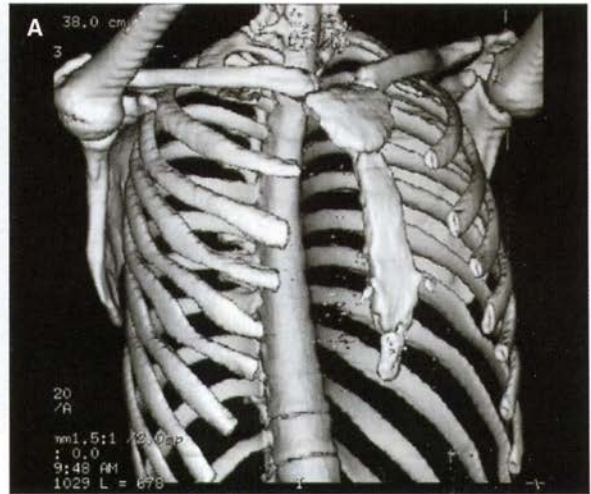
Los síntomas subjetivos carecen de importancia, por lo cual el enfermo acude en etapas tardías, con lesiones bien desarrolladas. El cuadro clínico por lo general es indoloro, y se ha sugerido que esto se debe a la producción de sustancias que tienen acción anestésica. Sólo en 18% de los pacientes hay dolor; éste puede deberse a la expansión ósea causada por los granulomas, a sobreinfección bacteriana, y en las



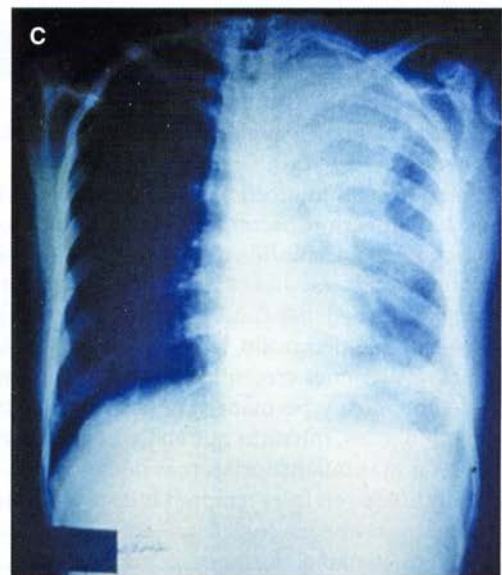
**Figura 12-5.** Mictoma por *Nocardia*, región glútea.



**Figura 12-7.** Mictoma inguinal por *Nocardia*.

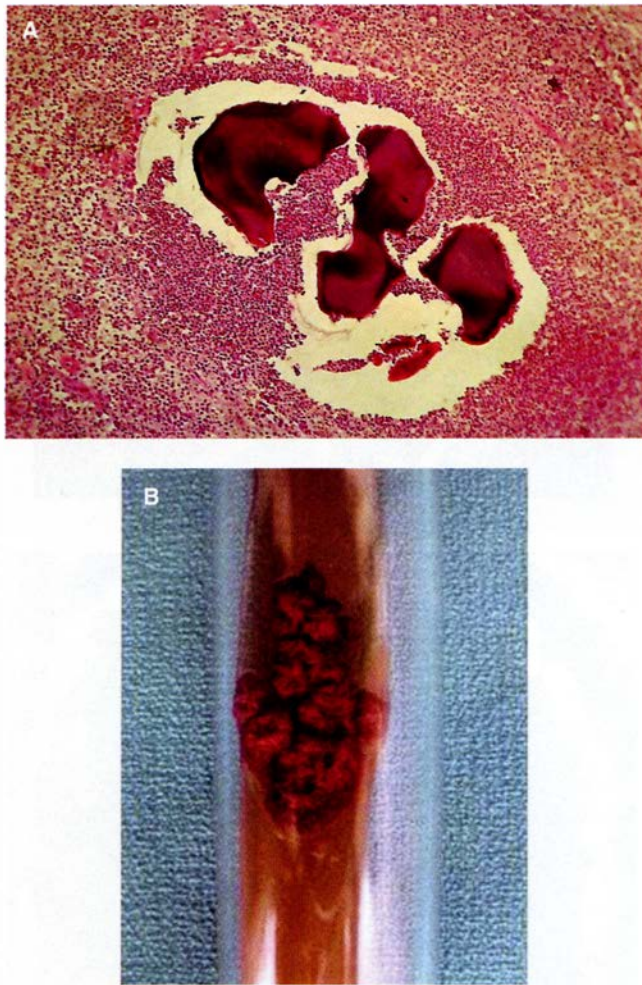


**Figura 12-8.** Osteólisis y geodos. **A)** En pie; **B)** en mano.



**Figura 12-10.** Micetoma con afección pulmonar **A)**, bronquial **B)** y pleural **C)** (radiografía y TAC helicoidal).

**Figura 12-9.** Micetoma laterodorsal por *Nocardia*.



**Figura 12-11.** *A. pelletieri*. **A)** Histopatología (HE 10x); **B)** cultivo en Sabouraud.

fases tardías, a daño de nervios debido a la intensa reacción fibrosa, endarteritis obliterante o hipoperfusión nerviosa. Los micetomas cefálicos se pueden acompañar de cefalalgia y crisis convulsivas.

En la infección actinomicética, más frecuente en México, a menudo hay infección bacteriana agregada; ello origina dolor y se acompaña de pérdida de peso, anemia, febrícula y quizá amiloidosis visceral. Los casos extremos pueden llevar a la muerte. Hay variedades clínicas según la especie causal. En todas las fases de desarrollo, los eumicetomas están más circunscritos; las lesiones crecen lentamente, tienen márgenes bien delimitados, y permanecen encapsuladas durante periodos prolongados, mientras que en los actinomicetomas las lesiones son más inflamatorias, más destructivas y capaces de invadir huesos en fases tempranas de la enfermedad.

Los micetomas pueden considerarse atípicos por su ubicación, número, tamaño, forma y otros aspectos (figura 12-11). Por ejemplo, un micetoma en la cara es excepcional, lo mismo que se encuentre más de uno o hasta tres; en ocasiones, el segundo depende de “metástasis”, por ejemplo del



**Figura 12-12.** Micetoma podal, “metástasis” en hueso poplíteo.

pie a la región inguinal, o de inoculaciones múltiples (figura 12-12). Se han descrito formas sin fístulas, y presentaciones intraóseas, o sólo periósticas.

Hoy se observan con relativa frecuencia casos pequeños o minimicetomas (figuras 12-13 y 12-14); son únicos o múltiples, de formas variadas, sin aumento de volumen, con una



**Figura 12-13.** Micetoma en niños. **A)** Común. **B)** Minimicetoma palpebral.





**Figura 12-14.** Micetoma en pliegue de codo.



**Figura 12-15.** Micetoma por *A. madurae*, que predomina en la región plantar.

o dos fístulas, casi nunca localizados a las extremidades inferiores. Afectan a niños, adolescentes o adultos jóvenes; se originan por *N. brasiliensis*; no afectan estructuras profundas ni huesos, y muestran buena respuesta al tratamiento con sulfonas o sulfonamidas. Hay controversia respecto a si es una forma clínica separada o una fase temprana; en estos casos, se sugiere la posibilidad de mejor estado inmunitario del huésped y diferente virulencia de las cepas.

En el **cuadro 12-2** se listan datos representativos de algunos tipos de micetomas (**figuras 12-15 a 12-17**). El micetoma por *A. madurae* se localiza sobre todo en la planta y los bordes de la misma (**figura 12-15**); las localizaciones extrapodales son muy raras. Desde el punto de vista morfológico, son más voluminosos, abollonados, de consistencia dura, con pocas fístulas, y pueden semejar procesos tumorales. Presentan un aspecto poco inflamatorio, con orificios fistulosos pequeños.

## Estudio micológico

En el examen directo, los granos eumicéticos y de *A. madurae* se observan a simple vista; los otros se colocan en yodo-

povidona (Lugol) o en solución salina, y se observan al microscopio sin modificaciones en el color, la forma, el tamaño ni la consistencia (**cuadro 12-3**). En general, basta el examen en fresco para diagnosticar *Nocardia*, *A. pelletieri*, *A. madurae* y *S. somaliensis* (**figuras 12-11, 12-18 a 12-23**) pero



**Figura 12-16.** Micetoma por *S. somaliensis*.

• **Cuadro 12-2.** Datos característicos de algunos micetomas

Actinomycetomas						
Agente causal	Edad	Sexo	Inflamación	Orificios fistulosos	Consistencia	Osteofilia
<i>N. brasiliensis</i>	Adultos	M	Intensa	Abundantes, grandes, mamelones	Firme con infiltración periférica	Intensa, geodos
<i>A. pelletieri</i>	Adultos	M	Intensa	Abundantes	Firme	Intensa, microgeodos
<i>A. madurae</i>	Adultos	F	Leve	Pequeños	Dura	Intensa, macrogeodos
<i>S. somaliensis</i>	Adultos	M	Leve	Escasos	Dura	Leve
Minimicetomas						
<i>N. brasiliensis</i>	Jóvenes, niños	M/F	Leve	Escasos, "nódulos"	Poca infiltración	No hay
Eumicetomas						
<i>M. mycetomatis</i>	Adultos	M	Leve	Escasos, "quisticos"	Dura	Macrogeodos



Figura 12-17. Micetoma eumicético de granos blancos.

es más difícil hacerlo en los eumicetomas (figuras 12-24 a 12-28). Sin embargo, pueden confundirse con cúmulos de neutrófilos, o cuerpos extraños.

El citodiagnóstico puede ser de utilidad en muestras obtenidas por medio de aspiración con aguja fina y tinción con PAS. También es conveniente realizar un frotis y colorear con tinción de Gram, de Fite-Faraco o de Kinyoun.

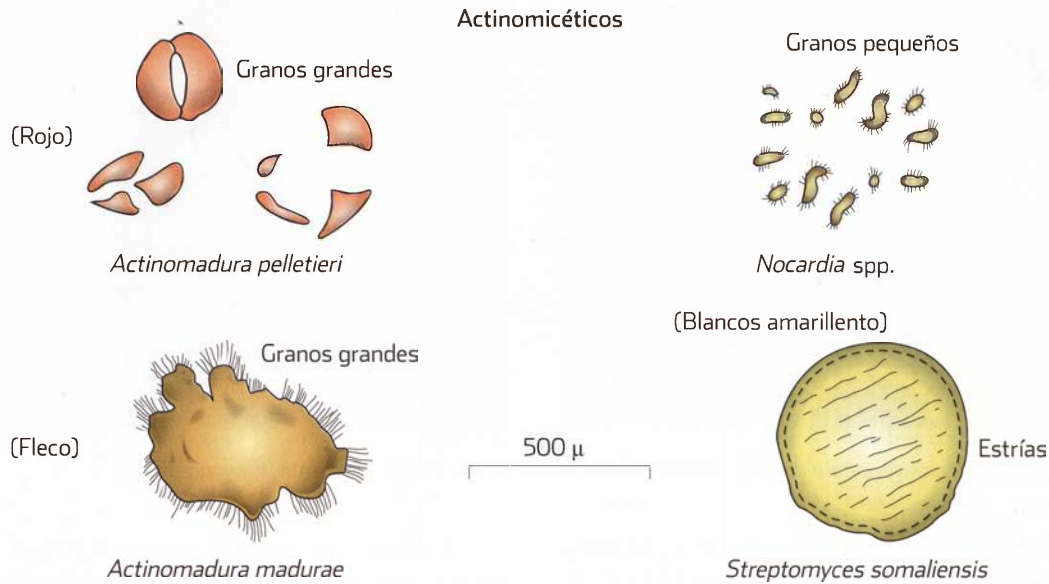
El cultivo se efectúa en gelosa glucosada de Sabouraud a temperatura ambiente; las colonias crecen en días o semanas. Se pueden utilizar agar sangre, agar infusión cerebro-cora-zón y medio de Sabouraud con extracto de levadura, Czapek-dox y Lactrimel; si se sospecha un actinomiceto, no se deben utilizar medios con antibacterianos, y si se sospechan hongos verdaderos, no ha de usarse cicloheximida; si en los hongos hay fallas en la esporulación se pueden intentar otros medios de cultivo.

*Nocardia* origina colonias blanco-amarillentas, plegadas o de aspecto yesoso, que se han comparado con “palomitas de maíz” (figuras 12-29 y 12-30).

*Streptomyces somaliensis* genera colonias de color amarillo sucio (figura 12-30) que se tornan negruzcas en el centro después de 10 días (figura 12-31). Las colonias de *Actinoadura madurae* (antes *Streptomyces* o *Nocardiaform*

• Cuadro 12-3. Características de los granos de micetoma

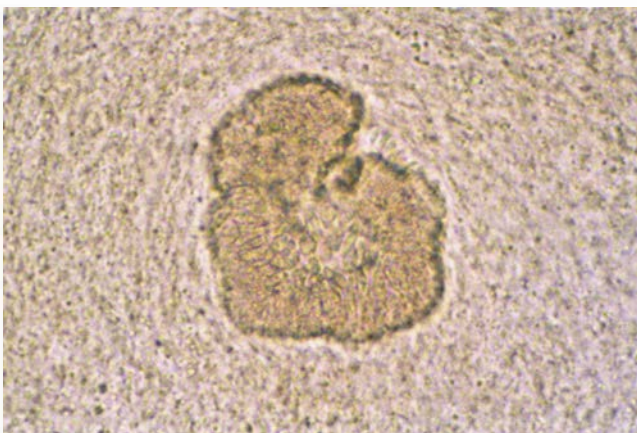
Categoría	Color	Especie	Tamaño	Clavas	Forma	Consistencia	Biopsia HE*	
Actinomi-céticos	Blanco amarillento	<i>N. brasiliensis</i>	20 a 200 micras	±	Reniforme	Blanda	Pequeño, ambófilo	
		<i>N. asteroides</i>	20 a 200 micras	±	Reniforme	Blanda	Pequeño, ambófilo	
		<i>N. caviae</i>	20 a 200 micras	±	Reniforme	Blanda	Pequeño, ambófilo	
		<i>S. somaliensis</i>	± 2 mm	-	Ovoide, redondeada	Dura	Pálido, estrías centrales	
		<i>A. madurae</i>	1 a 20 mm	+	Cartográfica	Blanda	Hematefílo (violeta)	
	Rojo	<i>A. pelletieri</i>	200 a 500 micras	Festón	Redondeada	Firme	Rojo, “esfera rota”	
Eumicéticos	Blanco	<i>Pseudallescheria boydii</i>	500 micras a 2 mm	-	Ovalada	Blanda	Rosado	
		<i>Scedosporium (Monosporium) apiospermum</i>	500 micras a 2 mm	-	Fragmentada	Blanda	Periferia rosada Filamentos, vesículas	
		<i>Neotestudina rosatii</i>	500 micras a 1 mm	-	Lobulada	Dura	Rosado	
		<i>Acremonium</i> sp.	500 micras a 1.5 mm	-	Redondeada	Blanda	Rosado, vesículas	
		<i>Fusarium</i> sp.	200 micras a 1 mm	-	Redondeada	Blanda	Rosado	
		<i>A. nidulans</i>	200 micras a 1 mm	-	Lobulada	Blanda	Pálido	
		Negro	<i>Madurella mycetomatis</i>	1 a 5 mm	-	Irregular, abierta	Firme	Compacto o vesicular
			<i>M. grisea</i>	± 1 mm	-	Redondeada	Firme	Marrón con células poligonales
			<i>Pirenochaeta romeroi</i>	± 1 mm	-	Redondeada	Blanda	Compacto
			<i>L. senegalensis</i>	0.5 a 2 mm	-	Redondeada	Dura	Negro
	<i>E. jeanselmei</i>		0.2 a 0.3 mm	-	En arco	Blanda	Periferia densa	



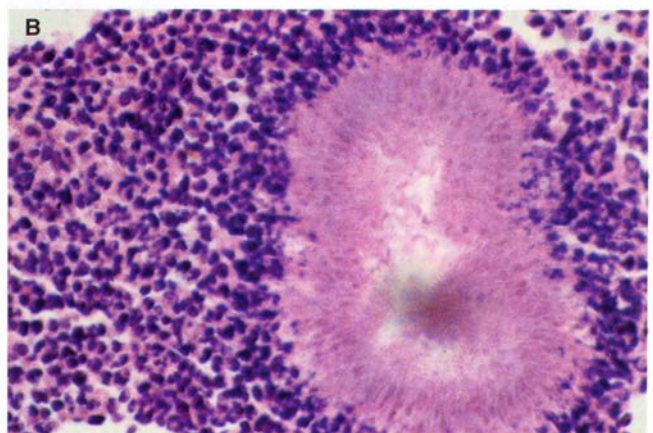
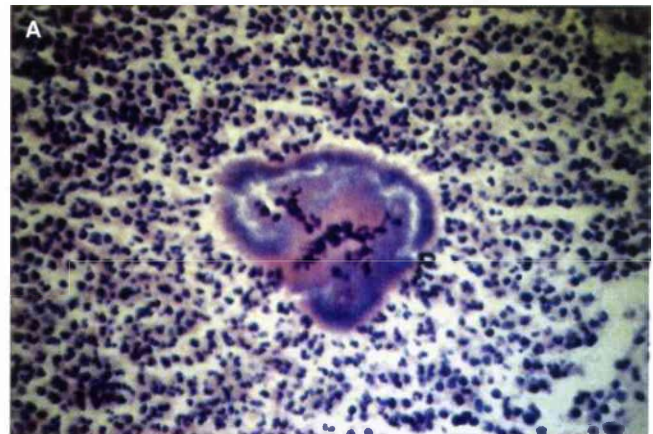
**Figura 12-18.** Características de los granos de actinomicetoma. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris. Maloine, 1979.)

*madurae*) tienen aspecto céreo o cerebriforme, son de color beis (beige) o ligeramente rosado; el microorganismo crece mejor en medio de Lowenstein-Jensen (figura 12-32). *A. pelletieri* produce colonias rojas (figura 12-11B y 12-32).

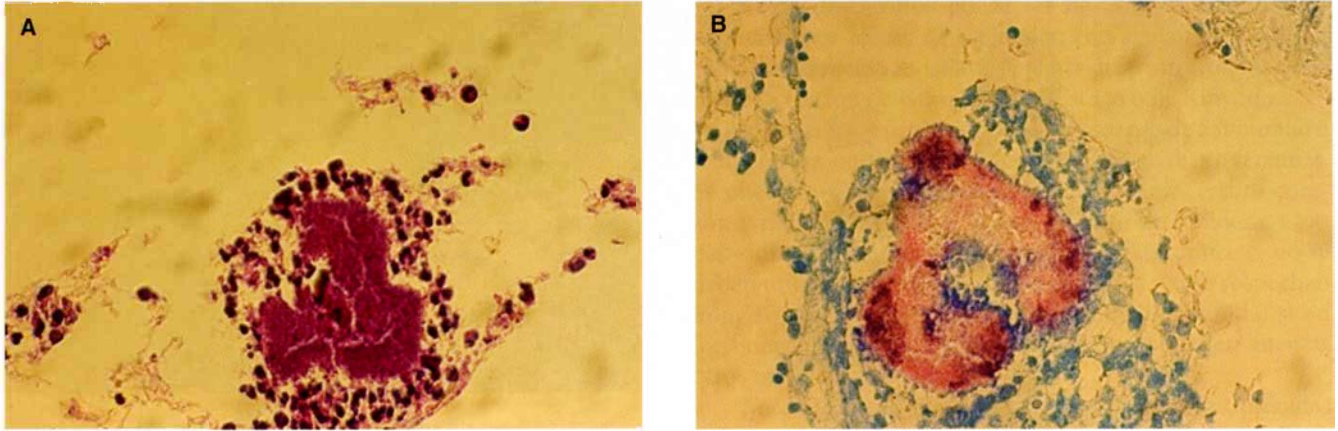
*Madurella mycetomatis* origina colonias de crecimiento variable, que al principio puede ser lento, y son glabras de color blanquecino o ligeramente pigmentadas; luego difunden en el medio un pigmento marrón (figura 12-33); en “corn meal” es mejor la producción de formas de reproducción, hay fálides con aspecto de botella con conidios pequeños, redondos o piriformes, en los cultivos viejos hay esclerotes de 1 mm (figura 12-25). *M. grisea* es similar a la anterior, pero no difunde pigmento; las colonias son estériles y en medios poco nutritivos producen picnidios (figura 12-33). En general, las



**Figura 12-19.** Grano de *Nocardia*, examen directo.



**Figura 12-20.** Grano de *Nocardia*, estudio histológico (A y B).



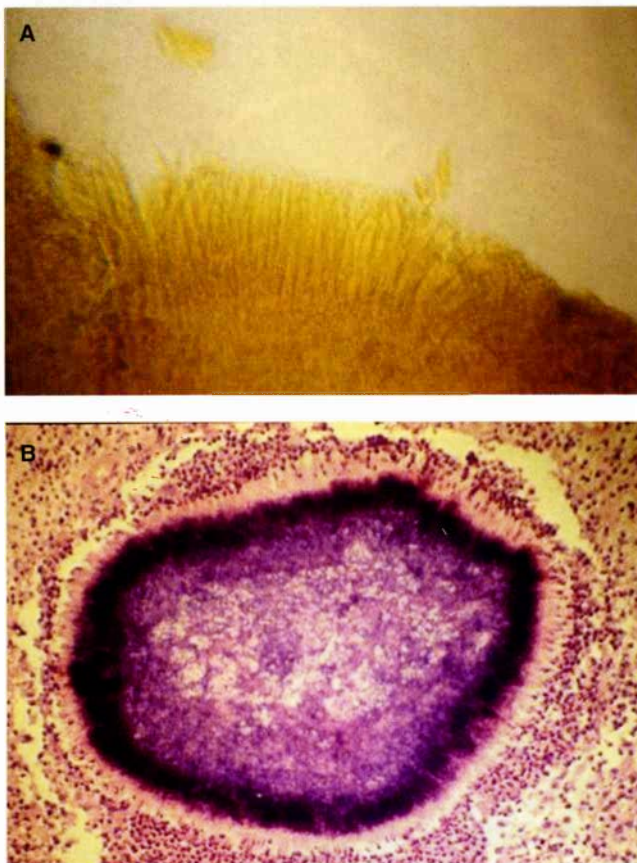
**Figura 12-21.** Grano de *Nocardia asteroides*. **A)** Con tinción de PAS; **B)** ácido alcohol resistente (Kinyoun 40×).

colonias no son características y crecen a 28 y 37 °C; *M. mycetomatis* y *M. grisea* muestran crecimiento óptimo a 33 y 25 °C, respectivamente (cuadro 12-4).

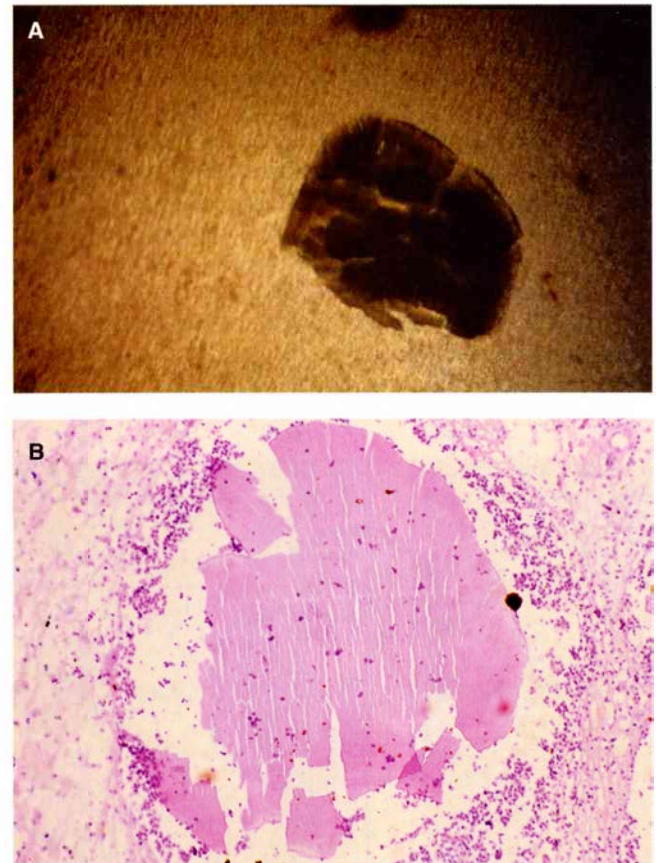
*Neotestudina (Zopfia) rosatii* da colonias de crecimiento lento, de color amarillento o marrón; en “corn meal” producen ascas de color oscuro; las ascas miden 30 micrómetros y contienen ocho ascosporas de dos células que miden 10 micrómetros (figura 12-24).

*Pyrenochaeta romeroi* genera colonias algodonosas oscuras con un tinte negro; crece rápidamente y da lugar a picnidios de 40 a 100 micrómetros con picnidiosporas elípticas amarillentas. *Pyrenochaeta mackinnonii* tiene picnidios y picnidiosporas de diferente tamaño (figura 12-25).

Especies de *Leptosphaeria* dan colonias de crecimiento rápido, vellosas con pigmento negro; *L. senegalensis* en culti-



**Figura 12-22.** Grano de *A. madurae*. **A)** Examen directo. **B)** Biopsia.



**Figura 12-23.** Grano de *S. somaliensis*. **A)** Examen directo. **B)** Biopsia.

• Cuadro 12-4. Características de los cultivos de agentes de micetoma

Categoría	Filamentos	Especie	Datos de la colonia					
			Consistencia	Color	Aspecto	Microscopia	Crecimiento	
Actino-micéticos	Finos ± 1 micra, ramificados, cocoides, grampositivos	<i>N. brasiliensis</i>	Dura	Blanco, ocre	Seco, plegado, granuloso, vello blanco	± AAR, fragmenta en cocos, bacilos	Rápido, 24 a 28 °C	
		<i>N. asteroides</i>	Blanda	Amarillo, rosado, anaranjado	Seco, granuloso vello blanco	± AAR, fragmenta en cocos		
		<i>N. caviae</i>	Firme	“Beige”, rosado, gris	Seco, granuloso	AAR	Regular, 24 a 28 °C	
		<i>S. somaliensis</i>	Firme	“Beige”, café	Rugoso, vello blanco	No AAR, no fragmenta	Rápido, 24 a 28 °C	
		<i>A. madurae</i>	Blanda	“Beige”, rosado	Liso, cremoso, cerebriforme	No AAR, no fragmenta	Lento, mejor a 37 °C	
		<i>A. pelletieri</i>	Firme	Rojo coral	Rugoso	No AAR, no fragmenta	Lento, mejor a 37 °C	
Eumicéticos	Filamentos 1 a ± 4 micras, tabiques, vesículas	H I A L I N O S	<i>P. boydii</i>		Blanco, café	Rugoso	Filamentos y conidios piriformes, peritecios	Rápido, 30 a 37 °C
			<i>N. rosatii</i>		Grisáceo, café	Velloso, plegado	Peritecios, ascas redondeadas	Lento, 24 a 28 °C
			<i>Acremonium (Cephalosporium) sp.</i>		Blanco, rosado	Velloso	Fiálides alargadas	Rápido 24 a 28 °C
		D E M A T	<i>M. mycetomatis</i>		Café, ocre, difunde pigmento	Velloso	Vesículas, esclerocios, fiálides	Regular, mejor en PZ a 37 °C
			<i>M. grisea</i>		Negro, gris, difunde pigmento	Velloso, compacto	Filamentos, clamidosporas	Lento, mejor a 30 °C
			<i>P. romeroi</i>		Negro, gris	Compacto	Picnidios	Regular, 24 a 28 °C
		Á C E O S	<i>L. senegalensis</i>		Negro, gris	Compacto	Peritecios	Regular, 24 a 28 °C
			<i>E. jeanselmei</i>		Gris, negro, difunde pigmento	Compacto, mucoide	Anelosporas	Lento, 24 a 28 °C; es mucoide a 30 °C

AAR = ácido alcohol resistente; café = marrón; PZ = agar papa (patata)-zanahoria.

vos viejos produce ascas con ocho ascosporas de 30 micrómetros de diámetro (figura 12-34); en *L. tompkinsii*, éstas son más pequeñas (figura 12-25).

*Curvularia lunata* da colonias de color negro. Al principio *P. boydii* y especies de *Acremonium (Cephalosporium)* son blancas y luego generan diferentes colores (figura 12-24) (cap. 31); *A. nidulans* se caracteriza por la presencia de cleistotecios (cap. 23).

*Petriellidium (Pseudallescheria) boydii (Allescheria boydii)* tiene un estado anamorfo, *Scedosporium (Monosporium) apiospermum*, que también es un agente de micetomas de granos blancos; este último produce monosporas en los cultivos y la forma sexuada, peritecios (figura 12-24; cap. 4).

En caso de aislar *Nocardia*, se necesita un estudio fisiológico, pues *N. brasiliensis* hidroliza caseína (figura 12-35); con otras pruebas, como xantina, tirosina e hipoxantina es posible identificar otras nocardias (cuadro 12-5 y figura 12-36). Los eumicetos también tienen características fisiológicas determinadas (cuadro 12-6). Si están disponibles, se pueden utilizar galerías comerciales, como API-ZYM® que

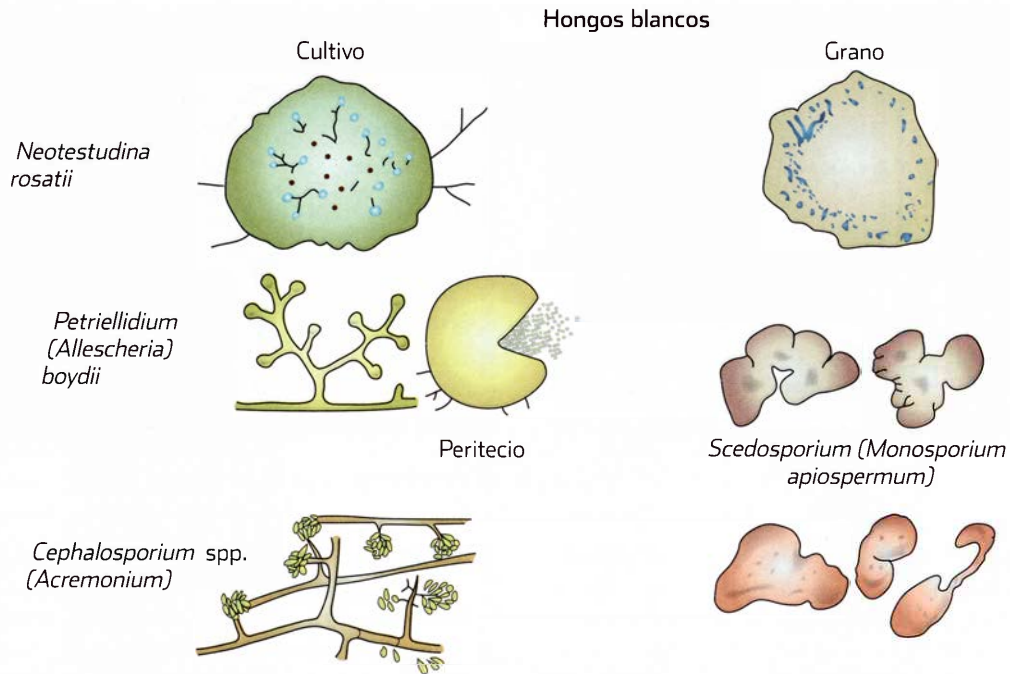
contiene 19 enzimas y permite identificar en sólo 3 o 4 h los agentes desarrollados en los cultivos, u otras, como API-20, API-32 o VITEK®.

Se han hecho inoculaciones experimentales en ratones y conejillos de Indias (cobayos o cricetos). Para algunos, el mejor animal es el conejillo de Indias; otros han utilizado al cojincillo plantar de ratones y han observado que el tamaño del micetoma depende de la magnitud del inóculo, pero también de la virulencia de la cepa y de la inmunidad del huésped (figura 12-37).

*Nocardia brasiliensis* y *A. madurae* son los más virulentos, y los micetomas por hongos verdaderos son los más difíciles de reproducir.

## Datos histopatológicos

La imagen histológica es inespecífica, pero en ocasiones orientadora. En casos de granos blandos, hay un absceso de polimorfonucleares, fibrosis y vasodilatación. En granos duros, quizá se forme un verdadero granuloma tuberculoide; la dure-

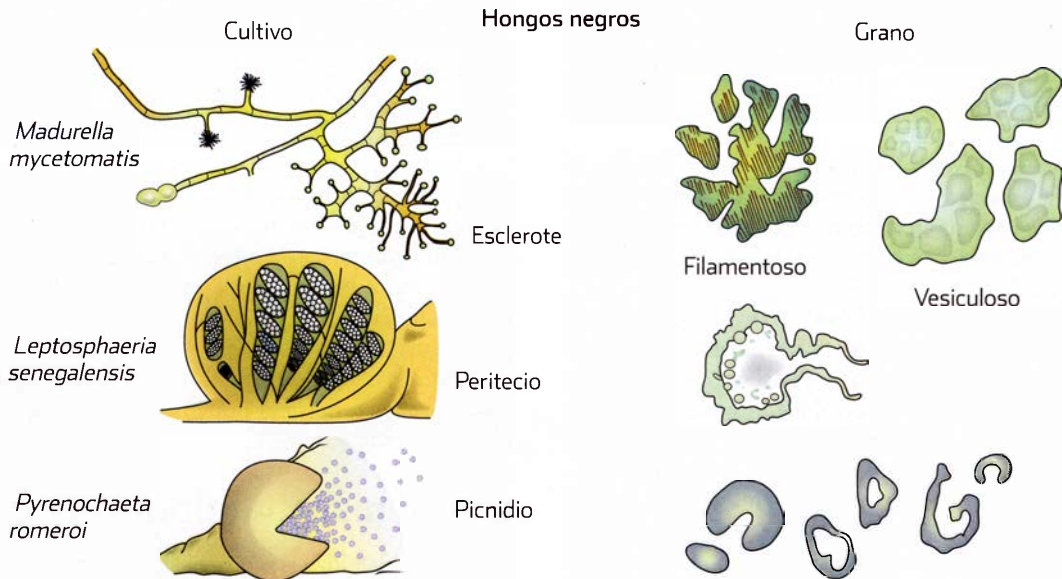


**Figura 12-24.** Cultivos y granos blancos en eumicetomas. (Modificada de Drouhet E. En: Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th ed. London. Arnold 1998:4.)

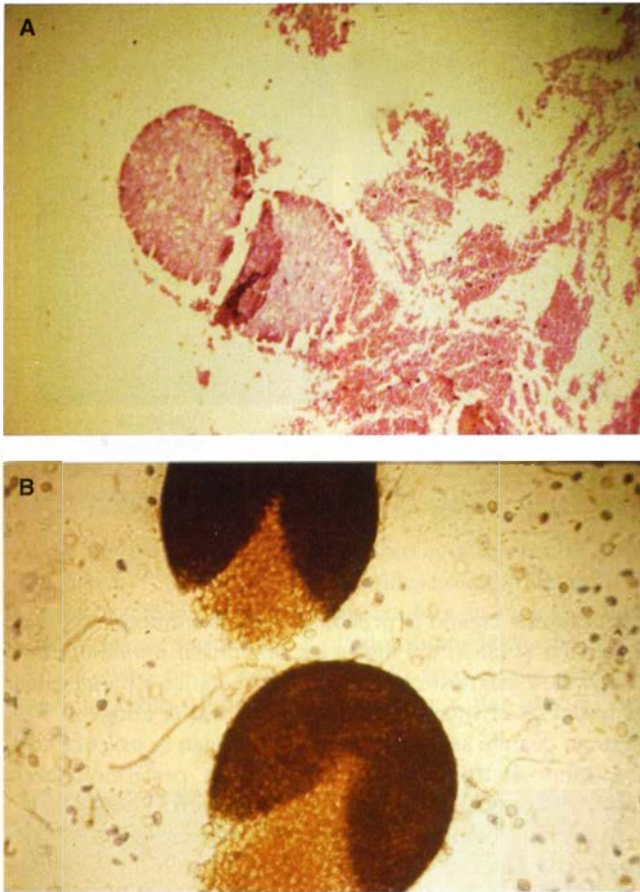
za depende de una sustancia intercelular llamada cemento. En minimicetomas, aparece una reacción celular con fibrosis intensa alrededor de los microabscesos. Lo más importante son las características de los granos en la tinción con hematoxilina y eosina, y la afinidad por algunos colorantes.

Los granos de *Nocardia* son ambófilos, multilobulados, arriñonados o vermiformes, con muchas clavitas en la perife-

ria; son pequeños, de menos de 200 micrómetros (figura 12-20), excepcionalmente puede formar granos de mayor tamaño. Los de *A. madurae*, como son hemateófilos se tiñen de color púrpura; tienen contorno cartográfico, miden 1 a 3 mm y presentan pseudoclavas (fleco) en la periferia (figura 12-22). Los de *A. pelletieri* se observan de color rojo-violáceo, se fragmentan y dan la impresión de un "plato roto";

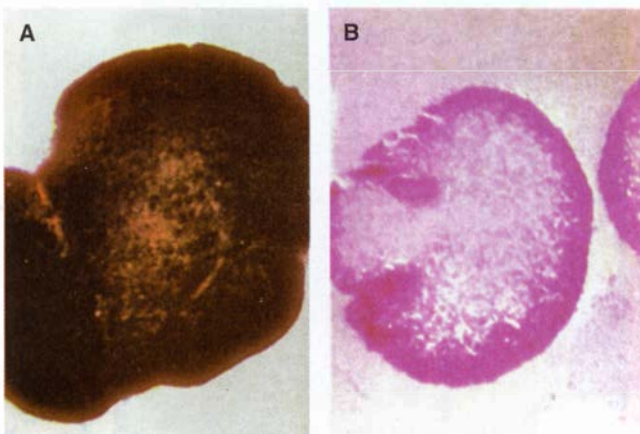


**Figura 12-25.** Cultivos y granos negros en eumicetomas. (Modificada de Drouhet E. En: Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th ed. London. Arnold 1998:4.)

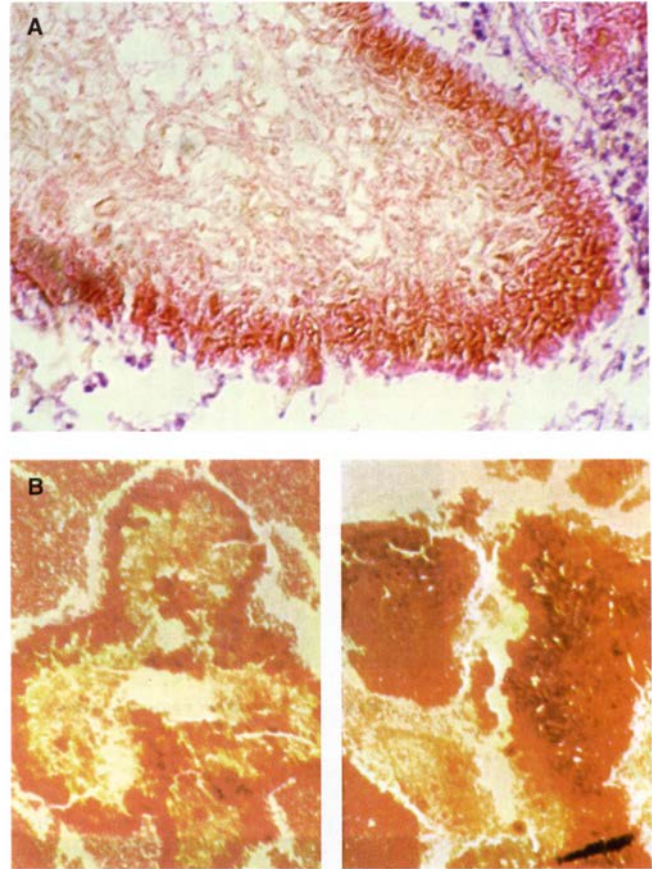


**Figura 12-26.** *Monosporium apiospermum*. **A)** Grano en biopsia; **B)** peritocio de *P. boydii*.

miden 1 a 3 mm (figura 12-11). Los de *S. somaliensis* casi no se tiñen, miden 0.5 a 1 mm, tienen forma redondeada y son duros, por lo que al cortarlos con el micrótopo presentan estrías que dan la impresión de “rebanada de papa o patata” (figura 12-23).

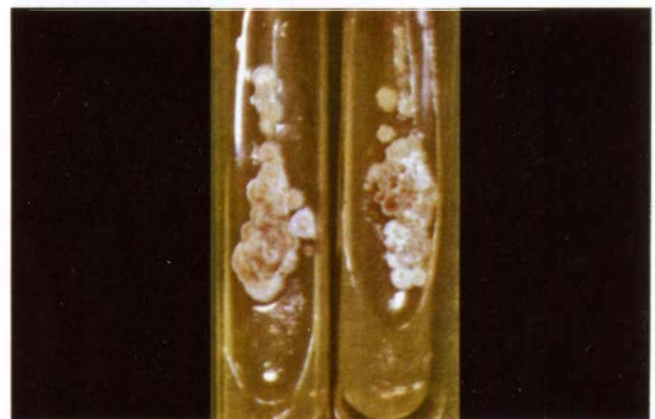


**Figura 12-27.** Grano *A. M. grisea*. **A)** Examen directo; **B)** biopsia.



**Figura 12-28.** *M. mycetomatis*. **A)** Grano vesiculoso. **B)** Grano compacto.

Los granos por hongos verdaderos son poco frecuentes en México. De los microorganismos que producen granos negros, *M. mycetomatis* da granos de color café (marrón) o negro; tienen tamaño variable, de alrededor de 1 a 5 mm, y pueden presentar forma compacta o vesicular (figura 12-28). De los agentes de granos blancos, *S. apiospermum*, especies de *Fusarium* y de *Acremonium* son más o menos eosinófilos



**Figura 12-29.** *N. brasiliensis*, colonias en “palomitas de maíz”.

• Cuadro 12-5. Características fisiológicas de actinomicetos

Especie	Hidrólisis de				Fusión de gelatina	Producción de ureasa	Utilización de almidón	Forman ácido a partir de:
	Caseína	Xantina	Hipoxantina	Tirosina				
<i>N. brasiliensis</i> *	+	-	+	+	+	+	-	Glicerol Inositol, Manitol
<i>N. asteroides</i> **	-	-	-	-	-	+	-	Glicerol Ramnosa
<i>N. caviae</i>	-	+	+	-	-	+	-	Glicerol
<i>S. somaliensis</i>	+	-	-	+	+	-	-	-
<i>A. pelletieri</i>	+	-	+	+	+	-	-	Trehalosa
<i>A. madurae</i>	+	-	+	+	+	-	+	Arabinosa Celobiosa, Glicerol Manitol, Xilosa, Ramnosa, Adonitol

Crecimiento a 45 °C; \* = negativa; \*\* = positiva.

en la periferia, y en el interior se observan filamentos hialinos y vesículas; tienen forma curvilínea u oval y miden alrededor de 0.5 mm.

### Datos de laboratorio

En fases activas, especialmente en actinomicetomas, se presentan leucocitosis, proteína C reactiva alta y sedimentación eritrocítica acelerada. El serodiagnóstico no está disponible y es discutible. Por inmunodifusión radial se ha encontrado aumento de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA en pacientes con micetoma por *M. mycetomatis* y *A. pelletieri*; así como de IgG e IgM en micetomas por *A. madurae* y *S. somaliensis*, y de IgA en todos; la valoración de anticuerpos fijadores de complemento y precipitantes se considera de investigación. La inmunidad humoral en pacientes con actinomicetoma y en ratones ha mostrado anticuerpos anti-P24; un grupo

mexicano ha creado la prueba de enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*) para diagnóstico serológico sistemático y para evaluar la respuesta al tratamiento cuando se usa el antígeno P24, pero no cuando se utiliza proteasa. También se practica contrainmunolectroforesis, pero no se ha perfeccionado la inmunofluorescencia o el uso de inmunoperoxidasas.

En un estudio de pacientes con actinomicetoma y tuberculosis, se observó que al aplicar un inóculo de fracciones semipurificadas de extracto de *Nocardia* (P1, P2, P3, P4 y P5) se induce respuesta inmunitaria mediante producción de IFN-γ. Esto parece ser una herramienta útil en el diagnóstico serológico puesto que no se observaron reacciones cruzadas, y quizá en un futuro pueda ser útil como método de seguimiento.

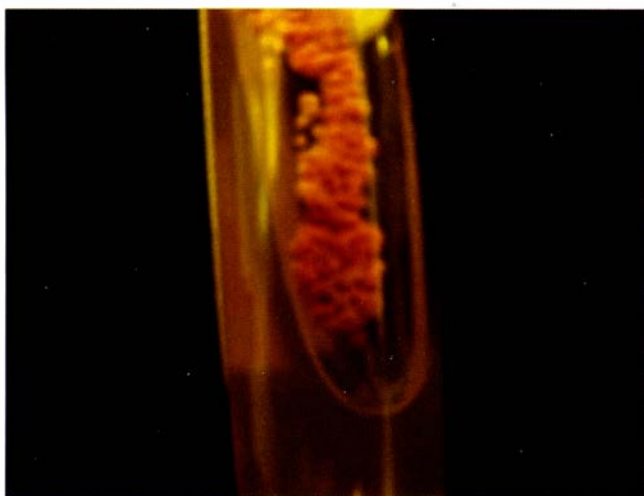


Figura 12-30. Colonia de *Nocardia asteroides*.

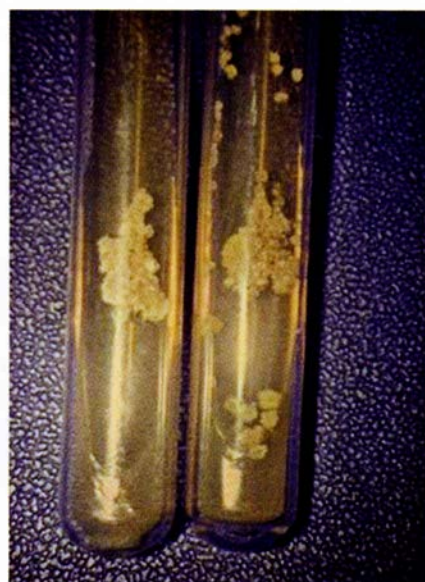
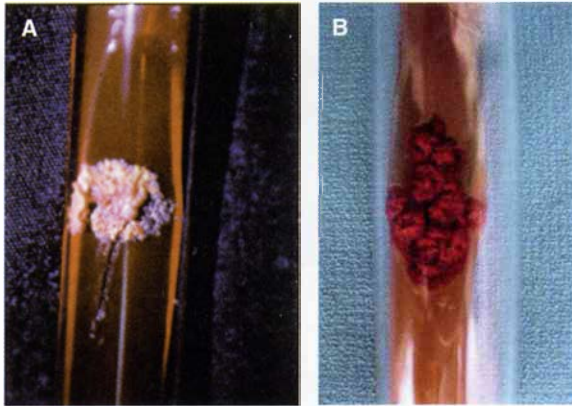


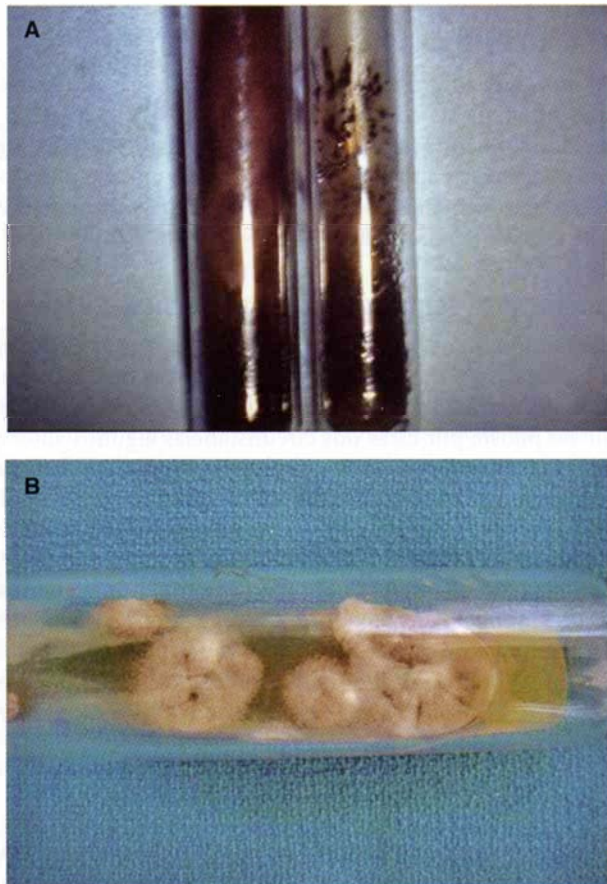
Figura 12-31. *S. somaliensis*, aspecto de la colonia.



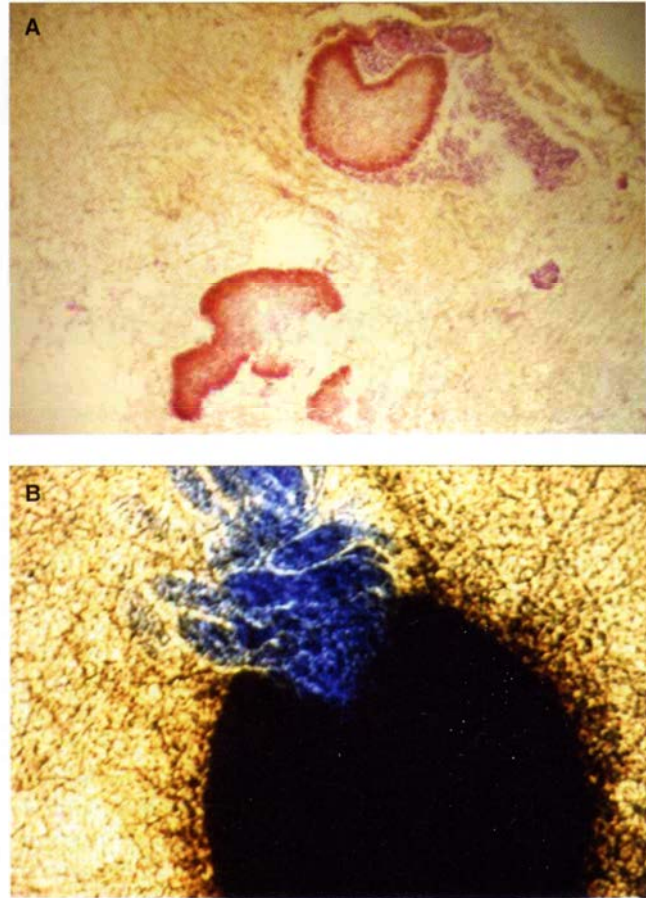


**Figura 12-32.** A) *A. madurae* y B) *A. pelletieri*, aspecto de las colonias.

Se llevan a cabo técnicas de biología molecular para diagnóstico y tipificación. La clasificación de *Nocardia* y géneros relacionados, como *Actinomadura*, ha mejorado con el uso de las secuencias 16S de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA), pero no se han establecido técnicas de genética molecular, como hibridación Southern o por análisis del



**Figura 12-33.** Colonias de hongos causantes de eumicetomas. A) *M. mycetomatis*. B) *M. grisea*.



**Figura 12-34.** *Leptosphaeria senegalensis*. A) Granos en la biopsia; B) peritrecios.

polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*).

En las radiografías de las zonas afectadas, se pueden observar cambios en la densidad de los tejidos blandos, periostitis, osteólisis, osteoporosis y cavidades en el hueso (geodos) (figuras 12-8 y 12-10). Es común que los estudios de imagen como las radiografías aparentemente resulten negativos, y que den una falsa impresión de ausencia de afectación de las estructuras óseas.

También se utiliza ecografía, que puede demostrar lesiones más tempranas; en cráneo, se han puesto en evidencia lesiones osteoesclerosas y no osteolíticas. Se ha propuesto la ecografía como un método simple y no invasivo que puede dar cierta información sobre los tejidos inflamados y la extensión del micetoma; en eumicetomas, se producen numerosos ecos hiperreflejados que corresponden a los granos, y hay cavidades de paredes engrosadas sin realces acústicos (“parénquima hipoecoico”); en actinomictomas los ecos son finos, más cercanamente agregados y por lo general se encuentran en las bases de las cavidades. La aspiración de las lesiones guiada por ultrasonido ha mostrado 100% de eficacia al momento de localizar los abscesos. Otros estudios aplicables comprenden la angiografía ultraestructural y el

## • Cuadro 12-6. Características fisiológicas de eumicetos

Especies	Utilización de						
	Almidón	Gelatina	Glucosa	Galactosa	Lactosa	Maltosa	Sacarosa
<i>P. boydii</i>	-	+	+	V	-	-	V
<i>Acremonium</i>	-	±	+	+	-	+	+
<i>M. mycetomatis</i>	+	±	+	+	+	+	-
<i>M. grisea</i>	+	-	+	+	-	+	+
<i>P. romeroi</i>	+	±	+	+	-	+	+
<i>L. senegalensis</i>	+	?	+	+	V	+	+
<i>E. jeanselmei</i>	-	-	+	+	-	+	+

+ = positiva; - = negativa; ± = leve; V = variable; ? = se desconoce.

Doppler, así como la tomografía computarizada (TC), la tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal (figura 12-10) y la resonancia magnética (RM). Estos estudios de imagen más sensibles, como la RM y la TAC de alta resolución, permiten la detección de lesiones óseas en enfermos con radiografías normales. La TAC helicoidal en micetomas del tronco puede evidenciar el grado de invasión visceral, muscular y vascular, e incluso calcular el área afectada. La RM pone de manifiesto lesiones bien definidas, las lesiones de alta intensidad corresponden a zonas con formación de granulomas, y las de baja intensidad a las áreas de cicatrización y fibrosis. El diagnóstico se establece si se encuentran varias lesiones pequeñas de alta intensidad rodeadas por matriz de baja intensidad; se conocen como “nódulos M o signo del punto en el círculo” (figura 12-38).

## Diagnóstico diferencial

Lo más importante es la diferenciación de otros padecimientos fistulosos con granos o sin ellos.



Figura 12-35. Hidrólisis de la caseína positiva en *N. brasiliensis*, y negativa en *N. asteroides*.

## Paramicetomas

Son anomalías fistulosas con granos: actinomycosis (figuras 24-1 y 24-2) y botriomicosis (figura 26-1). La actinomycosis es una enfermedad endógena por actinomicetos anaerobios. La botriomicosis se origina por bacterias, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. y *Escherichia coli*; se manifiesta por granos constituidos por estructuras filamentosas muy cortas y cocos grampositivos y gramnegativos.

## Seudomicetomas

Son enfermedades fistulosas sin granos, de origen diverso, como tuberculosis colicuvativa, esporotricosis (figura 13-5), coccidioidomicosis (figura 16-5), tofos gotosos, osteomielitis y micobacteriosis atípicas. Se ha informado un caso de lesiones nodulares cutáneas ocasionadas por *Mycobacterium chelonae* y *Exophiala jeanselmei*.

## Micetomas (seudomicetomas) dermatofíticos

La infección no es exógena ni se produce por implantación traumática, sino que es causada por la invasión desde una infección dermatofítica previa en la piel, especialmente del folículo piloso; por estas dos circunstancias algunos autores no los consideran verdaderos micetomas. Se manifiestan por lesiones nodulares que asientan en una placa eritematoescamosa con bordes activos. Es controvertida la formación de verdaderos granos; las hifas se presentan en agregaciones miceliales que miden hasta 500 micrómetros y pueden mostrar un fenómeno de Splendore-Hoeppli; se observan dentro de granulomas de células gigantes en la dermis y no en tejido celular subcutáneo. Se han informado como agentes causales *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *M. canis*, *M. audouinii* y *M. ferrugineum* (cap. 6).

## Bolas fúngicas

Se denominan impropriamente micetomas a estas acumulaciones o masas fúngicas que se forman en cavidades pulmonares o dilataciones bronquiales, así como en senos paranasales; están constituidas por hongos del tipo *Aspergi-*



**Figura 12-36.** Xantina positiva en *N. caviae*.

*illus* (aspergiloma) que se desarrollan y pueden invadir el parénquima pulmonar o los senos paranasales; no son formas invasivas, y muestran respuesta al tratamiento quirúrgico (cap. 23). El término se ha aplicado también para lesiones por *Candida* spp.

## Complicaciones

Infección bacteriana agregada; en algunos casos, según su topografía, invasión visceral; en casos muy crónicos, amiloidosis renal.

## Tratamiento

Los actinomicetomas se tratan con quimioterapia antibacteriana; en los eumicetomas el tratamiento puede ser antimicótico y quirúrgico, sobre todo ante afección ósea o lesiones minusvalidantes; la extirpación completa elimina la afección y no genera metástasis ni recurrencias, sobre todo en lesiones localizadas, encapsuladas o quísticas. En pacientes con alteraciones inmunitarias y en aquellos con lesiones localizadas se recomienda realizarla de manera temprana, con escisión y desbridamiento enérgico.

En **actinomicetomas**, la extirpación quirúrgica está contraindicada debido a que favorece las metástasis o la diseminación hematogena; en México se han abandonado las amputaciones por micetoma.

En el tratamiento del micetoma por *N. brasiliensis* se utilizan sulfonamidas, en especial la diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día; debe valorarse su eficacia a largo plazo (dos a tres años); se combina con trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 a 160/800 mg/día, varios meses o hasta uno o dos años.



**Figura 12-37.** Micetoma por *N. brasiliensis* en la almohadilla plantar de ratón.

También se utiliza durante varios meses la combinación de sulfonamidas, sea con estreptomina, 1 g/día (14 mg/kg/día) durante un mes, luego la misma dosis cada tercer día, cuidando la toxicidad en el VIII par craneal con estudios audiométricos cada tres meses. Otro de los regímenes empleados incluye sulfato de estreptomina combinada con dapsona (1.5 mg/kg dos veces al día). Si este esquema no diera resultados tras algunos meses de tratamiento, se puede reemplazar la dapsona por trimetoprim-sulfametoxazol o rifampicina (15 a 20 mg/kg/día).

En casos por *A. madurae* el trimetoprim-sulfametoxazol se combina también con: clofazimina, 100 mg/día; rifampicina, 300 mg dos veces al día; tetraciclinas, 1 g por día; minociclina, 200 mg/día, o isoniazida, 300 a 600 mg/día, durante periodos no menores de seis meses. También se ha utilizado un esquema combinado de trimetoprim-sulfametoxazol en



**Figura 12-38.** Resonancia magnética en micetoma por *Phaeoacremonium*. "Nódulos M o signo del punto en el círculo".

las dosis señaladas, con kanamicina, 15 mg/kg/día, en ciclos de dos semanas cada uno, intercalados con periodos de descanso, para evitar la nefrotoxicidad y ototoxicidad de los aminoglucósidos.

Otra alternativa es la netilmicina, 3 a 4.5 mg/kg/día, que no muestra resistencia cruzada con otros aminoglucósidos.

Se ha usado al inicio con buenos resultados sulfato de amikacina, 15 mg/kg de peso corporal durante tres semanas, lo que corresponde a una ampolla de 500 mg por vía intramuscular cada 12 h; debido a su alto costo y su toxicidad por uso prolongado, su empleo se ha reservado para enfermos que muestran resistencia primaria o secundaria. También se ha ensayado DDS combinado con fosfomicina, 500 mg/día, o con kanamicina. En pocos casos, se han utilizado las quinolonas, como ciprofloxacina. También en infecciones por *Nocardia* se ha sugerido el uso de clindamicina, y quinolonas como ciprofloxacina y moxifloxacina.

En pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* que no muestran respuesta a la terapéutica convencional, se ha utilizado amoxicilina con ácido clavulánico (500 mg/125 mg) cada 8 a 12 h, durante tres a seis meses.

De uso reciente son las carbapenemas, como el imipenem y meropenem, derivados de la tienamicina; son productos naturales de *Streptomyces cattleya* con amplia acción antimicrobiana y refractarios a hidrólisis por las betalactamasas; se debe hospitalizar al paciente para su administración por catéter en dosis de 500 mg tres veces al día; se utilizan solos o combinados con amikacina por ciclos de 21 días, en micetomas multiresistentes o con afección visceral. El meropenem también tiene una presentación oral.

Después de proporcionar cualesquiera de las combinaciones, debe continuarse el tratamiento con DDS; en casos avanzados, se recomienda de por vida para evitar las recurrencias; conviene practicar biometría hemática periódica, porque este medicamento puede causar metahemoglobinemia y anemia hemolítica.

Los antimicrobianos de la familia de las oxazolidinonas, como el linezolid, tienen la ventaja de poseer amplio espectro y no presentar resistencia cruzada con otras familias de antibióticos. Más recientemente se han probado parches y emulgel de kanamicina como adyuvantes en el tratamiento de actinomicetomas por *A. madurae* en series pequeñas de pacientes.

En general, los índices de curación de los micetomas actinomicéticos varían de 60 a 90%.

En micetoma por *N. brasiliensis* se ensaya con resultados alentadores un fármaco conocido como ACH-702, de la familia de las isotiazoloquinolonas.

En **eumicetomas** se utiliza ketoconazol, 400 a 800 mg/día durante 12 a 18 meses (*M. mycetomatis* tiene buena respuesta en 50% de los casos); itraconazol, 200 a 400 mg/día con buena respuesta clínica e índices bajos de recurrencia, o griseofulvina, 500 mg a 1 g/día durante más de seis meses con resultados variables. Se ha utilizado griseofulvina, 1.5 g al día, combinada con penicilina procaínica en dosis de 600 000 a 800 000 UI. En *S. apiospermum* (*P. boydii*), se puede utilizar miconazol por vía intravenosa o yoduro de pota-

sio. En micetomas por *S. apiospermum* y en *M. mycetomatis* recientemente se han utilizado voriconazol, 400 a 800 mg/día, y posaconazol, 800 mg/día, durante periodos prolongados; pero la experiencia aún es escasa.

Es posible usar todas las presentaciones de anfotericina B, valorando el riesgo-beneficio, dada su toxicidad; hay pocos informes con el uso de fluconazol y de nuevos derivados como posaconazol.

En pacientes con alteraciones inmunitarias y receptores de trasplantes se ha observado que los eumicetomas son muy resistentes al tratamiento, por lo que se recomienda la intervención quirúrgica temprana y enérgica, combinada con itraconazol como fármaco de primera elección, o pueden usarse anfotericina B o fluconazol como alternativas.

Los criterios que pueden ayudar para discontinuar el tratamiento una vez que hay curación de las lesiones son: disminución del aumento de volumen, y cierre de las fístulas; resultados negativos en tres cultivos consecutivos, con un intervalo de un mes entre cada uno; remodelación ósea y datos de nueva osteogénesis corroborada por estudios de imagen; ausencia de ecos y cavidades en estudios ecográficos, y ausencia de granos al realizar aspiración con aguja fina (si es que ya no hay fístulas).

Muchas veces se requieren tratamiento ortopédico y rehabilitación. La terapéutica debe adaptarse a cada paciente. En el futuro, podrían probarse las terapéuticas inmunitarias como citocinas y factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos. La quimioterapia intraarterial quizá sea una posible modalidad de tratamiento.

## Pronóstico

Los actinomicetomas, en general de corta evolución y sin afección ósea, muestran buena respuesta al tratamiento médico. Sin terapéutica o con resistencia a ésta, el pronóstico es malo para la función, porque la evolución es lenta y progresiva, y el proceso se extiende en la superficie y la profundidad; la localización podálica es la de peor pronóstico, por ser la parte más expuesta a movimientos y traumatismos, lo cual facilita la diseminación hacia ganglios inguinales. En la localización en el dorso y la nuca, hay riesgo de diseminación hacia la columna vertebral (figura 12-6), y en tórax, hacia pulmón (figura 12-10). En el abdomen es más benigno, pues el parásito no penetra la fascia muscular; empero, en la localización inguinal puede haber invasión de la cavidad abdominal (figura 12-7).

Hay minusvalidez si no se corrige la pérdida de la función, o después de la amputación. En pacientes graves las complicaciones, el deterioro del estado general y el detrimento social ponen en peligro la vida; ciertos casos extremos son mortales.

## Prevención

Consiste en mejorar las condiciones de vida, y el uso de calzado cerrado en el medio rural.

## Bibliografía

- ♦ Adam S, Geyer MD, Lindy P, Fox MD, Sameera Husain MD, Phyllis Della-Latta PhD, Marc E. Grossman MD FACP. *Acremonium Mycetoma in a Heart transplant recipient*. J Am Acad Dermatol 2006;55(6):1095-1100.
- ♦ Ahmed A. *Management of mycetoma: major challenge in tropical mycoses with limited international recognition*. Curr Opin Infect Dis 2007;20(2):146-151.
- ♦ Ameen M, Arenas R, Vasquez del Mercado E, Fernandez R, Torres E, Zacarias R. *Efficacy of imipenem therapy for Nocardia actinomycetomas refractory to sulfonamides*. J Am Acad Dermatol 2010;62:239-246.
- ♦ Ameen M, Arenas R. *Developments in the management of mycetomas*. Clin Exper Dermatol 2008;34:1-7.
- ♦ Ameen M, Arenas R. *Emerging therapeutic regimes for the management of mycetomas*. Expert Opin Pharmacother 2008;9(12):2077-2085.
- ♦ Arenas R, Ameen M. *Giant grains of Nocardia actinomycetoma*. Lancet Inf Dis 2010;10:66.
- ♦ Arenas R, Navarrete G, Ibarra G, Ortiz G. *Micetomas en niños. Estudio de 5 casos*. Dermatol Rev Mex 1990;34(3):205-208.
- ♦ Arenas R. (Coordinador). *Micetomas*. Monogr Dermatol 2006;19(1):17.
- ♦ Barbara A, Brown-Elliott June, M. Brown, et al. *Clinical and Laboratory features of the Nocardia spp. Based on current molecular taxonomy*. Clin Microbiol Rev 2006;19:259-282.
- ♦ Boiron P, Locci R, Goodfellow M et al. *Nocardia, nocardiosis and mycetoma*. Med Mycol 1998;36(Suppl 1):26-37.
- ♦ Bonifaz A, De Hoog S, McGinnis MR et al. *Eumycetoma caused by Cladophialophora bantiana successfully treated with itraconazole*. Med Mycol 2008;24:1-4.
- ♦ Bonifaz A, González-Silva A, Albrandt-Salmerón A, Padilla M del C, Saúl A, Ponce RM. *Utility of helical computed tomography to evaluate the invasion of actinomycetoma; a report of 21 cases*. Br J Dermatol 2008;158(4):698-704.
- ♦ Bonifaz A, Ibarra G, Saúl A et al. *Actinomycetoma en niños y adolescentes*. Monogr Dermatol 2006;19(1):17-23.
- ♦ Bonifaz A, Ibarra G, Saúl A et al. *Mycetoma in children: Experience with 15 cases*. Pediatr Infect Dis J 2007;26:50-52.
- ♦ Bueno D, Arenas R, Navarrete G. *Minimicetomas por N. brasiliensis. Estudio histológico de 13 casos*. Med Cut ILA 1987;15:277-279.
- ♦ Buot G, Lavalle P, Mariat F, Súčhil P. *Etude épidémiologique des mycetomes au Mexique a propos de 502 cas*. Bull Soc Path Exot 1987;80(3):329-339.
- ♦ Castro-Matteotti B. *Immune response to Nocardia brasiliensis extracellular antigens in patients with mycetoma*. Mycopathologia 2008;165(3):127-134.
- ♦ Chacon-Moreno BE, Welsh O, Cavazos-Rocha N, de la Luz Salazar-Cavazos M, Garza-Lozano HG, Said-Fernandez S, Ocampo-Candiani J, Vera-Cabrera L. *Efficacy of ciprofloxacin and moxifloxacin against Nocardia brasiliensis in vitro and in an experimental model of actinomycetoma in BALB/c mice*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(1):295-297.
- ♦ Chávez G, Arenas R, Pérez-Polito A et al. *Micetomas eumicéticos por Madurella mycetomatis. Informe de seis casos*. Rev Iberoam Micol 1998;15:90-93.
- ♦ Dávila del Real MR, Arenas R, Asz-Sigall D et al. *Epidemiología de los micetomas por Actinomadura madurae en el Estado de Guanajuato, México*. Monogr Dermatol 2006;19:24.
- ♦ Fahal A. H. *Mycetoma*, Clinicopathological Monograph. 1ª Ed. Sudán. Khartoum University Press 2006:20-23, 81-82.
- ♦ Fahal AH, El Hag IA, Gadir AF et al. *Blood supply and vasculature of mycetoma*. J Med Vet Mycol 1997;35(2):101-106.
- ♦ Fahal AH. *Evidence based Guidelines for the Management of mycetoma patients*. Karthoom Mycetoma Research Center. 2002: 9:120.
- ♦ Fahal AH, Sheik HE, Homeida MM, Arabi YE, Mahgoub ES. *Ultrasonographic imaging of mycetoma*. Br J Surg 1997;84(8):1120-1122.
- ♦ Fuentes A, Arenas R, Reyes M, Fernández RF, Zacarias R. *Actinomycetoma por Nocardia sp. Informe de cinco casos tratados con imipenem solo o combinado con amikacina*. Gac Méd Méx 2006;142(3):247-252.
- ♦ Gabhane SK. *Cytodiagnosis of eumycotic mycetoma: A case report*. Acta Cytol 2008;52(3):354-356.
- ♦ Geyer A, Fox L, Husain S, Della-Latta P, Grossman M. *Acremonium mycetoma in a heart transplant recipient*. J Am Acad Dermatol 2006;55:1095-1100.
- ♦ Goodfellow M. *Nocardia and related Genera*. En: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 8th ed. London. Arnold 1998;2:463-489.
- ♦ Hay RJ. *Eumycetomas*. In: Merz WG, Hay RJ (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Medical Micology. 10th ed. London. Arnold 2005:385-95.
- ♦ Hemashettar B, Siddaramappa B, Munjunathaswamy B, Panji A, Pattan J, Andrade T, Padhye A, Mostert L, Summerbell C. *Phaeoacremonium kradjenii, a cause of white grain mycetoma*. J Clin Microbiol 2006;44(12):4619-4622.
- ♦ Isa-Isa R, Nanita de Estevez F, Arenas R, Ovalles P, Tatis M. *Mycetoma caused by dermatophytes. A case due to Microsporum canis*. J Med Mycol 2003;13:151-153.
- ♦ Khan FA. *Multiple subcutaneous mycetomas caused by Pseudallescheria boydii: response to therapy with oral potassium iodide solution*. J Infect 2010;60(2):178-181.
- ♦ López-Cervantes M. *Development and characterization of a transdermal patch and an emulgel containing kanamycin intended to be used in the treatment of mycetoma caused by Actinomadura madurae*. Drug Dev Ind Pharm 2009;35(12):1511-1521.
- ♦ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, y Grupo de Estudio del Micetoma en México. *Datos epidemiológicos del micetoma en México*. Monogr Dermatol 2006;19(1):5-12.
- ♦ Mahgoub ES. *Mycetoma*. En: Jacobs PH, Nall L (eds). Antifungal drug therapy. New York, Basel. Marcel-Dekker 1990:61-70.
- ♦ Méndez-Tovar LJ, De Bièvre, López-Martínez R. *Effets des hormones sexuelles humaines sur le développement in vitro des agents d'eumycétomes*. J Mycol Med 1991;118:141-143.
- ♦ Méndez-Tovar LJ, Mondragón-González R, Vega-López F et al. *Cytokine production and lymphocyte proliferation in Nocardia brasiliensis actinomycetoma patients*. Mycopathologia 2004;158:407-414.
- ♦ Molina de Soschin D, Arenas R. *Micetomas en el Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"*.

- lez". Estudio epidemiológico 1977-2002. *Monogr Dermatol* 2006;19(1):13-16.
- ◆ Palma-Ramos A, Castrillón-Rivera L, Padilla-Desgarenes MC. *Avances en el estudio de la relación huésped-parásito en infecciones por Actinomadura*. *Monogr Dermatol* 2006;19:35-42.
  - ◆ Poncio-Mendes R, Negroni R, Bonifaz A, Pappagianis D. *New aspects of some endemic mycoses*. *Medical Mycology* 2000;38(Suppl 1):237-241.
  - ◆ Quintana ET, Wierzbicka K, Mackiewicz P, Osman A, Fahal AH, Hamid ME, Zakrzewska-Czerwinska J, Maldonado LA, Goodfellow M. *Streptomyces sudanensis sp. nov.*, a new pathogen isolated from patients with actinomycetoma. *Antonie van Leeuwenhoek* 2008;93(3):305-313.
  - ◆ Sáez MM, Saeb M, Vega ME, Arenas R. *Vasculitis leucitoclástica en micetomas por Nocardia sp.* Reporte preliminar. *Dermatol Rev Mex* 1998;42(4):147-151.
  - ◆ Salinas-Carmona MC. *Anticuerpos anti-Nocardia brasiliensis en pacientes con actinomicetoma y su utilidad clínica*. *Gac Méd Méx* 2001;137(1):1-8.
  - ◆ Sarris I, Berendt AR, Athanasous N, Ostlere SJ. *MRI of mycetoma of the foot: two cases demonstrating the dot-in-circle sign*. *Skeletal Radiol* 2003(32):179-183.
  - ◆ Serrano JA, Mejía MA, García E *et al.* *Streptomyces somaliensis as an etiologic agent of actinomycetoma in Lara State, Venezuela*. An epidemiological, clinical, microbiological, molecular and histological study of five cases. *J Mycol Med* 1998;8:97-104.
  - ◆ Serrano JA, Sandoval AH, Beaman BL. *Actinomicetoma*. México 2007.
  - ◆ Soto-Mendoza N, Bonifaz A. *Head actinomycetoma with double aetiology, caused by Nocardia brasiliensis and N. asteroides*. *Br Dermatol* 2000;143:192-194.
  - ◆ Turiansky GW, Benson PM, Sperling LC *et al.* *Phialophora verrucosa: A new cause of mycetoma*. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(2 Pt 2):311-315.
  - ◆ Valle LE, Negroni R, Grabes SA *et al.* *Micetoma frontal por M. canis*. *Rev Arg Dermatol* 2000;81:34-37.
  - ◆ Van de Sande W. *Polymorphisms in genes involved in innate immunity predispose toward mycetoma susceptibility*. *J Immunol* 2007;179(5):3065-3074.
  - ◆ Vera-Cabrera L, Campos-Rivera P, Escalante-Fuentes W, Pucci M, Ocampo-Candiani J, Welsh O. *In Vitro Activity of ACH-702, a New Isothiazoloquinolone, against Nocardia brasiliensis Compared with Econazole and the Carbapenems Imipenem and Meropenem Alone or in Combination with Clavulanic Acid*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(5):2191-2913.
  - ◆ Welsh O, Salinas MC, Rodríguez MA. *Treatment of eumycetoma and actinomycetoma*. *Curr Top Med Mycol* 1995;6:47-71.
  - ◆ Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC. *Conceptos Actuales en la Fisiopatogenia y Tratamiento de los Actinomicetomas*. *Monogr Dermatol (Madrid)* 2006;19:44-47.
  - ◆ Yan J. *Phenotypic and molecular characterization of Madurella pseudomycetomatis sp. nov.*, a novel opportunistic fungus possibly causing black-grain mycetoma. *J Clin Microbiol* 2010;48(1):251-257.

En 1898, el estudiante de medicina Benjamin Schenck describió por vez primera la enfermedad y el hongo en el Johns Hopkins Hospital de Baltimore, Maryland; Erwin F. Smith denominó "*Sporotrichia*" al hongo aislado. En 1900, L. Hektoen y C. F. Perkins informaron el segundo caso y llamaron al hongo aislado *Sporothrix schenckii*.

En 1903, Charles Lucien De Beurmann y L. Ramond describieron la enfermedad en Francia y utilizaron yoduro de potasio en el tratamiento por sugerencia de Raymond Jacques Adrien Sabouraud a De Beurmann y Henri Gougerot. En 1905, se asignó el nombre de *Sporotrichum beurmanni* al hongo aislado y se le consideró diferente del que aisló Schenck, pero en 1910 Matruchot lo redescubrió como *Sporotrichum schenckii*.

En 1907, Adolfo Lutz y Adolfo Splendore, en Brasil, comunicaron el primer caso en animales en una rata, y caracterizaron el cuerpo asteroide. En 1912, De Beurmann y Gougerot publicaron la obra clásica del tema, *Les sporotrichoses*, donde compilaron cerca de 200 casos (figura 1-8). En 1921, D. J. Davis consideró idénticas a las esporotricosis americana y francesa.

En 1947, F. W. Simson informó una epidemia de alrededor de 3 000 casos en minas de oro de Sudáfrica. En 1963, J. W. Carmichael determinó que el nombre correcto era *Sporothrix schenckii* ajustándose a la prioridad de nomenclatura, utilizando la primera denominación.

En México, en 1913, Gayón comunicó en la Academia Nacional de Medicina el primer caso, y lo publicó en la Gaceta Médica de México en 1914. En 1947, Antonio González Ochoa y E. Soto Figueroa dieron a conocer el método de obtención de los polisacáridos de *Sporothrix* en fase micelial usándolos como antígeno para la intradermorreacción (figura 1-11). En 1955, Pedro Lavalle presentó su intento de clasificación, y en 1983, él y François Mariat publicaron una excelente revisión basada principalmente en 240 casos estudiados en 22 años en el Centro Dermatológico Pascua (figura 1-21). En 1997, Jorge Mayorga, José Barba-Rubio, y colaboradores publicaron los datos de 822 casos estudiados en Jalisco en 37 años. En 2006, Rita Marimon, J. Gené, J. Cano y J. Guarro describieron *S. brasiliensis*, *S. globosa* y *S. mexicana*, y en 2010, Manuel Marques Evangelista de Oliveira, Rodrigo de Almeida-Paes, Mauro de Medeiros Muniz y colaboradores comunicaron *S. globosa* en Brasil.

## Definición

Micosis subcutánea que afecta preferentemente la cara y las extremidades; se caracteriza por nódulos o gomas que dan

lugar a lesiones fijas verrugosas o linfangíticas, de evolución subaguda o crónica; rara vez es extracutánea o sistémica, y entonces afecta los pulmones, huesos o articulaciones. Es producida por el complejo dimórfico *Sporothrix* spp., en especial *S. brasiliensis*, *S. schenckii sensu stricto* y *S. globosa*. En inmunodeficientes, el hongo se comporta como oportunista.

## Datos epidemiológicos

Es una enfermedad cosmopolita, excepto en los polos (figura 13-1). El foco original fue en Rochester, Minnesota; se observa en Florida, Centroamérica, Colombia, Venezuela, Ecuador, sigue la cordillera de los Andes de Perú hasta Bolivia, sur de Brasil y Uruguay. A principios del siglo fue muy frecuente en Francia, hoy es excepcional en Europa. Predomina en África del Sur, Japón y América en la zona intertropical. El mayor número de casos se ha descrito en Norteamérica.

En México es la micosis subcutánea más frecuente, y se ha encontrado en el sur del Distrito Federal, Puebla, Guanajuato, Jalisco, Hidalgo, Veracruz, Michoacán, Oaxaca, San Luis Potosí y Estado de México.

En general se observan casos aislados, pero se han comunicado epidemias familiares y en empacadores de cerá-



Figura 13-1. Distribución geográfica de la esporotricosis.



**Figura 13-2.** Esporotricosis en gatos.

mica que utilizan paja. En el lago de Ayarza, en Guatemala, se comunicó un brote en 53 varones pescadores de tilapia. De 1941 a 1944, se presentaron 3 300 casos en las minas del Transvaal en Sudáfrica.

En EUA se conoció 200 casos hasta 1932; la epidemia más grande se informó en 1988; afectó a 84 personas en 15 estados, y la fuente de infección fue el musgo esfagno (*Sphagnum moss*), que se usa en horticultura y crece en Wisconsin.

La modalidad linfangítica se observa en 65 a 82%, la fija en 10 a 30%, y la sistémica en 2 a 5%. La frecuencia según el sexo no está muy clara; en algunas estadísticas se encuentra en ambos sexos por igual, en otras predomina en varones (3:1), y a últimas fechas en México 62% de los casos se ha observado en mujeres. Se presenta a cualquier edad; es preponderante en niños y jóvenes de 16 a 30 años; en México 28% de los casos ocurre en mayores de 50 años de edad y, al igual que en Japón, 10 a 34% de los casos ocurre en niños, y predomina en la cara. El caso más temprano fue informado en Guadalajara en un niño de dos días de edad mordido por una rata, mientras que el paciente más añoso fue un anciano de 117 años. En la literatura pediátrica se comunicó una forma fija facial en un recién nacido de tres semanas de edad.

Afecta a todos los grupos étnicos por igual. Se presenta en campesinos (44%), jardineros, floristas, carpinteros y amas de casa (30%); puede adquirirse de modo accidental en el laboratorio. Se considera enfermedad ocupacional; predomina en estratos socioeconómicos bajos probablemente por la fuente de adquisición. Se consideran factores predisponentes la desnutrición y el alcoholismo. Es un problema emergente en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El hongo se ha aislado muchas veces del suelo; en Uruguay se ha obtenido a partir de madrigueras de armadillos, y se ha detectado también en gatos, camellos, caballos, zorros, asnos, mulas, ratas, perros, delfines, chimpancés, pollos y jabalíes, entre otros. En caballos, son frecuentes las modalidades fija y linfangítica, y en perros y gatos, las formas diseminadas (figura 13-2). En Brasil, se ha registrado en 759 seres humanos, 83% de los cuales ha tenido contacto con

gatos, y la enfermedad se ha diagnosticado en 1 503 gatos. Se ha notado aumento de la frecuencia en estaciones lluviosas y calientes o frías y secas; tal parece que crece mejor a más de 15 °C y en humedad de 90%.

*S. globosa* se ha informado en Reino Unido, España, Italia, China, Japón, EUA, India, México, Centroamérica y Sudamérica.

## Etiopatogenia

El agente causal son las cepas del complejo *Sporothrix schenckii* (Hektoen y Perkins, 1900; Nicot y Mariat), cuya variedad *schenckii* (Suzuki, Kawasaki, Ishizaki, 1988) tiene como secuencias características 18S rRNA. La pared está compuesta de  $\beta$ -glucanos y glucopéptidos (péptido-ramnomananos) que son las fracciones antigénicas. El análisis químico de estos glucopéptidos muestra que están constituidos por 14.2% de proteínas y 84.6% de carbohidratos. Los principales azúcares identificados en la molécula son ramnosa y manosa.

Dadas las variabilidades genotípica y fenotípica, por técnicas moleculares se ha identificado el complejo *S. schenckii* que comprende cinco clados (I a V): *S. brasiliensis* (Marimon, Gené, Cano y Guarro), *S. schenckii sensu stricto*, *S. globosa* (Marimon, Gené, Cano y Guarro), *S. mexicana* (Marimon, Gené, Cano y Guarro), y *S. albicans*. En los clados I a III están los aislados de muestras clínicas: en el I, de Brasil; en el II, de América, con dos subclados (IIa [*S. schenckii*, *Dolichoascus schenckii*] y IIb) de Estados Unidos y Sudamérica; el III, de China, India, Italia, España, EUA y *S. tropicale* de Inglaterra; el IV de México, y el V de Alemania e Inglaterra (figura 4-1). Estas cepas, además de su diferencia molecular, difieren en cuanto a su distribución geográfica, la temperatura a la cual crecen y los medios de cultivo en los que se desarrollan, y pueden estar relacionadas con las diferentes formas clínicas, y con la respuesta al tratamiento.

*S. globosa* parece tener una menor virulencia porque no crece a 37 °C; además asimila sacarosa y es rafinosa-negativa. La patogenidad también se ha relacionado con la presencia de conidios pigmentados, pues experimentalmente las cepas albinas suscitan poca reacción inflamatoria, y las pigmentadas generan reacción granulomatosa. Otro factor de virulencia es la asimilación de carbohidratos.

*Sporothrix*, como otros hongos, usa señales de transducción para adaptarse a cambios ambientales; así, la fosfolipasa citosólica A2 (una proteína G alfa) parece afectar su dimorfismo y ser necesaria para la conversión hacia la fase patógena del hongo. También se ha sugerido que los receptores tipo toll (*toll-like 4*)(TLR4) tienen importancia en la función de los macrófagos, implicada en esta infección fúngica.

*S. schenckii* var. *luriei* (Ajello, Kaplan, 1969; Staib, Blisse, 1974), se ha informado en cuatro casos y se ha aislado una sola vez en África; *in vivo* produce levaduras grandes y a menudo tabicadas (celulas muriformes), no asimila creatina ni creatinina, y se confunde con cromoblastomicosis. Esta especie y *S. inflata* no están incluidas en el árbol filogenético porque sus secuencias son más cortas.



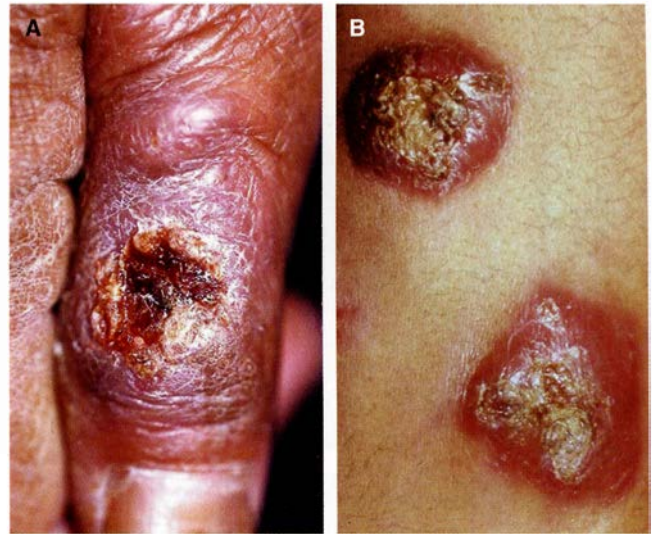


**Figura 13-3.** Esporotricosis linfagítica de miembros, chancro distal.

No se conoce con certeza su estado teleomórfico; por similitudes en la morfología de los conidios, se ha relacionado filogenéticamente con *Ophiostoma (Ceratocystis) stenoceras*, un ascomiceto saprofito de vegetales que genera peritecios, conidios y compuestos poliósidos similares en la pared, pero por estudios de ácido desoxirribonucleico (DNA) no parecen ser holomorfos (*S. lignivora*). Hay especies no patógenas para seres humanos, como *S. stylites*, *S. pallida* (sinónimos *S. albicans* y *S. nivea*) y *S. humicola*. *S. cyanescens* se ha transferido a *Cerinosterus cyanescens* (de Hoog y de Vries, RT Moore), y se considera una especie parecida desde el punto de vista morfológico a *Sporothrix*.

El hongo casi nunca penetra por inhalación (aunque aparentemente ésta puede ser una puerta de entrada para infecciones subclínicas que posteriormente estimulan la inmunidad celular), y deja inmunidad a la infección, pero se adquiere principalmente por inoculación traumática cutánea; vive como saprofito micelial en el suelo, materia orgánica, vegetales y otros sustratos, y en ocasiones en carne; estos materiales constituyen un reservorio y vector infeccioso. Los traumatismos pueden deberse a plantas secas o verdes, picaduras de insectos, mordedura de roedores, caza manual de armadillos, traumatismos con instrumentos metálicos, o accidentalmente en el laboratorio. Causa una infección zoonótica en gatos domésticos (*Felis catus*) (figura 13-2). Los estudios moleculares en estas epidemias zoonóticas sugieren una fuente común para seres humanos y animales, y que los gatos son un vehículo de diseminación. También se ha descrito transmisión a partir de un gato en India y México. Esta transmisión de animales a seres humanos señala que la enfermedad también puede ser contagiosa.

Por la distribución universal de *Sporothrix*, se cree que la resistencia a la enfermedad es alta y se necesita exposición repetida que puede ser favorecida por el alcoholismo y la desnutrición. En individuos con seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se observan frecuentemente las formas diseminadas y osteoarticulares, o de sistema nervioso central (SNC), que muchas veces son mortales.



**Figura 13-4.** Esporotricosis linfagítica. **A)** Chancro distal. **B)** Gomas linfagíticas.

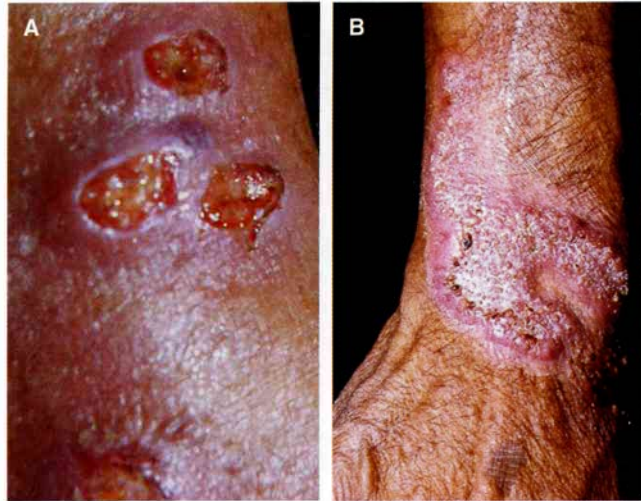
Se cree que la exposición a grandes números de conidios favorece la infección, y que la exposición a pequeñas cantidades de esporas en áreas endémicas confiere inmunidad, lo cual está determinado por la hipersensibilidad a la esporotricina, que en unas áreas endémicas es de 84.5%, y en otras, de 66%.

La patogenia en las diferentes formas clínicas es como sigue:

- En la esporotricosis primaria cutánea en un paciente con inmunidad celular normal, el hongo penetra por pequeñas heridas o excoriaciones. La primera lesión es un chancro de inoculación o puede haber chancros múltiples, confluentes o dispersos; cinco días a dos semanas después aparecen lesiones que siguen el trayecto de los vasos linfáticos y que persisten meses o curan solas (figuras 13-3 a 13-5). Si la lesión inicial se extiende por



**Figura 13-5.** Esporotricosis linfagítica facial infantil, chancro en la base de la pirámide nasal.



**Figura 13-6.** Esporotricosis. **A)** Micetomatoide. **B)** Verrugosa.

contigüidad, origina placas verrugosas crónicas de progresión lenta (figura 13-6).

- En la esporotricosis primaria pulmonar, el hongo penetra por las vías respiratorias y origina neumopatía primaria autolimitada y asintomática que suele generar hipersensibilidad específica o puede causar neumopatía limitada o progresiva con posible diseminación hematológica, sobre todo en diabéticos, desnutridos y personas con deterioro inmunitario.
- La reinfección se presenta en sujetos ya sensibilizados al hongo, sin enfermedad previa; se manifiesta por formas fijas de corta duración o por lesiones sin tendencia a la curación (figuras 13-6 y 13-7).
- En la esporotricosis experimental hay fagocitosis deficiente.



**Figura 13-7.** Esporotricosis fija, placa única.

## Clasificación

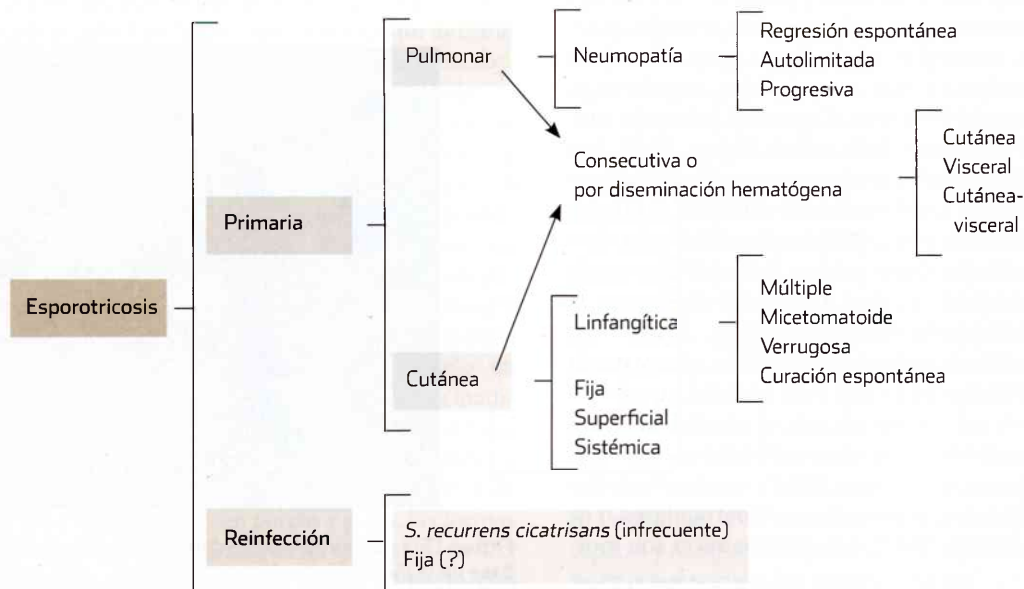
La enfermedad tiene muchas presentaciones clínicas y depende del sitio de inoculación y de la respuesta del huésped (cuadro 13-1). De manera sencilla se clasifica en: fija, linfangítica y sistémica.

## Cuadro clínico

El periodo de incubación luego de la inoculación varía de unos días a tres meses. La afección ganglionar es excepcional, y es más bien bacteriana.

La forma fija se observa en alrededor de 20 a 30% de los afectados; en Japón, aparece en 40 a 60%; predomina en mujeres.

• **Cuadro 13-1.** Clasificación de la esporotricosis





**Figura 13-8.** Esporotricosis facial con diseminación superficial.

res y niños sensibilizados (figura 13-7). Se localiza en el sitio de inoculación, aparece sobre todo en cara, cuello y tronco; se caracteriza por una placa infiltrada eritematosa, de forma semilunar, verrugosa o ulcerada, que es indolora. Quizá ocurra resistencia al tratamiento o cure de manera espontánea. Una variedad es la forma superficial o dermoepidérmica que origina pequeñas lesiones satélite (figura 13-8).

La modalidad linfagítica es la más frecuente. El chancro de inoculación es un nódulo indoloro de color rojo-púrpura que sufre necrosis central y puede ulcerarse; dura semanas o meses y persiste o cicatriza al tiempo que aparecen lesiones nodulares o gomas eritematosas que siguen el trayecto de los vasos linfáticos, permanecen cerrados o igualmente pueden ulcerarse y dejar salir exudado purulento (figuras 13-3 a 13-5). Cualquier forma clínica puede curar sola o persistir meses o años e incluso ser el punto de partida de lesiones diseminadas. Afecta las extremidades superiores en 45 a 53%, cara en 14 a 21% y las extremidades inferiores en 18 a 23%; la localización en tronco es muy poco frecuente.

Los chancros múltiples dan las formas micetomatoides, y por contigüidad se producen formas crónicas verrugosas, sobre todo en el pie (figura 13-6).

La presentación mucocutánea se describió a principios del siglo XX y hoy en día es excepcional; puede afectar la boca, la faringe, las cuerdas vocales y la nariz, incluso los senos etmoidales. Las lesiones son granulomatosas, vegetantes o ulceradas y dolorosas. Tal vez sea una variedad de las formas diseminadas (figura 13-9).

Las modalidades extracutáneas son raras; afectan principalmente los huesos metatarsianos y metacarpianos, y las articulaciones de la rodilla, interfalángicas y de los codos; puede haber periostitis, osteólisis y tenosinovitis (figura 13-17). Si hay artritis, que casi siempre es monoarticular, aparecen dolor, inflamación y limitación de los movimientos; puede observarse derrame articular. La forma pulmonar



**Figura 13-9.** Esporotricosis diseminada. **A)** Lesiones bilaterales. **B)** Linfagítica diseminada, chancro medioesternal.

se caracteriza por tos productiva, con o sin hemoptisis; fiebre, y pérdida de peso. También puede haber modalidades que afecten las conjuntivas, el humor acuoso y el área lagrimal, así como formas sinusales.

Hay dos presentaciones de esporotricosis diseminada: una cutánea y otra sistémica. La primera afecta varias regiones del tegumento, pero no hay alteración sistémica, y la respuesta al tratamiento convencional es adecuada (figura 13-10). La esporotricosis sistémica diseminada se considera una infección oportunista grave; afecta órganos internos y puede haber fungemia; ocurre en pacientes con inmunodeficiencia, en especial con sarcoidosis, mieloma, linfoma, sida, y en aquellos que reciben tratamiento con cortisona, así como en diabéticos y alcohólicos; se acompaña de fiebre, dolor, mal estado general y reducción de peso. Se ha observado afección del SNC, aparato genitourinario, tubo digestivo, hígado, bazo, páncreas, miocardio, senos paranasales, riñones, testículos y tiroides. En inmunodeficientes puede ser mortal. En pacientes con sida se han descrito lesiones diseminadas, incluso en el SNC en el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune cuando los pacientes toman la terapia



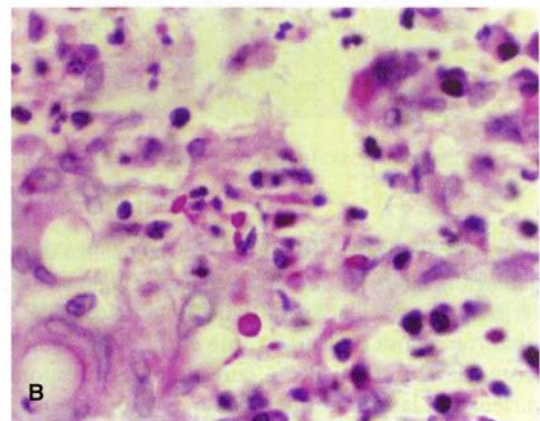
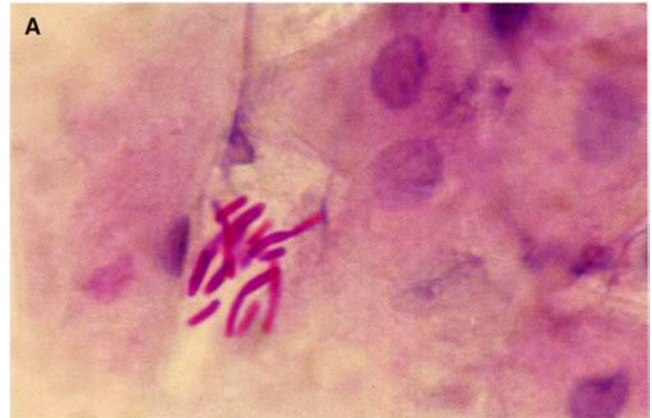
**Figura 13-10.** Esporotricosis cutánea diseminada.

antirretroviral muy activa (HAART, del inglés *Highly Active AntiRetroviral Treatment*) y mejoran sus recuentos de linfocitos CD4.

La esporotricosis *recurrens cicatrisans* origina lesiones furunculoides con tendencia a la curación.

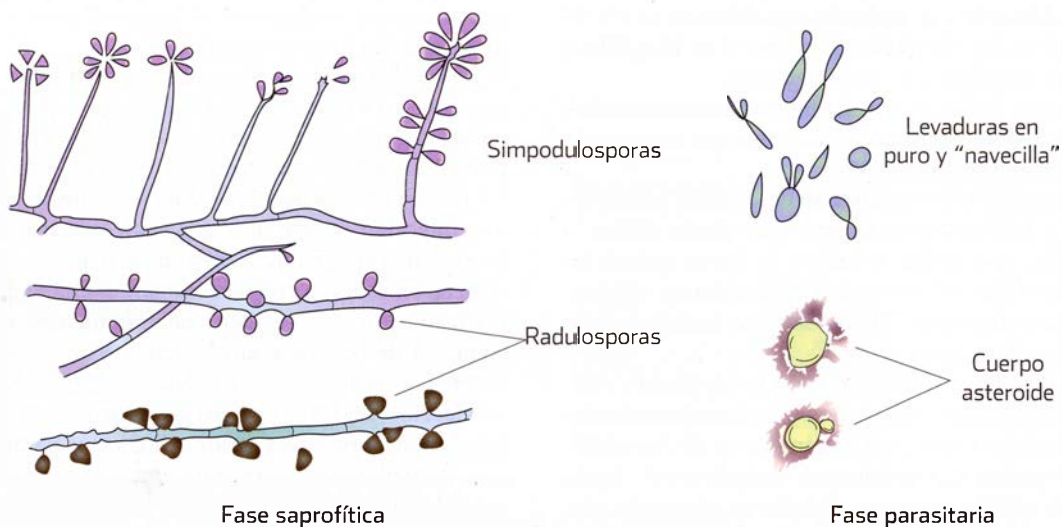
## Estudio micológico

El examen directo es poco práctico; por lo general resulta negativo; se pueden encontrar levaduras o cuerpos asteroideos que se observan mejor en solución salina con una gota de formol al 10%; queda de manifiesto la levadura rodeada por las inmunoglobulinas del huésped (figura 13-11). Es más

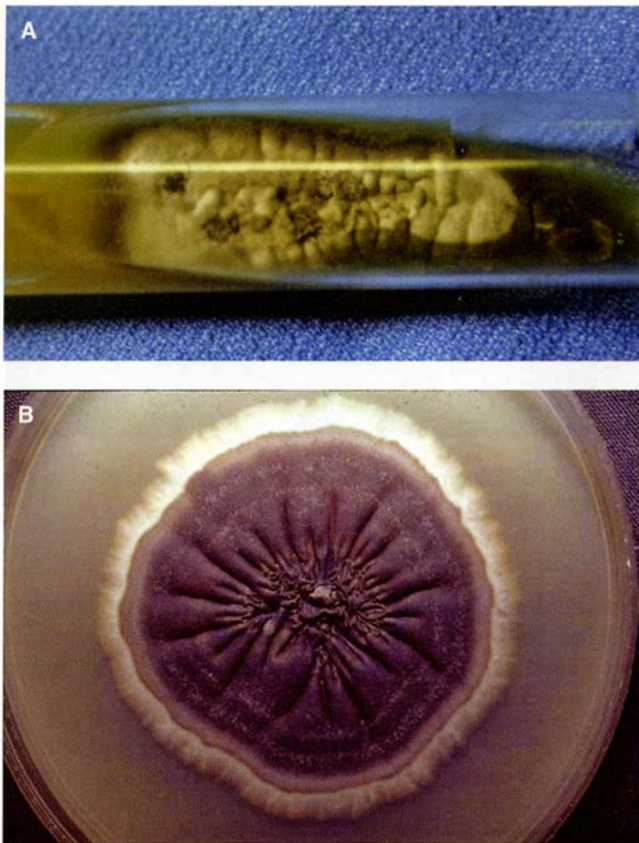


**Figura 13-12.** Levaduras de *Sporothrix*. **A)** Frotis con tinción de PAS. **B)** Biopsia con tinción de PAS.

conveniente elaborar un frotis y teñirlo con PAS (ácido peryódico de Schiff) y Grocott; en algunos lugares, estas pruebas resultan positivas hasta en 50 a 70% (figura 13-12). También pueden ser útiles los anticuerpos fluorescentes.



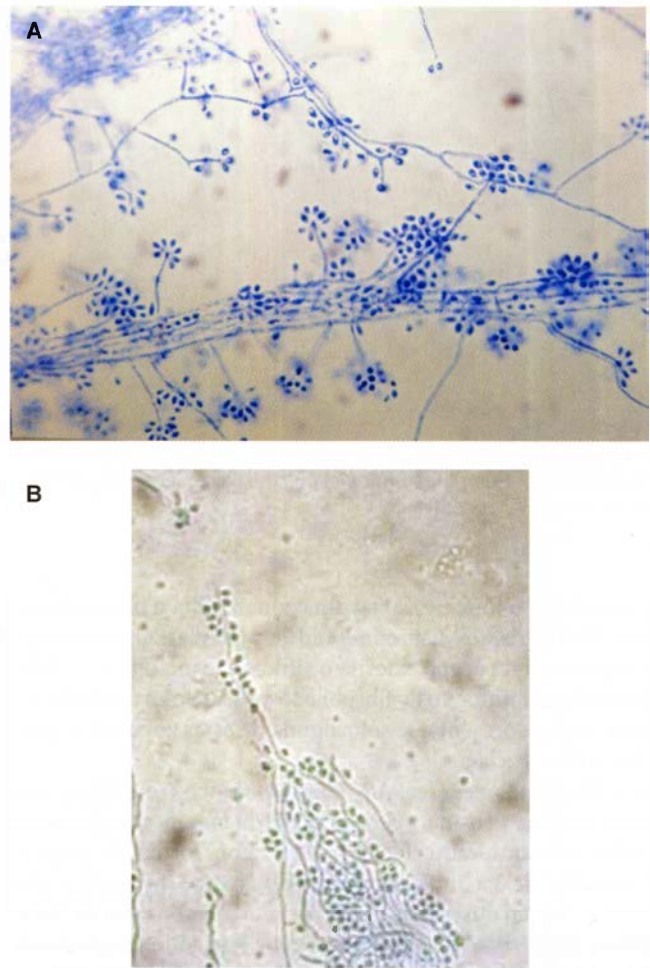
**Figura 13-11.** Representación esquemática de las fases saprofitica y parasitaria de *Sporothrix schenckii*.



**Figura 13-13.** *S. schenckii*, aspectos de la colonia. **A)** Plegada y pigmentada. **B)** Presencia de coremios.

El cultivo es fácil, seguro y definitivo; en el laboratorio crece a temperatura promedio de 26 a 27 °C en 3 a 5 días; se prefiere gelosa de Sabouraud sola o con antibióticos y agar sangre a la temperatura ambiente. Al principio la colonia tiene aspecto de levadura, es cremosa o un poco pigmentada y brillante, después es membranosa; algunas son color beige (beis) y otras tienen pigmentación variable café (marrón) o negra. En la parte central, presenta acúmulos de filamentosos o coremios (figuras 13-13 y 13-14). A 35 o 37 °C en agar sangre líquido o en agar cerebro-corazón crece en forma de levadura, y adopta el aspecto de colonia bacteriana de color gris o crema.

El examen de las colonias al microscopio muestra hifas delgadas de 1 a 2 micrómetros, tabicadas y ramificadas; la reproducción es por conidios acrógenos o simpodulosporas que se forman a los lados del filamento y dan la imagen típica de “duraznos en floración” (figuras 13-11 y 13-14) o son conidios pleurógenos y nacen en un corto pedículo o esterigma, y se conocen como radulosporas; al desprenderse dejan los pequeños pedículos que en conjunto recuerdan una escofina. Los conidios son hialinos o subhialinos y miden 2 por 3 a 3 por 6 micrómetros; otros son de mayor tamaño, triangulares, pigmentados y de paredes gruesas. *S. schenckii* variedad *luriei* produce peritecios y esclerotes; carece de la capacidad para asimilar creatina y creatinina.



**Figura 13-14.** *S. schenckii*. **A)** Simpodulosporas. **B)** Radulosporas.

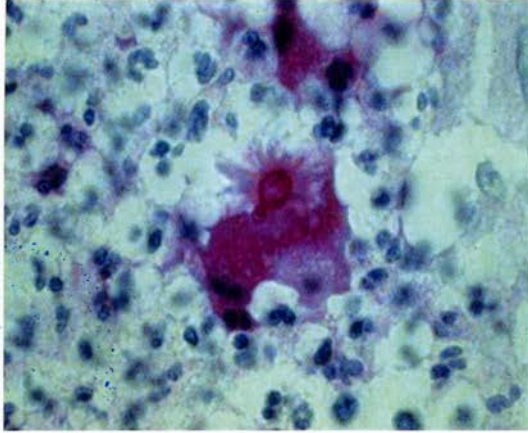
Las colonias obtenidas a 35 a 37 °C son levaduras redondas, ovales o en forma de puro. Su principal característica fisiológica es la exigencia de tiamina.

### Esporotricosis experimental

El agente no es muy patógeno, pero las ratas, los ratones y los conejillos de Indias (cobayos o cricetos) son sensibles a la enfermedad; se inoculan por vía intraperitoneal o intratesticular, y presentan peritonitis u orquitis con gran cantidad de parásitos en forma de levaduras, independientemente de las formas inoculadas. Los modelos en animales sugieren que puede haber resistencia adquirida. Hay activación de células T y secreción extracelular de proteasa.

### Datos histopatológicos

En casos verrugosos crónicos, puede haber hiperplasia pseudoepiteliomatosa con formación de microabscesos o ulceración del epitelio. El granuloma se caracteriza por una zona central o supurativa crónica con polimorfonucleares, a veces verdaderos microabscesos con necrosis, con algunas células



**Figura 13-15.** Cuerpo asteroide esporotricósico, levadura central y radiaciones PAS-positivas.

plasmáticas o linfocitos. Hay una zona media o tuberculoide con linfocitos, células epitelioideas y células gigantes tipo Langhans, y una capa externa o sifiloide formada por células plasmáticas, linfocitos y fibroblastos, con neoformación vascular. Puede presentarse sólo alguna de estas zonas, o se pueden entremezclar.

Con tinciones de PAS, Gram y Grocott e incluso con hematoxilina y eosina, puede ponerse de manifiesto el parásito como células levaduriformes (66%) con forma de puro o “navecilla” de 3 a 5 micrómetros de diámetro (figuras 13-11 y 13-12). Se han observado grandes cantidades de estos elementos en microabscesos en pacientes que han recibido glucocorticoides con anterioridad. Los cuerpos asteroideos son escasos (18%); los característicos (mas no patognomónicos) de esporotricosis están constituidos por una levadura redondeada u oval de 3 a 6 micrómetros, basófila y rodeada de espículas eosinófilas en forma de estrella de alrededor de 10 a 12 micrómetros de diámetro (figura 13-15). La levadura central se tiñe con PAS y las radiaciones son ligeramente PAS-positivas. Este cuerpo parece indicar resistencia (reacción antígeno-anticuerpo) y es la expresión del fenómeno de Splendore-Hoepli. Con metenamina de plata, se tiñe de negro.

## Datos de laboratorio

La intradermoreacción se realiza con 0.10 ml del antígeno conocido como esporotricina, complejo peptidopolisacárido constituido por ramnomananos y que estimula inmunidad celular; la lectura se hace a las 24 a 48 h, y se considera positiva una induración > 5 mm (figura 13-16). Existen tres tipos de esporotricinas:

- **Clásica o metabólica.** Extracto peptidopolisacárido (poliósido) producto del metabolismo del hongo, obtenido a 37 °C de la fase levaduriforme o a 28 °C de la fase micelial. La primera es más sensible y tiene valor epidemiológico; la segunda se utiliza para los mismos fines y para diagnóstico.



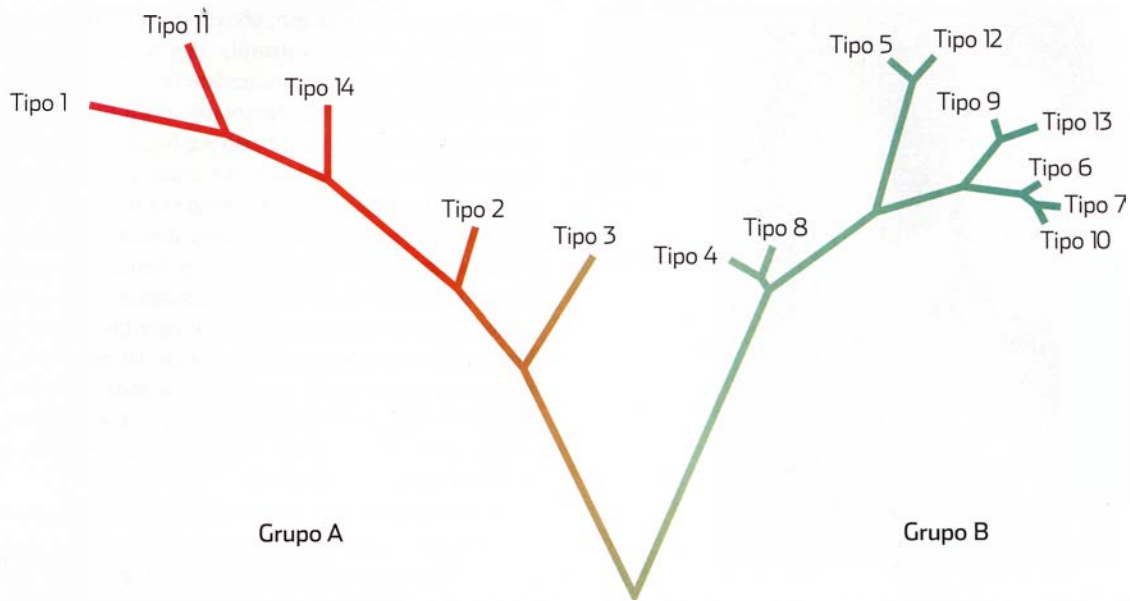
**Figura 13-16.** Esporotricosis en placa fija y respuesta positiva a la esporotricina en el antebrazo contralateral.

- **Celular.** Es una suspensión del hongo en fase de levadura o de conidios, y se usa para fines epidemiológicos.
- **Somática.** Se extrae de las células fúngicas y se emplea en investigación.

En presencia de lesiones clínicas, la esporotricina es diagnóstica en un alto porcentaje de los casos. Las pruebas positivas perduran por años en sujetos que viven en zonas endémicas; un resultado positivo en personas sin anteceden-



**Figura 13-17.** Esporotricosis osteoarticular con osteólisis progresiva (tomografía axial computarizada).



**Figura 13-18.** Árbol filogenético de *S. schenckii*. (Modificada de Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, et al. J Med Vet Micol 1996;34:71-73.)

tes de enfermedad sugiere contacto previo con *Sporothrix*, probablemente por vía pulmonar, por lo que es útil en estudios epidemiológicos. La intradermorreacción con antígeno polisacárido metabólico de la fase micelial tiene más especificidad que la de la fase levaduriforme, pero suele tornarse negativa tiempo después de la curación de la esporotricosis.

Algunos autores consideran que la prueba cutánea es de baja especificidad, ya que las preparaciones de esporotricina tienen variaciones antigénicas que dependen del crecimiento fúngico. Hay reacción cruzada con los antígenos de *Ceratomyces* (*Ophiostoma*) por la presencia de manorramnosa.

En pacientes anérgicos, la intradermorreacción quizá resulte negativa, independientemente del tipo de esporotricina. Las pruebas serológicas no están al alcance de todos, y las disponibles no son satisfactorias por su falta de sensibilidad y especificidad; la de aglutinación de látex tiene sensibilidad y especificidad de 100%; la inmunodifusión de 80%, y la fijación del complemento, de 40%. También se practican pruebas de inmunoelectroforesis e inmunoelectrotransferencia Western (Western blot). La respuesta serológica es diferente en enfermedad cutánea o extracutánea. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se pueden detectar anticuerpos en las modalidades sistémicas.

También se llevan a cabo pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta; las técnicas de anticuerpos fluorescentes son altamente específicas en comparación con las tinciones tradicionales (88 a 100%). Se han descrito también pruebas de inmunohistoquímica; en algunos estudios, la inmunoperoxidasa ha sido más demostrativa que la inmunofluorescencia.

Las alteraciones radiográficas en pulmones, huesos y articulaciones son inespecíficas (figura 13-17); en pulmones,

puede haber afección difusa, adenopatías y nódulos o cavitación, sobre todo de lóbulos superiores.

## Biología molecular

Por la variabilidad genotípica y fenotípica se sugiere que el taxón *S. schenckii* es un complejo de especies. Por análisis del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*) del DNA mitocondrial (mtDNA), se han informado métodos útiles para identificación, clasificación taxonómica, tipificación y estudio epidemiológico de *S. schenckii*. Los aislados se clasificaron en 14 tipos de mtDNA (1 a 14) y con base en patrones de mtDNA (RFLP) con *HaeIII* se integraron en el grupo A o el grupo B. Los tipos 1, 2, 3, 11 y 14 se colocaron en el grupo A, y los tipos 4 a 10, 12 y 13 en el B; los tipos 5, 8, 9 y 13, 6, 7, 10 están muy cercanos unos de otros. Posteriormente se agregaron 10 nuevos tipos (tipos 15 a 24); después se agregaron los tipos 25 a 30, y luego 31 y 32. El tipo 3 se ha dividido en dos subtipos, 3A y 3B. Se ha encontrado una frecuencia alta del tipo 14 en Latinoamérica. Estos resultados sugieren que los aislados en Norteamérica (EUA y México), Sudamérica (Argentina, Brasil, Venezuela) y Costa Rica pertenecen al grupo A, y en Japón, al B (figura 13-18).

El análisis de mtDNA ha permitido colocar a *Ceratocystis* en *Ophiostoma* y considerar a *S. schenckii* var. *lurieii* una especie diferente. En los casos tipificados en México, hay cierta congruencia de tipos y patrón epidemiológico, y se ha descrito un tipo 3D que podría relacionarse con la gravedad y la localización extracutánea, pero con análisis del polimorfismo del DNA amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD, del inglés *random amplified polymorphic DNA*) no



**Figura 13-19.** Epitelioma espinocelular en cicatriz de esporotricosis.

se ha encontrado correlación entre el tipo molecular y las formas clínicas.

En un estudio filogenético reciente basado en el análisis de secuencias de los genes de quitina sintetasa,  $\beta$ -tubulina y calmodulina se han identificado las especies que siguen: *S. brasiliensis*, *S. schenckii sensu stricto*, *S. globosa*, *S. mexicana* y *S. albicans* (clados I a V, respectivamente) (figura 4-1).

Con PCR anidada (*nested PCR*) usando bromuro de etidio se pueden identificar todos los tipos de aislados de diferentes partes del mundo; es un método sensible y específico para el diagnóstico de esporotricosis incluso en condiciones de contaminación.

## Diagnóstico diferencial

Tularemia, leishmaniasis, tuberculosis o micobacteriosis gomosas linfangíticas en especial por *M. marinum*, tuberculosis verrugosa, articular y ósea, complejo cutáneo nervioso en lepra tuberculoide, nocardiosis primaria cutánea o micetoma (figuras 12-3, 12-4 y 12-14), cromoblastomicosis (figura 14-9). Los cultivos pueden confundirse con los de otros hongos dematiáceos.

## Complicaciones

En formas verrugosas, linfostasis, y en casos muy crónicos, carcinoma espinocelular (figura 13-19).

## Tratamiento

El mejor es el yoduro de potasio (KI); aunque en la base de datos de Cochrane no hay información que lo sostenga, la experiencia de muchos lo confirma; se desconoce el meca-

nismo de acción pues éste sólo actúa *in vitro* a concentraciones altas; al parecer estimula la proteólisis, el sistema de mieloperoxidasa, o el sistema leucocitario, lo que favorece la fagocitosis. Las formas cutáneas, sobre todo las localizadas, muestran buena respuesta con 3 a 6 g/día por vía oral divididos en tres dosis durante dos a cuatro meses en adultos; en niños se proporciona 50 o 33% de la dosis. Con la preparación de 20 g en 300 ml de agua destilada, cada cucharada sopera tiene aproximadamente 1 g. También se usan soluciones saturadas en dosis progresivas de cinco a seis gotas al día en tres dosis. Cada semana se aumentan cinco gotas hasta llegar a 25 o 40 gotas en menores de 10 años de edad y 40 o 50 gotas en adultos. Se mantiene durante 6 a 12 semanas. A últimas fechas se ha propuesto la aplicación tópica de KI en crema al 10% en pacientes con intolerancia gástrica o en embarazadas (Campbell).

La intolerancia al yodo (náuseas, vómitos, gastritis, rinitis, faringoamigdalitis, bronquitis, exantema y edema laríngeo) cede al suspender el compuesto; también puede haber exantema acneiforme, ampollas y eritema nudoso.

La toxicidad por potasio se manifiesta por confusión, alteraciones electrocardiográficas (ondas T picudas, prolongación del complejo QRS y alargamiento progresivo del intervalo PR que puede llegar al bloqueo completo con fibrilación o incluso asistolia auricular, y que no tienen buena correlación con las concentraciones séricas), adormecimiento de las manos o debilidad general; tienen mayor riesgo de toxicidad los pacientes con insuficiencia renal tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o con diuréticos ahorradores de potasio. El KI puede ocasionar hipotiroidismo por suspensión de la síntesis de hormonas tiroideas (efecto de Wolff-Chaikoff); el exceso de yodo podría llevar a tirotoxicosis (efecto de Jod-Basedow) y casi nunca a una tiroiditis aguda manifestada por dolor y aumento del tamaño de la glándula tiroidea. No debe darse a madres que amamantan ni a embarazadas por el riesgo de ocasionar hipotiroidismo congénito y muerte fetal. Antes de prescribir KI, conviene investigar antecedentes de enfermedad tiroidea o autoinmunitaria. Ante efectos adversos graves, se debe suspender el KI, con lo cual habitualmente remiten, incluso el hipotiroidismo, en el transcurso de un mes (cap. 35).

Algunos enfermos mejoran con la aplicación de calor local, sea agua caliente o calentadores de bolsillo (*pocket warmers*). En formas extracutáneas se administra anfotericina B, 0.5 a 3 g en total por vía intravenosa y de manera progresiva (cap. 35); se puede usar sola o junto con otros fármacos, como 5-fluorocitosina. En modalidades sistémicas, también se debe considerar la posibilidad de utilizar anfotericina B liposomal y de complejos lipídicos.

Una alternativa es proporcionar griseofulvina, esporotricina en dosis progresivas, trimetoprim-sulfametoxazol (160/400 mg cada 12 h) o los imidazoles orales, como ketoconazol, 400 mg/día; itraconazol, 200 mg/día, o fluconazol, 150 mg/día; todos durante tres, cuatro o seis meses. En Japón, la dosis diaria de itraconazol es de 100 mg en adultos y 50 mg en niños, con buenos resultados; en México se han utilizado dosis más altas. Para prevenir cicatrices queloides, es posible



utilizar prednisona, 15 a 25 mg/día, varias semanas. También es eficaz la terbinafina, 250 a 500 mg, incluso 1 g/día, durante tres a seis meses; se recomienda continuar el tratamiento un mes más después de la curación clínica. Este medicamento ha demostrado su utilidad cuando el paciente tiene comorbilidades (excepto psoriasis, a la cual exacerba) y toma otros fármacos que le impiden tomar itraconazol, como psicotrónicos, neurolépticos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, bloqueadores de los canales del calcio, anticonvulsivos, cardiorríticos, antiparkinsonianos y antiácidos (cap. 35).

En pacientes con sida se ha usado con éxito el itraconazol. La infección se puede suprimir, mas no curar; es necesario mantener terapéutica antifúngica de por vida para evitar la recurrencia.

## Pronóstico

Es benigno en formas cutáneas localizadas; a veces puede ser incapacitante; las presentaciones linfagíticas, y sobre todo las fijas, llegan a curar solas. Las modalidades que se observan con poca frecuencia permanecen latentes o son mortales.

## Prevención

Evitar traumatismos con vegetales o usar medidas de protección, evitar arañazos o mordeduras de roedores, y lavar y desinfectar de inmediato las heridas; sustituir el empaque natural de la alfarería y cerámica por material sintético.

## Bibliografía

- Arenas R, Miller D, Campos P. *Epidemiological data and molecular characterization (mtDNA) of Sporothrix schenckii in 13 cases from the Mexican Republic*. Int J Dermatol 2006;33:295-299.
- Arenas R. *Sporotrichosis*. In Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. Vol 4. London, Sydney, Auckland. Hodder-Arnold 2005:367-84.
- Barba Borrego JA, Mayorga J, Tarango-Martínez VM. *Simultaneous bilateral lymphangitic sporotrichosis*. Rev Iberoam Micol 2009;26(4):247-9.
- Barba-Rubio J, López-Martínez R. *Estudio de 50 pacientes con esporotricosis*. Evaluación clínica y de laboratorio. Gac Méd 2001;137(2):111-116.
- Campos P, Arenas R, Kawasaki M. *Sporothrix schenckii type 3D (mtDNA RFLP). Report of an osteoarticular case*. J Dermatol 2006;4:295-299.
- Carlos IZ, Sassá MF, da Graça Sgarbi DB, Placeres MC, Maia DC. *Current research on the immune response to experimental sporotrichosis*. Mycopathologia 2009;168(1):1-10.
- Coles FB, Schuchat A, Hibbs JR et al. *A multistate outbreak of sporotrichosis associated with sphagnum moss*. Am J Epidemiol 1992;136:475-487.
- Crothers SL, White SD, Ihrke PJ, Affolter VK. *Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987-2007)*. Vet Dermatol 2009;20(4):249-59.
- de Meyer EM, de Beer ZW, Summerbell RC, Moharram AM, de Hoog GS, Vismar HF, Wingfield MJ. *Taxonomy and phylogeny of new wood- and soil-inhabiting Sporothrix species in the Ophiostoma stenoceras-Sporothrix schenckii complex*. Mycologia 2008;100(4):647-61.
- de Oliveira MM, de Almeida-Paes R, de Medeiros Muniz M, de Lima Barros MB, Galhardo MC, Zancope-Oliveira RM. *Sporotrichosis caused by Sporothrix globosa in Rio De Janeiro, Brazil: case report*. Mycopathologia 2010;169(5):359-63.
- Espinosa-Texis A, Hernández-Hernández F, Lavallo P, González-Ochoa A, Soto-Figueroa E. *Polisacáridos del Sporothrix schenckii. Datos inmunológicos. Intradermorreacciones en el diagnóstico de la esporotricosis*. Rev Inst Salub Enf Trop 1947;8:143-153.
- Francesconi G, Valle AC, Passos S, Reis R, Galhardo MC. *Terbinafina (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(11):1273-6.
- Gutierrez-Galhardo MC, do Valle AC, Fraga BL, Schubach AO, Hoagland BR, Monteiro PC, Barros MB. *Disseminated sporotrichosis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome*. Mycoses 2010;53(1):78-80.
- Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, Matsumoto T, Padhye AA, Mendoza M, Negroni R. *Mitochondrial DNA analysis of Sporothrix schenckii in North and South America*. Mycopathologia 1998;142:115-118.
- Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, Miyaji M, Nishimura K, García-Fernández JA. *Mitochondrial DNA analysis of Sporothrix schenckii in Costa Rica*. J Med Vet Mycol 1996;34(1):71-73.
- Kasper D, Braunwald E, Fauci E, Longo D, Hauser S. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed. Vol 1. New York. McGraw-Hill 2005:253.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical mycology*. Philadelphia. Lea & Febiger 1992:702-729.
- Lavallo P, Mariat F. *Sporotrichosis*. Bull Inst Pasteur 1983;81:295-322.
- 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(3):218-22.
- Madrid IM, Mattei A, Martins A, Nobre M, Meireles M. *Feline sporotrichosis in the southern region of Rio Grande do Sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects*. Zoonoses Public Health 2010;57(2):151-4.
- Madrid IM, Xavier MO, Mattei AS, Fernandes CG, Guim TN, Santin R, Schuch LE, Nobre M de O, Araújo Meireles MC. *Role of melanin in the pathogenesis of cutaneous sporotrichosis*. Microbes Infect 2010;12(2):162-5.
- 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.
- ◆ Marimon R, Gené J, Cano J, Guarro J. *Sporothrix luriei: a rare fungus from clinical origin.* Med Mycol 2008;46(6):621-5.
  - ◆ Marques SA, Pires de Camargo KM, Haddad-Junior V *et al.* *Human sporotrichosis: Transmitted by feline.* An Bras Dermatol 1998;73(6):559-562.
  - ◆ Mayorga JA, Barba-Rubio J, Muñoz VF *et al.* *Esporotricosis en el Estado de Jalisco, estudio clínico-epidemiológico.* Dermatol Rev Mex 1997;41(3):105-108.
  - ◆ Mayorga JA, Tarango-Martínez V, Barba-Rubio J. *Esporotricosis, 100 años después.* Dermatol Rev Mex 1999;43(Suppl):522-529.
  - ◆ Mesa-Arango AC, Reyes-Montes MR *et al.* *Phenotyping and genotyping of Sporothrix schenckii isolates according to geographic origin and clinical from sporotrichosis.* J Clin Microbiol 2002;40(8):3004-3011.
  - ◆ Mora-Cabrera M, Alonso RA, Ulloa-Arvizu R *et al.* *Analysis of restriction profiles of mitochondrial DNA from Sporothrix schenckii.* Medical Mycology 2001;39:339-344.
  - ◆ Reis RS, Almeida-Paes R, Muniz M de M, Tavares PM, Monteiro PC, Schubach TM, Gutierrez-Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM. *Molecular characterisation of Sporothrix schenckii isolates from humans and cats involved in the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil.* Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104(5):769-74.
  - ◆ Restrepo A. *Treatment of tropical mycoses.* J Am Acad Dermatol 1994;31(3 Pt 2):S91-S102.
  - ◆ Roldán-Marín R, Contreras-Ruiz J, Arenas R, Vázquez-del-Mercado E, Toussaint-Caire S, Vega-Memije ME. *Fixed sporotrichosis as a cause of a chronic ulcer on the knee.* Int Wound J 2009;6(1):63-6.
  - ◆ Sassá MF, Saturi AE, Souza LF, Ribeiro LC, Sgarbi DB, Carlos IZ. *Response of macrophage Toll-like receptor 4 to a Sporothrix schenckii lipid extract during experimental sporotrichosis.* Immunology 2009;128(2):301-9.
  - ◆ Schubach TM, Schubach A, Okamoto T *et al.* *Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001).* J Am Vet Med Assoc 2004;224:1623-1629.
  - ◆ Tlougan BE, Podjasek JO, Patel SP, Nguyen XH, Hansen RC. *Neonatal sporotrichosis.* Pediatr Dermatol 2009;26(5):563-5.
  - ◆ Travassos LR, Lloyd K. *Sporothrix schenckii and related species of Ceratocystis.* Microbiol Rev 1980;44(4):683-721.
  - ◆ Valentin-Berrios S, González-Velázquez W, Pérez-Sánchez L, González-Méndez R, Rodríguez-Del Valle N. *Cytosolic phospholipase A2: a member of the signalling pathway of a new G protein alpha subunit in Sporothrix schenckii.* BMC Microbiol 2009;9:100.
  - ◆ Vilela R, Souza GF, Fernandes Cota G, Mendoza L. *Cutaneous and meningeal sporotrichosis in a HIV patient.* Rev Iberoam Micol 2007;24:161-3.
  - ◆ Xu TH, Lin JP, Gao XH, Wei H, Liao W, Chen HD. *Identification of Sporothrix schenckii of various mtDNA types by Nested PCR Assay.* Med Mycol 2009;1-5.
  - ◆ Xue S, Gu R, Wu T, Zhang M, Wang X. *Oral potassium iodide for the treatment of sporotrichosis.* Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD 006136.
  - ◆ Xue SL, Li L. *Oral potassium iodide for the treatment of sporotrichosis.* Mycopathologia 2009;167(6):355-6.
  - ◆ Yegneswaran PP, Sripathi H, Bairy I, Lonikar V, Rao R, Prabhu S. *Zoonotic sporotrichosis of lymphocutaneous type in a man acquired from a domesticated feline source: report of a first case in southern Karnataka, India.* Int J Dermatol 2009;48(11):1198-200.
  - ◆ Yelverton ChB, Stetson CL, Bang EH *et al.* *Fatal sporotrichosis.* Cutis 2006;78:253-256.

Antes que en seres humanos, en 1910, Carini, en Brasil, describió el parásito en los pulmones y riñones de una rana. En 1911, Alexandrino de Moraes Pedroso, en Sao Paulo, observó el primer caso en seres humanos y lo llamó blastomicosis negra. En 1912, Emile Brumpt conoció al paciente anterior y tomó material para su estudio. En 1914, Max W. Rudolph, sin describir el origen fúngico, informó un caso en Minas Gerais e Goiás, Brasil, con el nombre de “figueira”. Sin embargo, hasta 1920, Pedroso y J. M. Gomez publicaron el caso del enfermo original junto con tres casos más y, en 1922, E. Brumpt en su *Précis de Parasitologie* llamó al microorganismo causal *Hormodendrum pedrosoi*.

En 1915, C. G. Lane y E. M. Medlar, en Boston, hicieron realmente las primeras publicaciones; se trataba de un individuo de Nueva Inglaterra que presentaba lesiones verrugosas en un pie, y que trabajaba como estibador en barcos procedentes de Brasil. Thaxter denominó *Phialophora verrucosa* al hongo aislado. Medlar llamó a los elementos parasitarios *sclerotic cells* por su consistencia dura, y por una deformación terminológica se conocieron después como esclerotes. En 1922, F. Terra, M. Torres, Filho Fonseca y Arêa Leão acuñaron el término “cromoblastomicosis”.

En 1927, J. Montpellier y A. Catanei estudiaron en Argelia un paciente con metástasis y designaron al hongo: *Hormodendrum algeriensis*. En 1932, Maurice Charles Pierre Langeron denominó células fumagoides a los elementos parasitarios. En 1933, S. J. Wilson, S. Hulsey y colaboradores, en Texas, informaron el segundo caso en EUA.

En 1935, M. Moore y F. Almeida propusieron el término “cromomicosis” porque el prefijo “blasto” significa gemación; Libero Ajello consideró conveniente restituir el término “cromoblastomicosis” para referirse a la dermatitis verrugosa ocasionada por hongos negros.

En 1936, Arturo Carrión, de Puerto Rico, describió *H. compactum*; en ese mismo año, Pablo Negroni estudió el primer caso en Argentina y propuso el género *Fonsecaea* para incluir a *Hormodendrum* y *Acrotheca*. En 1937, N. F. Conant demostró que *P. verrucosa* era el mismo hongo que *Cadophora americana*. En Cuba, Sordo Cuervo informó el primer caso en 1912 pero su informe no estaba bien documentado, y fue hasta 1941 que se logró identificar la cepa como un *Fonsecaea pedrosoi*. En 1940, M. Martínez Báez, mediante estudio histopatológico,

hizo la primera observación en México en un individuo de Zacatecas. En 1941, Antonio González Ochoa identificó al hongo como *F. pedrosoi* var. *cladosporioides*. En 1944, Fernando Latapí (figura 1-9) informó el segundo caso en un paciente de Sinaloa. En 1944, M. F. Pimentel-Imbert diagnosticó los primeros casos en República Dominicana, y hasta 2009, en el Instituto Dermatológico y Cirugía de Piel Dr. Humberto Bogaert-Díaz se habían estudiado alrededor de 500 casos.

En 1946, F. W. Simson aisló *F. pedrosoi* var. *cladosporium*, y en 1954 A. Trejos le denominó *Cladosporium carriónii*. En 1950, Carrión clasificó esta micosis en cinco variedades clínicas: nodular, en placas, tumoral, cicatrizal, y verrugosa. En 1954, C. E. Sonck encontró la enfermedad en Finlandia, en personas que frecuentaban baños sauna y en sujetos con cicatrices por aplicación de diversos instrumentos y sanguijuelas. En 1963, Pedro Lavallo hizo una excelente revisión de la enfermedad al escribir el capítulo de cromomicosis en la obra de Joseph Jadassohn, publicada en Alemania. En 1970, González Ochoa comunicó la curación de cromomicosis con dosis altas de 5-fluorocitosina (figura 1-11).

En 1972, Dante Borelli identificó *Acrotheca aquaspersa*, luego fue transferida a *Rhinocladiella* o a *Ramichloridium cero-philum* (De Hoog, 1977). En 1978, Lara, bajo la tutela de González Ochoa, recopiló 95 casos en México, y en 1980, Lavallo se refirió a 126 casos confirmados en el país (figura 1-16). En 1982, este mismo autor aisló *Botryomyces caespitosus*. En 1983, C. Bopp y E. Vettoratto publicaron una nueva especie, *Taeniolla boppi*. En 1973, Bopp y C. D. Bernardi en Brasil investigaron 130 casos y, en 2001, R. Minotto y colaboradores informaron las características clínicas y epidemiológicas de 100 casos en Rio Grande do Sul, observados de 1963 a 1998.

También en Cuba, en 1998, R. D. Simon, S. Moya y M. Abreu comunicaron 49 casos en ocho años.

En 2001, Alexandro Bonifaz, Carrasco y Amado Saúl añadieron 51 casos. En 2005 S. Surash, A. Tyagy, G. S. de Hoog y colaboradores aislaron *Fonsecaea monophora* de una feohifomicosis cerebral; anteriormente sólo se aislaba del ambiente, y en la actualidad también es un agente de cromoblastomicosis en China. En 2010 M. J. Najafzadeh, J. Sun, V. Vicente, L. Xi, A. H. Gerrits van den Ende y de Hoog describieron con métodos de biología molecular *F. nubica*, una especie similar desde el punto de vista morfológico a *F. pedrosoi* y *F. monophora*.

## Sinonimia

Cromomicosis, dermatitis verrugosa, enfermedad de Pedroso y Lane, enfermedad de Fonseca.

\*Existe la tendencia de llamar cromomicosis a las enfermedades producidas por hongos negros. El término cromoblastomicosis debe reservarse para la forma verrugosa clásica con células fumagoides, y el de feohifomicosis, para otros cuadros clínicos con presencia de hifas o pseudohifas y producidos por hongos feoides o dematiáceos (cap. 31).



Figura 14-1. Distribución geográfica de la cromoblastomicosis.

## Definición

Micosis subcutánea ocasionada por hongos pigmentados o feoides de la familia Dematiaceae, principalmente de los géneros *Fonsecaea*, *Phialophora* y *Cladophialophora*. Afecta piel y tejido celular subcutáneo; se localiza en las extremidades, especialmente en las inferiores, y sobre todo en el pie. Se caracteriza por nódulos, verrugosidades y atrofia, es de evolución crónica y tratamiento difícil. La forma parasitaria se presenta como células fumagoides o muriformes (esclerotes de Medlar).

## Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial; predomina en clima tropical y subtropical (80%) (figura 14-1). Hasta 1972 se habían informado 1 800 casos en el mundo; en Costa Rica se registra un caso por cada 24 000 habitantes, y en Madagascar, uno por cada 480. En México ocupa el tercer lugar entre las micosis profundas (6%).

Se observa en cualquier grupo étnico; se ha encontrado en Australia, Finlandia, este de Alemania, Rumania, antigua Checoslovaquia, Rusia y Madagascar; en Asia, en India, Burma, Sri Lanka, Indonesia, Japón, China, Filipinas y Malasia, y en América. Afecta preferentemente a adultos de 30 a 60 años de edad (67%). Predomina en varones (70 a 91%). Es poco frecuente en mujeres (9%) y en menores de 15 años. En Japón, afecta a ambos sexos por igual; en Brasil predomina en varones, con una proporción de 4:1, y en Sudáfrica en mujeres. Predomina en el medio rural y en campesinos (80%), sobre todo si andan descalzos o usan sandalias (huaraches). Se considera una enfermedad ocupacional. En el

mundo se ha documentado carcinoma epidermoide como complicación en 18 casos. No se transmite de una persona a otra.

La infección natural se encuentra en perros, gatos, caballos, ranas, sapos y lobos marinos (*Bufo marinus*).

*Fonsecaea pedrosoi* es el agente de mayor importancia en zonas tropicales y húmedas de América. Hay una frecuencia relativamente alta en la población rural de Centroamérica (Costa Rica), así como en Brasil (96% en Rio Grande do Sul), Colombia, Ecuador, Bolivia, Argentina, Cuba, Puerto Rico y República Dominicana. Es la especie observada más a menudo en México, especialmente en Veracruz (40%), Oaxaca (13%), Chiapas (11%), Hidalgo (9%), Tabasco y Sinaloa. La zona endémica de mayor importancia es la Huasteca, región que incluye muchos valles y ríos, temperatura de 20 a 25 °C, y precipitación pluvial de 800 a 1 600 milímetros.

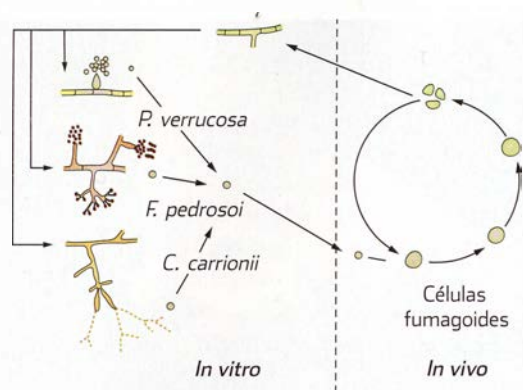
*Cladophialophora carrionii* se encuentra en zonas áridas y semiáridas, como los estados de Lara, Falcón, Barquisimeto y Maracaibo en Venezuela; también se observa en Australia, Madagascar, Sudáfrica, y en México, en Puebla.

*Fonsecaea compacta* se ha aislado menos de una docena de veces a escala mundial.

*P. verrucosa* se encuentra en tierras bajas, en las mismas condiciones que *F. pedrosoi* o en climas más fríos; sólo se ha aislado una vez en México. Hay casos comunicados en Brasil, Moscú, Finlandia, Japón y otros países.

*Rhinocladiella aquaspersa* se ha relacionado con cromoblastomicosis en Latinoamérica; originalmente se aisló de un enfermo mexicano como *Acrotheca aquaspersa*; *Rhinocladiella mackenziei* se relaciona con infecciones cerebrales y *F. monophora* causa feohifomicosis y cromoblastomicosis.

*F. monophora* (detectada a partir de *F. pedrosoi*) es el principal agente causal de cromoblastomicosis en el sur de China.



**Figura 14-2.** Representación esquemática de las formas de reproducción *in vitro* y células fumagoides *in vivo* en cromoblastomycosis. (Modificada de Drouhet E. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4, 9th ed. London. Arnold, 1998.)

Recientemente se incluyó a *C. yegresii* como agente causal. Esta especie está emparentada con *C. carrionii*, pero es menos virulenta y se ha relacionado con lugares en los que predominan las cactáceas de la especie *Stenocereus griseus*, aunque no se conoce su modo de dispersión.

## Etiopatogenia

Los agentes causales son hifomicetos (*Hyphomycetes*) dematiáceos que viven como saprofitos del suelo y los vegetales (figura 14-2); incluso se han aislado en madera transportada a otros sitios diferentes al lugar de origen, y en baños sauna. Contienen melanina en sus células, por lo que se llaman hongos negros, melanizados o feoides. Tradicionalmente se han colocado en Deuteromycota, de la familia Dematiaceae. Ahora se consideran ascomicetos del orden Chaetothyriales, familia Herpotrichiellaceae.

La clasificación y la nomenclatura de los hongos causales ha sido cambiante y controvertida; todavía no hay acuerdo unánime respecto de la clasificación taxonómica.

## Taxonomía

*Phialophora verrucosa* (Thaxter, Medlar, 1915).

*Fonsecaea compacta* (Carrión, 1935).

*Fonsecaea pedrosoi* ([Brumpt, 1922] Negróni, 1936).

*Cladophialophora* (*Cladosporium*) *carrionii* (Trejos, 1954).

*Rhinocladiella* (*Acrotheca*) *aquaspersa* ([Borelli, 1972] Schnell, McGinnis, Borelli, 1983).

*Wangiella* (*Exophiala*) *dermatitidis* ([Kano] McGinnis, 1977).

También se han considerado agentes de cromoblastomycosis:

*Exophiala* (*Phialophora*) *spinifera* ([Nielsen, Conant, 1968] McGinnis, 1977, Barba-Gómez y colaboradores, 1992, Padhye y colaboradores, 1996).

*Exophiala jeanselmei* ([Langeron] McGinnis, Padhye, 1977).

*Botryomyces caespitosus* (De Hoog-Rubio, 1982).

*Phaeosolera dematioides* (McGinnis, McKenzie, Conno-  
le, 1985).

*Sporothrix schenckii* var. *luriei* (Padhye y colaboradores, 1992).

*Cladophialophora arxis* (Tintelnot y colaboradores, 1995).

*F. monophora* (de Hoog, Atili-Angekis, Vicente, Gerrits van den Ende, 2004).

*C. yegresii* (de Hoog, Nishikaku, Fernández, Padín-González, Burger, Badali, Richard-Yegres, Gerrits van den Ende, 2007).

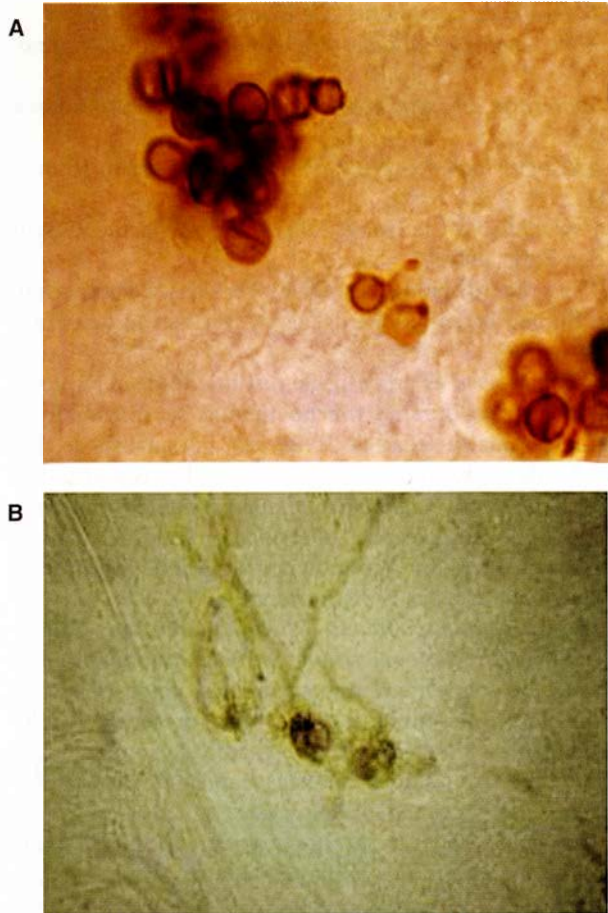
*R. aquaspersa* es una especie distinta desde el punto de vista molecular; durante mucho tiempo se consideró un sinónimo o una variedad de *Fonsecaea*. Por análisis de subunidades de ácido ribonucleico (RNA) se ha reclasificado a *C. carrionii* como *Cladophialophora carrionii* (véase más adelante Biología molecular). Del mismo modo, *F. compacta* ahora se considera una variante morfológica de *F. pedrosoi* y hay una nueva especie, *F. monophora*.

*Aureobasidium pullulans*, *Rhytidhysterium* sp., *Chaetomium funicola* y *Catenulostroma chromoblastomycosum* se han asociado con lesiones tipo cromoblastomycosis en sujetos con alteraciones inmunitarias pero sin presencia de células fumagoides. Sin embargo, estas manifestaciones clínicas, al igual que otras lesiones cutáneas, subcutáneas o sistémicas, deben colocarse en feohifomicosis (cap. 31).

Los agentes causales son hongos negros con bajo poder patógeno, termosensibles a 40 a 42 °C. Es probable que predisponga la desnutrición y proteja el estado hormonal, pues la enfermedad es más frecuente en personas de nivel socioeconómico bajo, y muy escasa en mujeres; también se han propuesto susceptibilidad genética (HLA A29) e inmunosupresión parcial frente a antígenos fúngicos. Las personas con defectos en el sistema inmunitario se pueden considerar en riesgo.

El microorganismo penetra por medio de un traumatismo cutáneo, se desarrolla localmente, y se extiende por contigüidad y casi nunca por vía linfática o hematogena. Estos hongos se comportan como dimorfos, y en su fase parasitaria se manifiestan como células fumagoides o muriformes que, según algunos autores, es un estado intermedio entre hifas y levaduras (seudolevaduras), pues dichas células se multiplican por división directa y emiten filamentos (figuras 14-2 y 14-3). Las células fumagoides son una forma parasitaria de adaptación y conservan viabilidad muy prolongada *in vitro*, lo que explicaría el periodo de incubación prolongado y la dificultad para la curación. Este dimorfismo parece depender de la resistencia relativa del huésped, y de la presencia de iones de calcio. *S. schenckii* var. *luriei* produce *in vivo* estructuras parasitarias muy similares a células fumagoides, por lo que se ha considerado agente de cromoblastomycosis (cap. 13).

En estudios de investigación se ha sugerido que los polimorfonucleares son importantes en los mecanismos de defensa. También se ha demostrado que la incubación de *F. pedrosoi* con suero activa la vía alterna del complemento;



**Figura 14-3.** Células fumagoides. **A)** Examen directo (KOH 40×). **B)** Con filamentosidad.

aparece C5a, anafilotoxina quimiotáctica que origina migración de neutrófilos, que destruyen a los hongos. En los tejidos se han hallado valores altos de piridolina que parecen llevar a fibrosis del colágeno.

El cuadro clínico depende de las alteraciones inmunitarias; en lesiones verrugosas con muchos elementos fúngicos se sugiere una respuesta Th2, y en placas eritematoescamosas con elementos fúngicos escasos, una respuesta Th1.

La respuesta inmunitaria humoral comprende IgM e IgA. Las cifras altas de IgM pueden ser consecuencia de un constante estímulo antigénico debido a la degradación de las células fúngicas. En ausencia de afección de mucosas, la IgA puede representar un marcador del estado inmunitario de los pacientes.

Los resultados de investigaciones recientes establecen la hipótesis de que el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ , del inglés *transforming growth factor*) es una molécula que conduce tanto a fibrosis del tejido como a inmunosupresión local.

La melanina de estos hongos juega un papel protector mediante la interacción con el óxido nítrico. Este mecanismo disminuye la capacidad de respuesta inmunitaria, lo que difi-



**Figura 14-4.** Cromoblastomycosis, forma verrugosa.

culta la fagocitosis y eliminación de las células fúngicas por los macrófagos.

Se ha señalado que la cromoblastomycosis y la feohifomicosis son la expresión de una gama de modalidades clínicas ocasionada por hongos melanizados o dematiáceos, y el reflejo de una interacción dinámica entre huésped y parásito.

## Clasificación

Nodular	Cicatrizal
Verrugosa o vegetante	Elefantíasis
Tumoral	Linfangítica
En placa o psoriasiforme	Esporotricoides

## Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación; seguramente es de meses, por lo que muchos afectados no recuerdan antecedentes de traumatismo. La dermatosis suele ser unilateral y asimétrica, afecta las extremidades inferiores (54 a 80%), sobre todo el pie (**figura 14-4**), y en ocasiones otras áreas expuestas, como las manos, los antebrazos y los brazos (18%) (**figuras 14-5 y 14-6**); casi nunca es diseminada (2%);

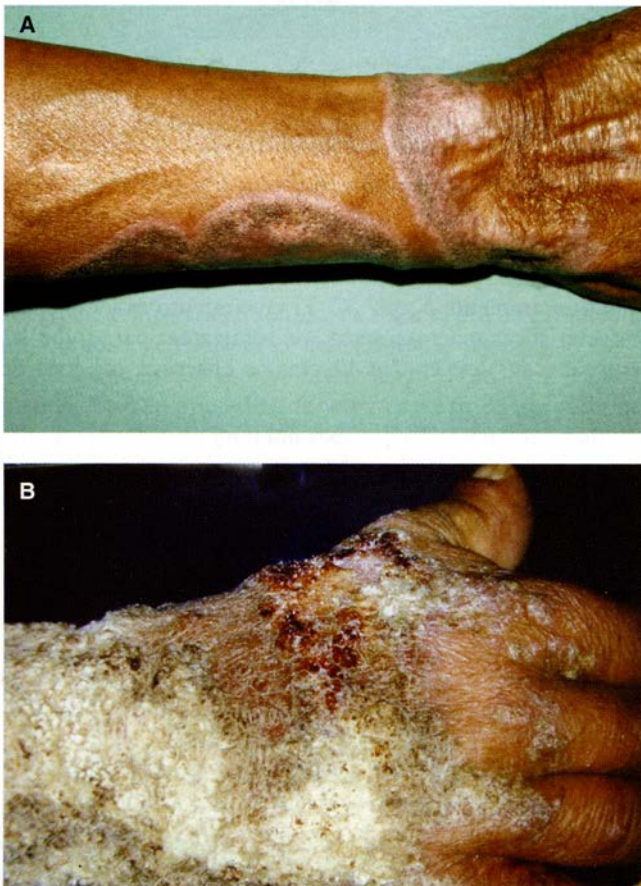


**Figura 14-5.** Cromoblastomycosis en el dorso de la mano, infección secundaria.

se han observado casos localizados a tórax, abdomen, nalgas e incluso cabeza y cara (figuras 14-7 y 14-8).

La lesión inicial es una pápula o nódulo eritematoso no pruriginoso que se extiende lentamente hacia los tejidos vecinos; aparecen nuevas lesiones en meses o años. Con el tiempo se observan nódulos eritematosos o del color de la piel, placas verrugosas con descamación intensa o lesiones vegetantes y húmedas (figuras 14-4 y 14-5). El tamaño varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros o puede afectar todo un segmento. Los bordes son activos dada la extensión centrifuga, y quizá aparezca atrofia central; entonces la piel se torna acrómica con aspecto de “papel de cigarrillo”.

A veces las lesiones son muy superficiales, con aspecto de placas de psoriasis; pueden ser crateriformes, verrugosas o papilomasas, y tener forma de coliflor, con aspecto tumoral (figura 14-9). Cuando se ulceran y presentan infección agregada, hay linfostasis consecutiva a fibrosis, y después elefantiasis; este aspecto se engloba dentro del síndrome del pie musgoso (“moosy foot”). No afecta músculos ni huesos; excepcionalmente hay periostitis y en alguna ocasión se han observado lesiones en las uñas por contigüidad. Es poco frecuente la diseminación hematogena y linfática (figuras 14-10



**Figura 14-6.** Cromoblastomicosis. **A)** Aspecto psoriasiforme. **B)** Etapa avanzada.



**Figura 14-7.** Cromoblastomicosis en la cabeza.

y 14-11). De las formas clínicas posibles (nodular, tumoral, verrugosa, en placa y cicatrizal), la forma verrugosa es la que se informa con mayor frecuencia (53%) aunque el aspecto puede depender de la etapa de evolución. Una cuarta parte de los casos corresponde a modalidades atípicas, como la forma linfangítica esporotricoides (*R. aquaspersa*); algunos autores incluyen una forma cerebral.

Su clasificación en leve, moderada y grave, es impráctica. Por lo general las lesiones iniciales son placas eritematoescamosas (que a veces también pueden confundirse con tiñas inflamatorias), y luego escamocostrosas, de tal manera que resulta imposible hacer una clasificación estática, dado el polimorfismo y sus diferentes estadios. Por ejemplo, una forma verrugosa puede tener infección agregada, y más tarde ser elefantiásica, micetomatoide, o con placas cicatriciales. Por otra parte, los procesos fibróticos dan lugar a anquilosis, disfunción muscular, discapacidad, y más rara vez degeneran en carcinoma epidermoide.

La evolución es crónica, lentamente progresiva, y asintomática; aunque algunos pacientes señalan dolor y prurito, no se encuentran huellas de rascado. La mayoría consulta uno a cinco años después del inicio de la enfermedad, y algunos pacientes lo hacen hasta los 30 años o más de evolución. Los casos de cabeza y cuello generan mayor morbilidad.

## Estudio micológico

En el examen directo, los elementos parasitarios deben buscarse en pus, fragmentos de tejidos y, sobre todo, en las escamas que presentan “puntos negros”. Se utiliza hidróxido de potasio al 10 a 40%; para que haya algo de disociación de la capa córnea, se calienta un poco la laminilla, o mejor, se deja que transcurran algunos minutos antes de la observación. Se encuentran las células fumagoides (esclerotes de Medlar) en



**Figura 14-8.** Cromoblastomicosis, lesiones faciales. **A)** Lesiones tempranas. **B)** Caso avanzado.

grupos de dos o más; son esféricas u ovaladas, miden de 4 a 8 micrómetros de diámetro, son de color café (marrón) amarillento, presentan membrana gruesa, y en ocasiones se



**Figura 14-9.** Cromoblastomicosis, aspecto tumoral, infección agregada y linfostasis.



**Figura 14-10.** Cromoblastomicosis, afección del aparato ungueal.

observan divisiones o filamentos; se comparan con granos de café o monedas de cobre (figura 14-3). Para evitar confusión con casos de feohifomicosis (cap. 31), algunos autores prefieren llamarlas células muriformes (Matsumoto, 1984). La sensibilidad de la observación no se aumenta con calcoflúor, pues al parecer esta sustancia carece de afinidad por melanina (Baran).

Los cultivos se realizan en los medios habituales, como Sabouraud simple o con antibióticos (cloranfenicol y Actidione); crecen más rápido en agar-papa, y fructifican mejor en agar harina de maíz (*corn meal*); se desarrollan a la temperatura ambiente o a 37 °C. El crecimiento es lento, y las características macroscópicas son semejantes para todas las especies causales; en 7 a 12 días se observan colonias de



**Figura 14-11.** Cromoblastomicosis, diseminación linfangítica y lesiones nodulares.



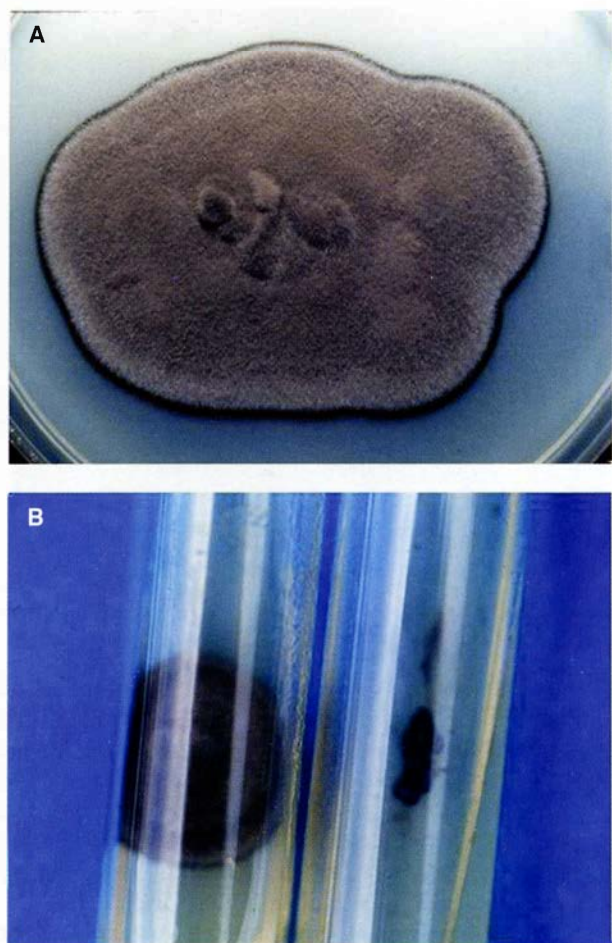


Figura 14-12. Colonias. A) *F. pedrosoi*; B) *F. compacta*.

superficie vellosa o algodonosa, de color negro o ligeramente gris verdoso, verde oscuro o café (marrón) (figura 14-12).

Recientemente se han desarrollado de manera experimental dos nuevos medios de cultivo a partir de frutos de los árboles *Theobroma grandiflorum* y *Bactris gasipaes*, nativos de la región del Amazonas, con los cuales se logra una fructificación más rápida de las colonias (en 48 h) (cap. 33).

El estudio al microscopio permite definir la especie con base en la identificación de los tipos de reproducción: *Phialophora*, *Rhinocladiella* y *Cladosporium* (figuras 14-2, 14-13 a 14-16). El tipo *Phialophora* está dado por fiálides (figura 14-16) de 3 a 4 por 4 a 8 micrómetros; tienen forma de florero o botella, son sésiles, de base ancha y cuello estrecho, con collar terminal en el cual se encuentran las fialosporas, que son ovaladas, hialinas y de pared delgada, y miden de 1 a 3 por 2 a 4 micrómetros (figura 14-13). Las fialosporas se unen por un material adhesivo y se aglutinan en forma de ramillete.

El tipo *Rhinocladiella* o *Acrotheca* (figura 14-16) está constituido por conidióforos alargados y pigmentados, que muestran alguna similitud con las hifas vegetativas; tienen formación acropleurógena de conidios, es decir, a los lados y

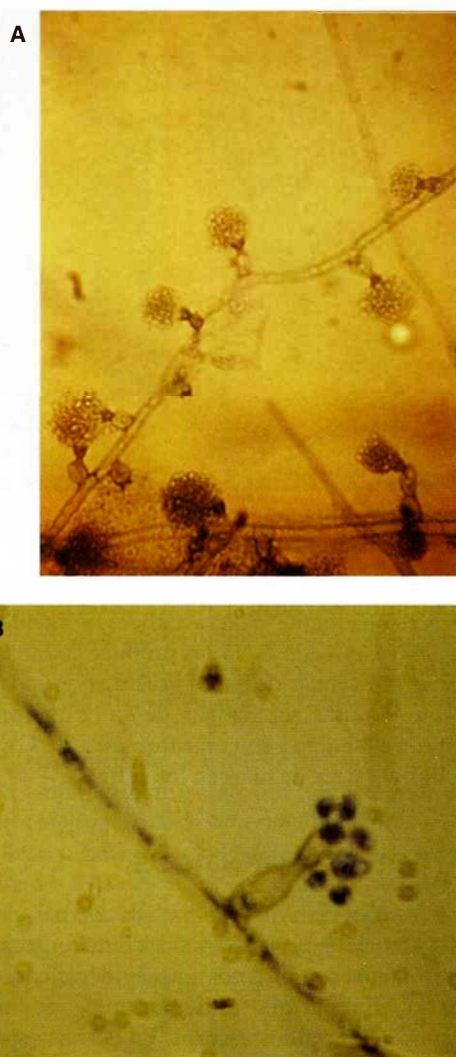
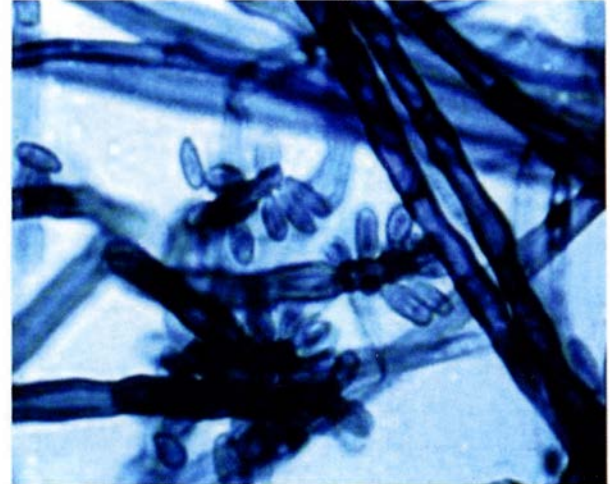
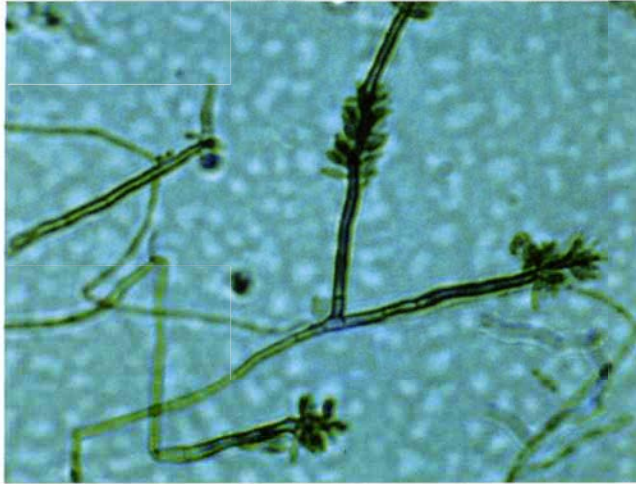


Figura 14-13. *P. verrucosa*. Reproducción por fiálides.

en la parte terminal (en forma de escobillón); adoptan distribución simpodial, miden 4 a 8 micrómetros, son alargados u ovoides, tienen un pequeño denticulo, y dejan una pequeña cicatriz en el conidióforo (figura 14-14).

El tipo *Cladosporium* u *Hormodendrum* (figura 14-16) está dado por conidióforos cortos y pigmentados, con formación acropétala de conidios; esto es, sólo es terminal, y cada conidio produce al subsiguiente por gemación, de manera que forman cadenas; si se separan, se observa una pequeña cicatriz u órgano disyuntor (figuras 3-28 y 14-15). Las cadenas pueden ser cortas, de tres a cuatro esporas, y son muy ramificadas, o quizá sean cadenas largas, hasta de 35 conidios, poco ramificadas y con conidios elípticos de tamaño constante (cuadro 14-1).

*F. pedrosoi* y *F. compacta* son semejantes, pero esta última presenta menos conidios, mismos que son más compactos (figuras 14-12 y 14-16). *Cladosporium carrionii* puede producir fiálides cuando se siembra en Lactrimel. *Rhinocladiella*



**Figura 14-14.** *F. pedrosoi*, reproducción por *Acrotheca* o *Rhinocladiella*.

*aquaspersa* ocasionalmente genera fiálides y anélicos con anelosporas. *Botryomyces caespitosus* produce colonias oscuras compuestas por células de pared gruesa en grupos de 4 a 10, ligeramente globosas, subhialinas, de 7 a 12 micrómetros; se oscurecen con el tiempo y son muriformes; a 37 °C da lugar a blastoconidios y carece de hifas en los cultivos.

### Datos histopatológicos

En epidermis, se observan hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis notoria, hiperplasia pseudoepiteliomatosa y, en ocasiones, espongiosis y abscesos intraepidérmicos, que se forman por la eliminación transepidérmica de material extraño y explican los puntos oscuros. En dermis superficial y media se observan infiltrado inflamatorio con polimorfonucleares, histiocitos, células plasmáticas, linfocitos, macrófagos y escasos eosinófilos, y casi siempre un granuloma tuberculoide con células gigantes tipo Langhans. En dermis y epidermis es posible hallar las células fumagoides, de 4 a 8 micrómetros de diámetro; su pigmentación café (marrón) permite observarlas con facilidad, por ello no se requieren tinciones especiales (figura 14-17); en algunos casos se detectan filamentos pigmentados (cap. 31). En casos crónicos predomina la fibrosis del tejido.

### Datos de laboratorio

No se realizan estudios de manera sistemática; tal vez sea útil la linfografía que muestra vasos dilatados y edema; la linfocentellografía revela objetivamente el diagnóstico de linfedema consecutivo a la cromoblastomycosis, que no se modifica por el tratamiento específico de la micosis. Se hallan anticuerpos precipitantes y fijadores de complemento que desaparecen con la terapéutica. Se encuentran en estudio una intradermorreacción y los análisis inmunitarios.

Se ha desarrollado la cromomicina, un antígeno que evalúa hipersensibilidad retardada en *F. pedrosoi*; experimentalmente ha mostrado sensibilidad de 90% y especificidad de 98.8%, que puede ayudar en estudios epidemiológicos en áreas endémicas. La microscopía electrónica no muestra datos relevantes; se observan las células fumagoides y la producción de filamentos. También se ha desarrollado la infección experimental en ratas.

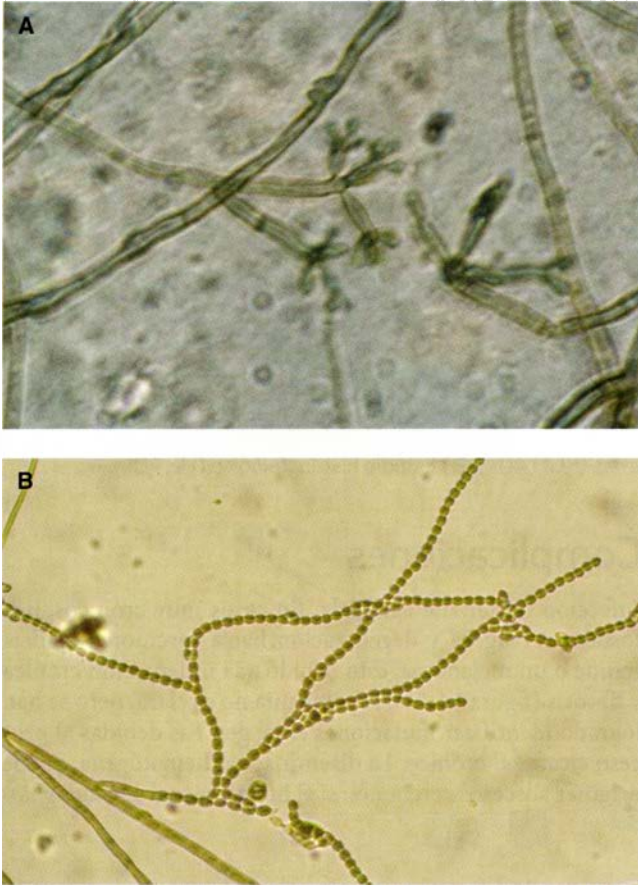
### Biología molecular

Se ha reconocido gran variedad genética en hongos negros por estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*), PCR en tiempo real, y

• Cuadro 14-1. Agentes causales y formas de reproducción en cromoblastomycosis

	Cladosporium			
	Rhinocladiella	Phialophora	Corto	Largo
<i>P. verrucosa</i>		•••		
<i>F. pedrosoi</i>	•••	±	••	
<i>R. aquaspersa</i>	•••	•		
<i>C. carrionii</i>		•		•••

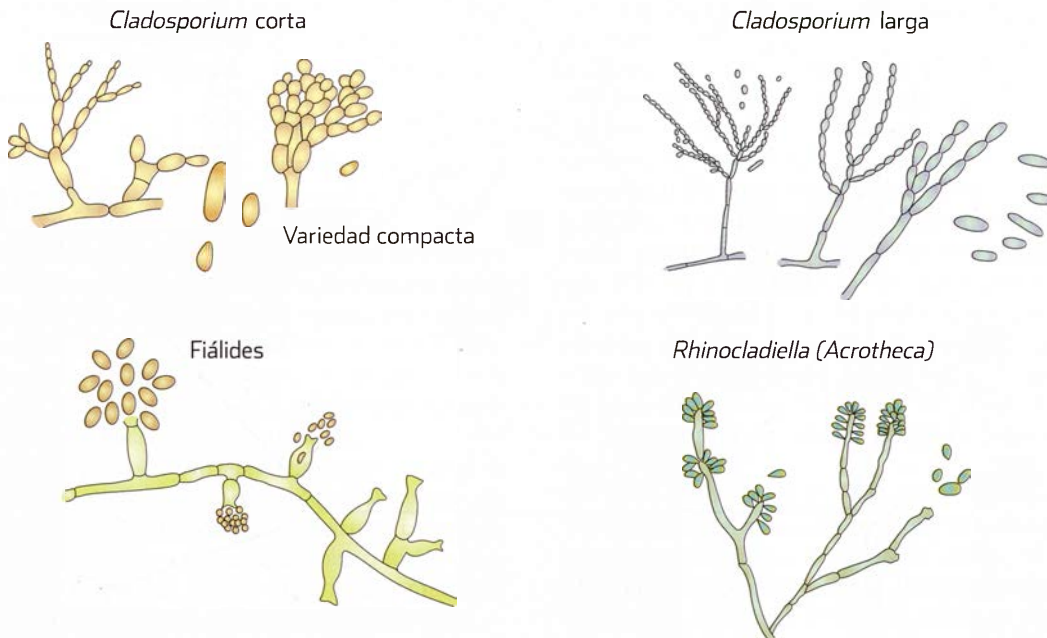
• = escaso; •• = abundante; ••• = muy abundante; ± = leve



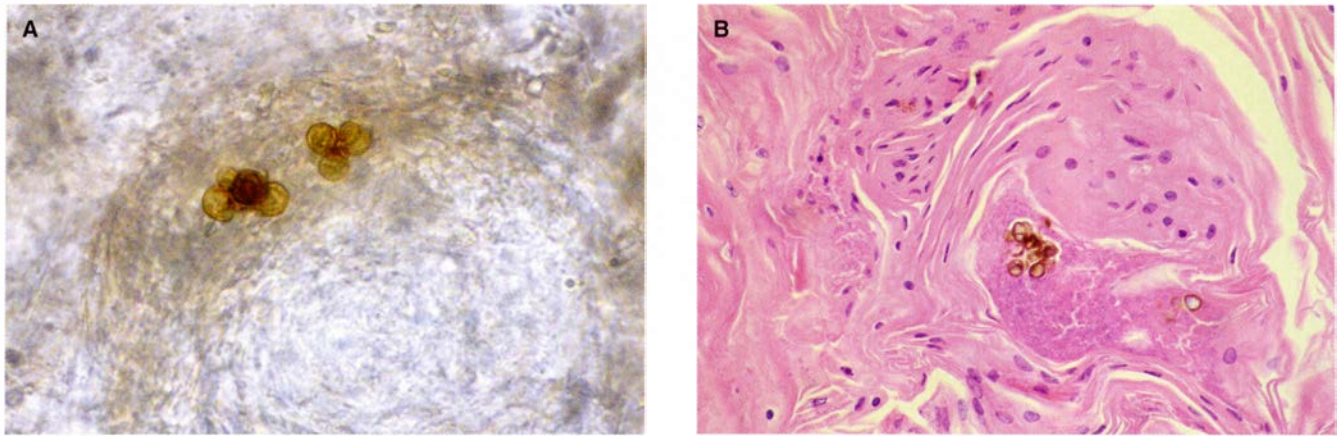
**Figura 14-15.** Reproducción tipo *Cladosporium*. **A)** Cadenas cortas. **B)** Cadenas largas.

análisis del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*) de regiones amplificadas por PCR (PCR-RFLP), que analizan dos diferentes regiones del ácido desoxirribonucleico (DNA). La primera, espaciador interno transcrito (ITS, del inglés *internal transcribed spacer*), es muy variable debido a los altos índices de mutaciones, y la segunda representa una pequeña subunidad (SSU) rDNA. Esto ha llevado a colocar dichos hongos en dos grupos heterogéneos desde el punto de vista genético, uno formado por *F. pedrosoi* y *F. compacta*, y otro constituido por *Cladophialophora* (*Cladosporium*) *carrionii*, *C. (Xylohypha) bantiana*, *Phialophora verrucosa* y *Rhinocladiella* spp. *P. verrucosa* muestra patrones distintos por RFLP de su DNA mitocondrial (mtDNA). Los patrones se han dividido en 10 tipos de mtDNA y se colocan en tres grupos: las cepas de Japón y de EUA en los grupos A y B, respectivamente; las de China en el B, y las de Sudamérica en el B y C. Estos análisis sirven para identificación, así como para estudios taxonómico, epidemiológico y filogenético (figuras 14-18 a 14-20). Hay una reacción dúplex de PCR para *F. pedrosoi* y una de oligonucleótidos específicos para *C. carrionii*. Usando secuencias de ITS en el complejo *Cladophialophora* se ha aislado *C. yegresii* (asociada a cactus vivos).

En fecha reciente se ha desarrollado una nueva técnica llamada amplificación isotérmica mediada por asa (LAMP, del inglés *loop-mediated isothermal amplification*), en la cual se emplean cebadores o iniciadores (*primers*) derivados de subunidades 5.8S del rRNA obtenidos por técnica de ITS y es capaz de identificar de manera rápida a los hongos patógenos a partir de muestras de tejido y ambientales.



**Figura 14-16.** Formas de reproducción en hongos de cromoblastomicosis.



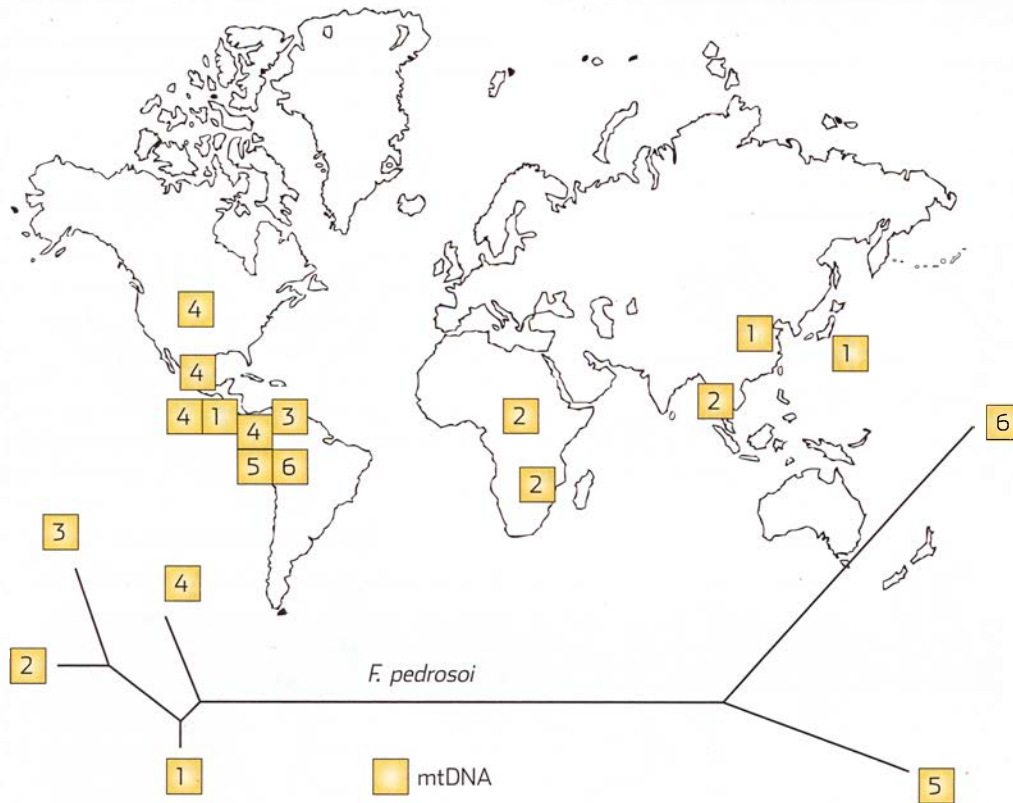
**Figura 14-17.** Células fumagoides. **A)** Examen directo de escamas (KOH 40x). **B)** Estudio histopatológico (HE 40x).

### Diagnóstico diferencial

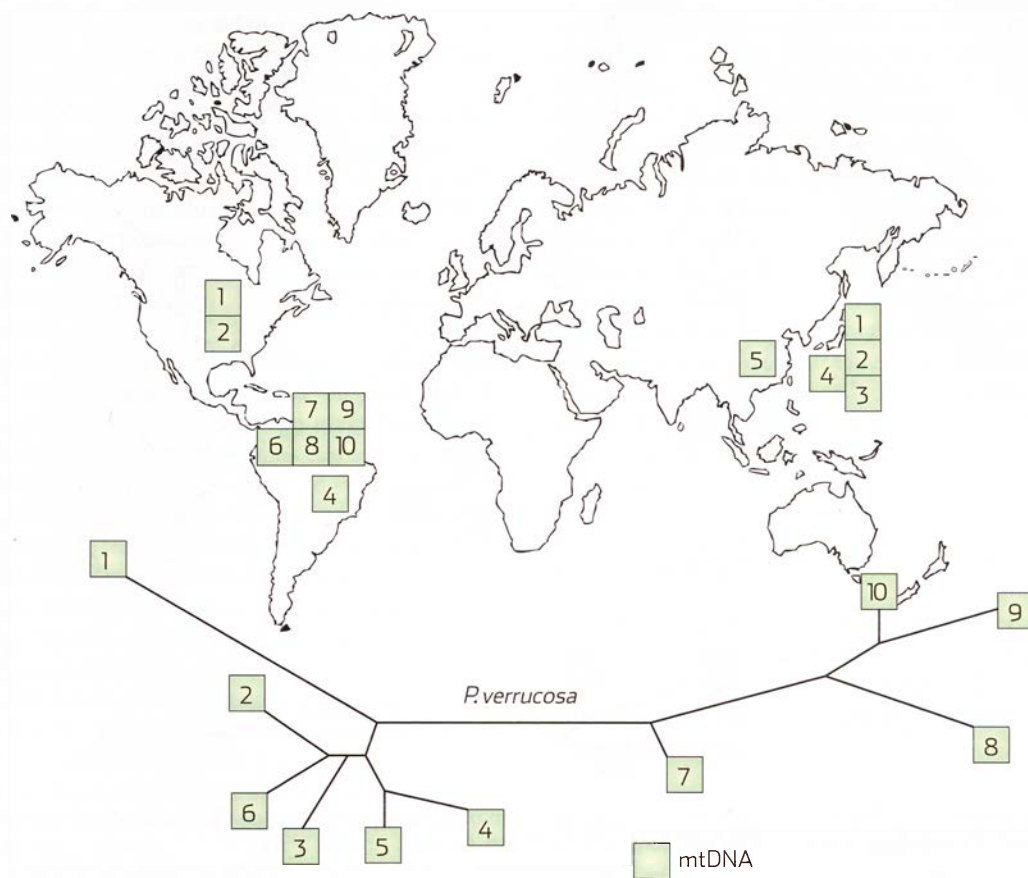
Tuberculosis verrugosa, esporotricosis (figura 13-5), carcinoma espinocelular, psoriasis, coccidioidomicosis (figura 16-8), leishmaniasis, blastomicosis (figuras 19-2 y 19-3), micetoma (figura 12-14), linfostasis verrugosa, paracoccidioidomicosis (figura 18-4) y tiña del cuerpo (figura 6-10). En el estudio al microscopio no debe confundirse con feohifomicosis (cap. 31).

### Complicaciones

Infección bacteriana agregada. En casos muy crónicos, linfostasis verrugosa y degeneración hacia carcinoma epidermoide o un melanoma, esto debido a la inflamación crónica y fibrosis (figura 14-21); la patogenia no es clara, pero se han logrado identificar mutaciones en el gen Fas debidas al proceso cicatrizal crónico. La diseminación hematogena, puede originar abscesos cerebrales; si el hongo causal es *Cladophia-*



**Figura 14-18.** Distribución mundial de tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Fonsecaea pedrosoi*. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4, 9th ed. London. Arnold, 1998.)



**Figura 14-19.** Distribución mundial de tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Phialophora verrucosa*. (Modificada de Topley & Wilson’s Microbiology and microbial infections. Vol 4, 9th ed. London. Arnold, 1998.)

*lophora (Xylohypha) bantiana (Cladosporium trichoides)* se denomina cladosporiosis cerebral. En Japón se han informado “metástasis”. En zonas endémicas de otras micosis, como micetoma, esporotricosis y paracoccidioidomycosis, se puede asociar a éstas.

## Tratamiento

Plantea muchas dificultades y a menudo resulta ineficaz; en casos muy avanzados, ninguno es útil. Hay formas que mejoran inicialmente y dan remisiones prolongadas, pero sobrevienen recurrencias durante el tratamiento o al suspenderlo (43%). En casos avanzados, casi siempre es indispensable la combinación de antisépticos locales o antibióticos sistémicos si hay infecciones bacterianas secundarias.

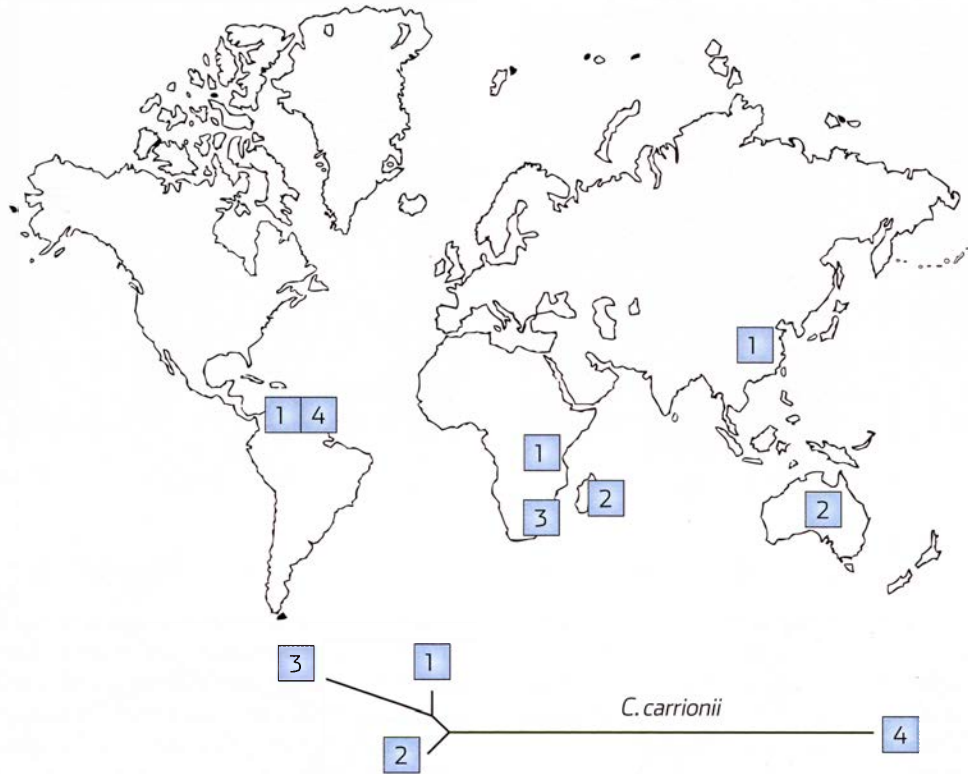
En lesiones pequeñas o en fases tempranas, la medida más adecuada es la extirpación quirúrgica amplia y profunda, o puede practicarse electrodesecación, criocirugía con nitrógeno líquido, láser de CO<sub>2</sub> o radioterapia, solas o mejor combinadas. También se pueden utilizar tratamiento médico y quirúrgico a la vez, e incluso cirugía micrográfica de Mohs.

Se ha usado iontoforesis con sulfato de cobre al 1%, aplicación local de dimetilsulfóxido, aplicación local de calor

con agua, compresas, calentadores de bolsillo (*pocket warmers*), o mantas eléctricas estándar, por lo menos durante seis meses.

Desaparece parcialmente con yoduro de potasio, 1 a 9 g/día, durante varios meses o más de un año. En casos por *C. carrionii*, la isoniazida tiene cierta eficacia; en estos casos también se ha utilizado 5-fluorouracilo en crema al 1%; ajoeno al 0.5% en gel en casos incipientes, o itraconazol, 100 a 200 mg/día durante 40 días en lesiones extensas y diseminadas. Algunos pacientes mejoran con vitamina D (calciferol), 600 000 U por vía oral o intramuscular, una o dos veces por semana durante cuatro a seis meses, después cada dos semanas otros seis meses. Se han observado mejorías en dos a tres meses con tiabendazol, 25 mg/kg o hasta 2 g/día por vía oral, durante seis semanas a dos años. Dosis mayores a los 2 g/día producen efectos adversos, como anorexia, náuseas y cefalea.

Se ha usado anfotericina B por vía intravenosa, intraarterial, intralesional o tópica; dado que es nefrotóxica y hepatotóxica, deben vigilarse el nitrógeno ureico y la creatinina, así como las transaminasas séricas. Para aplicación local, se recomienda una loción con 30 mg/ml, tres veces al día; si se inyecta por vía intralesional, se puede aplicar diluida en una solución de procaína al 2% una vez por semana, durante cinco meses. Si

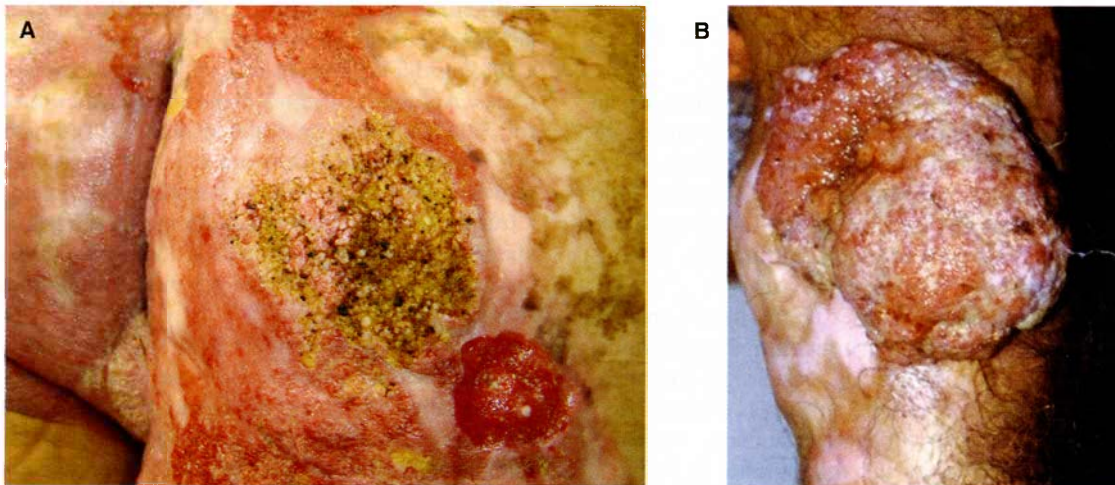


**Figura 14-20.** Distribución mundial de tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Cladophialophora carrionii*. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4, 9th ed. London. Arnold, 1998.)

se proporciona por vía intravenosa, la dosis se incrementa 0.1 a 0.25 mg/kg/día, y se mantendrá una dosis de sostén (cap. 35). Por vía intraarterial (femoral) es eficaz en dosis crecientes de 5 a 50 mg según la tolerancia individual; es difícil de utilizar y tiene el riesgo de ocasionar necrosis distal.

La combinación de anfotericina B con 5-fluorocitosina es sinérgica. Se inyectan por vía intravenosa 50 mg de anfotericina B en días alternos, con 5-fluorocitosina, 80 a 100

mg/kg/día. Este último es de los mejores fármacos, aunque puede haber resistencia; para combinaciones se recomiendan 100 a 150 mg/kg/día divididos en cuatro dosis, durante 6 a 12 meses. Se presenta en tabletas de 500 mg, por lo que se administran en promedio 20 tabletas al día, lo que puede originar falta de apego a la prescripción pues el paciente se niega a ingerir tantas tabletas durante varios meses; por otra parte, no siempre se encuentra disponible. En general, es un



**Figura 14-21.** Carcinoma epidermoide en cromoblastomicosis. **A)** Lesión en glúteo; **B)** caso avanzado.

medicamento seguro; se recomiendan periódicamente examen general de orina, química sanguínea y pruebas de función hepática. También se ha usado el metotrexato.

Es útil el miconazol, 200 a 400 mg/día por vía intravenosa, pero genera importantes efectos adversos gastrointestinales, y es hepatotóxico.

El ketoconazol, 200 mg dos veces al día por vía oral durante periodos no menores de seis meses, produce mejoras; es más eficaz contra *P. verrucosa*; se obtiene mejor respuesta si se combina con 5-fluorocitosina; debe vigilarse su toxicidad hepática.

El itraconazol, 200 mg una o dos veces al día durante cuatro a ocho meses, ha resultado eficaz en casos por *F. pedrosoi* y *C. carrionii*; se ha utilizado con magníficos resultados en dosis de 300 mg/día. En algunos casos, se ha usado tratamiento intermitente (pulsos) con 400 mg por una semana cada mes, durante ocho meses. Si bien no se conoce con exactitud el tiempo de tratamiento óptimo, se recomienda el triple del tiempo necesario para obtener la negatividad clínica y micológica. Hasta ahora no se han reportado efectos indeseables importantes. También se combina con 5-fluorocitosina, calciferol o calor (termoterapia).

Se ha usado terbinafina, 500 mg a 1 g/día; se observa mejoría de 41% a los cuatro meses, y de 82% a los 12 meses de tratamiento, y curación en casos por *C. carrionii* en un tiempo de cuatro meses; la terbinafina tiene también un efecto antifibrótico. En algunos casos, es útil el fluconazol en dosis diarias de 150 a 300 mg.

Los mejores resultados se obtienen con el tratamiento con intervención quirúrgica o criocirugía, combinado con

terapéutica médica con itraconazol o terbinafina. Los porcentajes de curación varían de 30 a 50%. Se han propuesto modalidades de combinación de itraconazol, 200 a 400 mg/día, con terbinafina, 250 a 1 000 mg/día, alternados o concomitantes (en especial eficaz en infecciones por *F. monophora*); y para abatir costos, combinación de criocirugía con tratamiento intermitente con itraconazol, 400 mg/día por una semana cada mes. El posaconazol es eficaz en casos por *F. pedrosoi*; hay poca información sobre la eficacia del voriconazol, isavuconazol, caspofungina y anidulafungina.

En estudios experimentales se ha observado que al emplear anticuerpos contra melanina se favorece la fagocitosis de las células fúngicas, además de inhibir su crecimiento y reproducción. No se han esclarecido los mecanismos, pero probablemente en un futuro pueda emplearse como terapia adyuvante.

## Pronóstico

La enfermedad es crónica y benigna; la respuesta al tratamiento es mejor en *C. carrionii*. La gran extensión en algunos pacientes causa minusvalidez funcional y las consecuentes implicaciones socioeconómicas y ocupacionales. Puede requerirse amputación.

## Prevención

Uso de calzado en campesinos, utilización de guantes si se manejan maderas, higiene adecuada, y mejor nutrición.

## Bibliografía

- ♦ Ameen M. *Chromoblastomycosis: clinical presentation and management*. Clin Exp Dermatol 2009;34(8):849-54.
- ♦ Ameen M. *Managing chromoblastomycosis*. Trop Doct 2010;40(2):65-7.
- ♦ Arenas R. *Chromoblastomycosis*. En: Jacobs PH, Nall L (ed). *Antifungal drug therapy: A complete guide for the practitioner*. New York. Marcel-Dekker 1990:43-50.
- ♦ Badali H, Bonifaz A, Barrón-Tapia T, Vázquez-González D, et al. *Rhinochadiella aquaspersa, proven agent of verrucous skin infection and a novel type of chromoblastomycosis*. Medical Mycology 2010;48(5):696-703.
- ♦ Barba-Gómez F, Mayorga J, McGinnis MR, González-Mendoza A. *Chromoblastomycosis caused by Exophiala spinifera*. J Am Acad Dermatol 1992;26:367-370.
- ♦ Batista da Silva M, Pereira da Silva J, Pereira Yamano S, Salgado U, Picanço-Diniz, Guedes C. *Development of Natural Culture Media for Rapid Induction of Fonsecaea pedrosoi Sclerotic Cells In Vitro*. J Clin Microbiol.2008;46(11):3839-3841.
- ♦ Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saúl A. *Chromoblastomycosis: Clinical and mycologic experience of 51 cases*. Mycoses 2001;44:1-7.
- ♦ Bonifaz A, Saul A, Paredes-Solis V, Araiza J, Fierro-Arias L. *Treatment of chromoblastomycosis with terbinafine: experience with four cases*. J Dermatol Treat 2005;16:47-51.
- ♦ Caligiorne RB, Resende MA de, Dias-Neto E, Oliveira SC, Azevedo V. *Dematiaceous fungal pathogens: Analysis of ribosomal DNA gene polymorphism by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism*. Mycoses 1999;42:609-614.
- ♦ Cunha M, Franzen AJ, Seabra S, Herbst M, Vugman N, Borba L, Souza W, Rozental S. *Melanin in Fonsecaea pedrosoi: a trap for oxidative radicals*. BMC Microbiology 2010;10:80.
- ♦ de Andrade TS, Cury AE, de Castro LG, Hirata MH, Hirata RD. *Rapid identification of Fonsecaea by duplex polymerase chain reaction in isolates from patients with chromoblastomycosis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57:267-272.
- ♦ de Hoog GS, Nishikaku AS, Fernandez-Zeppenfeldt G, et al. *Molecular analysis and pathogenicity of the Cladophialophora carrionii complex, with the description of a novel species*. Stud Mycol 2007;58:219-34.
- ♦ Dos Santos A, Minelli L. *Melanoma in a long-standing lesion of chromoblastomycosis*. Int J Dermatol 2006;45:1331-1333.
- ♦ Esterre P, Jahevitra M, Andriantsimahavandy A. *Humoral Immu-*

- ne response in chromoblastomycosis during and after therapy. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7(3):497-500.
- ◆ Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER *et al.* Treatment of chromomycosis with terbinafine: Preliminary results of an open pilot study. *Br J Dermatol* 1996;134(Suppl 46):33-36.
  - ◆ Esterre P. *Chromoblastomycosis*. En: Merz WG, Hay RJ (eds). *Medical mycology*. Topley's & Wilson's Microbiology and microbial infections. 10th ed. London. Arnold 2005:356-66.
  - ◆ Esterre P, Queiroz-Telles F. *Management of chromoblastomycosis: Novel perspectives*. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:148-152.
  - ◆ Garcia-Marques S. *Detection of delayed hypersensitivity to Fonsecaea pedrosoi metabolic antigen (chromomycin)*. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2008;49(2):95-101.
  - ◆ Kumarasinghe SPW, Kumarasinghe MP. *Itraconazole pulse therapy in chromoblastomycosis*. *European J Dermatol* 2000;10(3):220-2.
  - ◆ Lee MW, Hsu S, Rosen T. *Spores and mycelia in cutaneous chromomycosis*. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(5 Pt 2):850-852.
  - ◆ Minotto R, Varejao-Bernardi CD, Mallmann LF *et al.* *Chromoblastomycosis: A review of 100 cases of Rio Grande do Sul, Brazil*. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:585-592.
  - ◆ Najafzadeh MJ, Sun J, Vicente V, Xi L, van den Ende AH, de Hoog GS. *Fonsecaea nubica sp. nov, a new agent of human chromoblastomycosis revealed using molecular data*. *Med Mycol* 2010 Mar 22.
  - ◆ Negroni R, Tobon A, Bustamante B *et al.* *Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005;47:339-346.
  - ◆ Ogawa MM, Alchorne M, Barbieri A *et al.* *Lymphoscintigraphic analysis in chromoblastomycosis*. *Int J Dermatol* 2003;42:622-625.
  - ◆ Perez-Blanco M, Hernandez Valles R, Zeppenfeldt GF, Apitz-Castro R. *Ajoene and 5-fluorouracil in the topical treatment of Cladophialophora carrionii chromoblastomycosis in humans: a comparative open study*. *Med Mycol* 2003;41:517-520.
  - ◆ Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitales R, Guedes C, Bonifaz A. *Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment*. *Medical Mycology* 2009;47(1):3-15.
  - ◆ Quaresma J. *Is TGF-beta important for the evolution of subcutaneous chronic mycoses?* *Med Hypotheses* 2008;70(6):1182-1185.
  - ◆ Ranawaka RR, Amarasinghe N, Hewage D. *Chromoblastomycosis: combined treatment with pulsed itraconazole therapy and liquid nitrogen cryotherapy*. *Int J Dermatol* 2009;48(4):397-400.
  - ◆ Rosen T, Overholt M. *Persistent viability of the Medlar body*. *Int J Dermatol* 1996;35(2):96-98.
  - ◆ Saeb M, Arenas R. *Chromoblastomycosis: informe de cinco casos con énfasis histopatológico y terapéutico*. *Derm Venez* 1999;37(2):46-50.
  - ◆ Sun J. *Rapid detection of pathogenic fungi using loop-mediated isothermal amplification, exemplified by Fonsecaea agents of chromoblastomycosis*. *J Microbiol Methods* 2010;80(1):19-24.
  - ◆ Surash S, Tyagi A, Hoog GS de, Zeng JS, Barton RC, Hobson RP. *Cerebral phaeohiphomyces caused by Fonsecaea monophora*. *Medical Mycology* 2005;43:465-472.
  - ◆ Torres E, Gil-Berinstain J, Lievanos Z, Arenas R. *Carcinoma epidermoide como complicação letal de lesões crônicas de cromoblastomycose*. *Ann Brasil Dermatol* 2010;85(2):267-271.
  - ◆ Vijaya D, Kumar BH. *Chromoblastomycosis*. *Mycoses* 2005;48:82-84.
  - ◆ Xi L, Sun J, Lu C, Liu H, Xie Z *et al.* *Molecular diversity of Fonsecaea (Chaetothyriales) causing chromoblastomycosis in southern China*. *Med Mycol* 2009;47(1):27-33.
  - ◆ Yamagishi Y, Kawasaki K, Ishizaki H. *Mitochondrial DNA analysis of Phialophora verrucosa*. *Mycoses* 1997;40:329-334.
  - ◆ Zhang JM. *Synergistic effects of terbinafine and itraconazole on clinical isolates of Fonsecaea monophora*. *Eur J Dermatol* 2009;19(5):451-455.



En 1931, Jorge Lobo, en Recife (Pernambuco), Brasil, describió la enfermedad en un indígena de 52 años del valle del Amazonas; la consideró una forma menor de paracoccidiodomicosis, y la denominó blastomicosis *queloidea*. En 1938, Amadeu Fialho comunicó un caso similar en el cual realizó estudio histológico, y lo llamó “enfermedad de Lobo”. En 1940, O. Fonseca Filho y Arêa Leão clasificaron el hongo aislado como *Glenospora lobo*. En 1949, F. Almeida y Carlos da Silva Lacaz lo denominaron *Paracoccidiodoides lobo*, con base en estudios experimentales en animales; hoy se ha comprobado que esa cepa correspondía a *Paracoccidiodoides brasiliensis* y que los hongos aislados en casos posteriores son contaminantes.

En 1952, I. Campo-Aasen describió el primer caso en Venezuela. En 1956, R. Ciferri y colaboradores caracterizaron el hongo, y en 1958, Dante Borelli propuso el nombre de lobomicosis. En 1967, R. G. Baruzzi y colaboradores señalaron la existencia de lobomicosis en indios Cayabi, quienes tienen la creencia de que la adquirieron a partir de niños enfermos capturados por la tribu ipeni; el mismo autor, al observar más de 20 años a pacientes de esta región, concluyó en 1989 que el padecimiento depende de factores ambientales y no genéticos.

En 1971, G. Migaki, M. G. Valerio, B. Irviene y M. Garner encontraron la enfermedad en delfines del Atlántico (por ello se considera que el hongo es patógeno hidrofílico).

En 1977, J. Zavala Velázquez y A. Reyes Pérez observaron el primer caso en México en un agricultor del estado de Tabasco, y durante el decenio de 1980-1989 el autor de esta obra confirmó mediante estudio micológico el diagnóstico de un caso estudiado por Lucía Castañeda, también en Tabasco, aunque al parecer se trataba del mismo enfermo anterior.

En 1979, da Silva Lacaz y P. Rose, en Brasil, compilaron la bibliografía publicada entre 1931 y 1978. En 1983 se publicó el primer caso en seres humanos fuera de Latinoamérica en un holandés que cuidaba delfines en un acuario. En 1999, se informó el primer caso en EUA en un paciente de 42 años de edad residente en Georgia, con el antecedente de un viaje siete años antes a la catarata Salto Ángel en la zona de Canaima en Venezuela.

En 1999, Paulo R. Taborda, Valeria A. Taborda y Michael R. McGinnis, le denominaron *Lacazia lobo*. En la última década Leonel Mendoza y colaboradores han tratado de descifrar el enigma taxonómico; primero lo colocaron en los Onygenales dimórficos, y posteriormente por sus afinidades filogenéticas y usando estrategias moleculares lo han colocado en un taxón hermano de *Paracoccidiodoides brasiliensis*.

Ante el cambio de género del agente etiológico se propone el cambio de nombre del padecimiento de lobomicosis a lacaziosis.

## Sinonimia

Blastomicosis queleidea, enfermedad de Jorge Lobo.

## Definición

Micosis profunda de seres humanos y delfines, originada por *Lacazia (Loboa) lobo*, levadura en forma parasitaria y hasta ahora incultivable. Se caracteriza por lesiones cutáneas únicas o múltiples, constituidas por nódulos, que pueden formar placas verrugosas, vegetantes, o queleideas de evolución crónica. No hay tratamiento satisfactorio.

## Datos epidemiológicos

Es exclusiva de Latinoamérica (figura 15-1); sólo hay un caso en Francia (además del caso reportado en Holanda), probablemente adquirido de manera ocupacional por contagio con un delfín de un acuario. En 1975 se habían informado 100 casos; hasta 1986, 219; en 1992, 307; en 1995 se habían estudiado 418 casos, y hasta 2003 ya existían 477; hoy en día hay alrededor de 500 casos registrados. La mayoría de los pacientes proviene del valle del Amazonas; entre 1957 y 1986 se diagnosticaron 57 casos en indios Cayabi en la zona de Mato Grosso, y hasta 2003 había 61 casos reportados, lo que constituye 21% del total de los enfermos registrados.

Predomina en varones, con proporción de 7 a 9:1; en los indígenas en Brasil, 32% de los afectados es del sexo femenino. Se ha observado en niños y ancianos, desde uno hasta 70 años de edad, y predomina de los 30 a 40 años de edad. Afecta a cualquier grupo étnico, se observa en áreas rurales en campesinos, mineros y cazadores; así como en pescadores y personas que tienen contacto con agua. No se conocen factores predisponentes ni están bien definidas sus características ecológicas. Se ha encontrado en siete delfines del Atlántico, en el Golfo de México entre Florida, el Caribe y la costa brasileña. Su distribución geográfica se extiende del sur de México a la parte central de Brasil y Bolivia; predomina en la región amazónica de Mato Grosso. En Venezuela, es preponderante en la parte sur del río Orinoco. Se han registrado los siguientes casos por país: 307 en Brasil; 50 en Colombia; 34 en Surinam; 23 en Venezuela; 21 en Costa Rica; 16 en la Guyana (Guayana) Francesa; 13 en Panamá; tres en Bolivia;



**Figura 15-1.** Distribución de la lacaziosis en seres humanos y delfines. (Modificada de Talhari S, Pradinaud R. En: Merz WG, Hay RJ (eds). Topley & Wilson's Medical Mycology. Microbiology and microbial infections. 10th ed. London. Arnold 2005:431-435 y Rippon JW. Medical Mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders, 1988:353-361.)

tres en Perú; dos en Ecuador; dos en Guyana (Guayana) Británica; uno en México; uno en Europa, y uno en EUA.

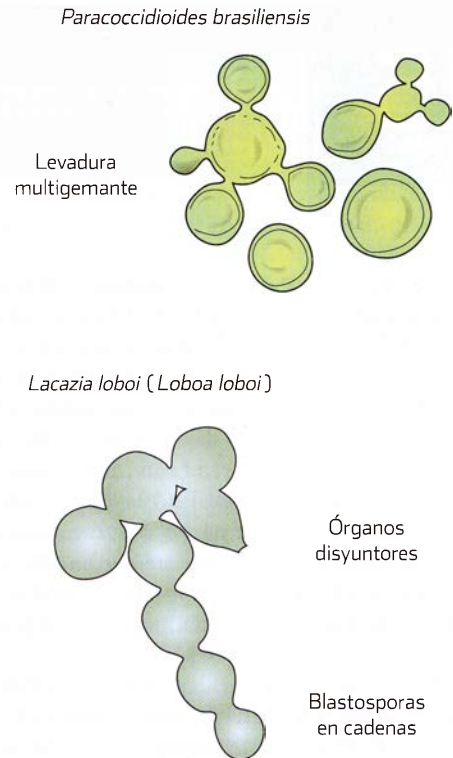
Los pacientes provienen de regiones con clima marítimo tropical, temperatura anual de 24 °C, precipitación pluvial de 2 000 mm, y cercanas al nivel del mar.

No se ha reportado transmisión de una persona a otra, y sólo hay un informe de transmisión de un delfín a ser humano.

## Etiopatogenia

El microorganismo causal, *Lacazia (Loboa) loboi* (Fonseca, Filho y Arêa Leão [Ciferri, Azevedo, Campos y Siqueria-Carneiro, 1956]), no se ha cultivado *in vitro*. Es un hongo clasificado como dimórfico, termosensible a 37 °C, con dos tipos: A y B. Desde el punto de vista filogenético se localiza entre los géneros *Blastomyces* y *Paracoccidioides*. El nuevo género *Lacazia* fue propuesto por Taborda, Taborda y McGinnis para este agente patógeno obligado que causa micosis en mamíferos, y se considera que lo que se denominó *Loboa loboi* ahora es sinónimo de *Paracoccidioides brasiliensis*.

La clasificación taxonómica de *L. loboi* durante muchos años fue controvertida; por sus afinidades filogenéticas (rDNA) en tejido de delfines inicialmente se colocó en el reino



**Figura 15-2.** Levaduras causantes de dos diferentes micosis profundas.

*Fungi*, cercano a *P. brasiliensis*. Recientemente el análisis de secuencias de DNA y espaciador interno transcrito (ITS, del inglés *internal transcribed spacer*) rRNA, y la codificación de secuencias parciales del factor I de ribosilación 4, ADP-quitina-sintetasa y gp43 mostró un taxón independiente pero hermano a *Paracoccidioides* dentro de *Ajellomycetaceae*.

Las denominaciones históricas son:

*Glenosporella loboi* (Fonseca, Filho, Arêa Leão, 1940).

*Paracoccidioides loboi* (Almeida, Lacaz, 1949).

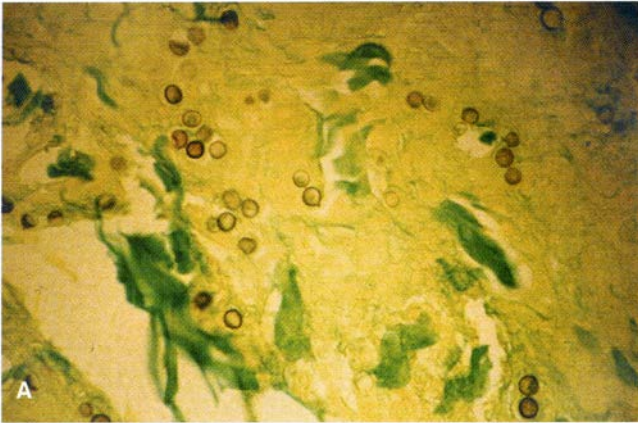
*Blastomyces loboi* (Langeron, Vanbreuseghem, 1952).

*Loboa loboi* (Fonseca, Filho, Arêa Leão [Ciferri, Azevedo, Campos, Siqueria-Carneiro, 1956]).

*Lobomyces loboi* (Pradinaud, 1988).

*Lacazia loboi* (P. Taborda, A. Taborda, Mc-Ginnis, 1999).

En forma parasitaria en seres humanos o delfines del Atlántico y de un estero del río Surinam (*Tursiops truncatus* y *Sotalia fluviatilis*, respectivamente), se encuentra como levadura con blastosporas monogemantes en general unidas a la célula madre por un puente tubular u órgano disyuntor, y ocasionalmente genera pseudohifas (figuras 15-2 y 15-3). La patogenia no es muy clara; en seres humanos quizá penetre por un traumatismo inoculador, como pinchadura con plantas o picadura de insectos del medio ambiente; no se ha documentado la transmisión interhumana, pero sí su inoculación accidental con animales de laboratorio; se ha señalado la autoinoculación, mas no está bien demostrada la diseminación linfática ni hematogena. Este hongo se restringe al tejido



**Figura 15-3.** *Lacazia (Loboa) loboi*, biopsia con tinción de Gomori-Grocott (**A.** 25x. **B.** 100x).

celular subcutáneo y prefiere los lugares de temperatura más baja del organismo, por lo que no afecta vísceras. También es muy posible su sensibilidad a productos bioquímicos de glándulas sebáceas dado que: se observa en piel lampiña, no afecta piel cabelluda, y los delfines son animales sin pelo. Debido a la reacción cicatrizal, se ha señalado que la fibrosis hística podría intervenir en la inmunorregulación. El hongo es muy primitivo y tiene patogenicidad mínima; la abundancia de elementos parasitarios parece depender de que no se destruyen. Tal vez se transmite de delfines al ser humano; sin embargo, al realizar un análisis morfométrico computarizado y por microscopía electrónica, las células que infectaron delfines fueron significativamente más pequeñas que las que infectan a seres humanos, lo que parece indicar que el organismo no es idéntico en ambos huéspedes, aunque probablemente proviene de un ambiente marino.

## Clasificación

Queloides, infiltrante, gomoso, ulcerado, verrugoso y ganglionar.

## Cuadro clínico

Se desconoce la duración del periodo de incubación; quizá sea de meses o años, dado que, al parecer, una vez dentro del organismo el hongo es fagocitado y posteriormente inicia un lento proceso reproductivo en el interior de la célula.

La enfermedad se manifiesta por lesiones cutáneas únicas o múltiples, que predominan en áreas expuestas y de temperatura más baja, como los pabellones auriculares (26%), la cara, las extremidades (inferiores 31% y superiores 20%) (figura 15-4), nalgas, y menos en tronco. Está constituida por nódulos de aspecto queloideo, bien limitados, lisos y móviles con consistencia dura a la palpación, del color de la piel o ligeramente pigmentados, con telangiectasias en su superficie, y asintomáticos; aunque en ocasiones los pacientes llegan a referir dolor o prurito leve. Las lesiones iniciales

son infiltradas, pequeñas y aumentan lentamente de tamaño; aparecen nódulos satélite o que tienden a mostrar coalescencia (figura 15-5). Con el tiempo, se tornan verrugosas o se ulceran y cubren de pequeños puntos negros y dejan cicatrices atróficas con áreas de hipopigmentación (figuras 15-6 y 15-7). Casi nunca afecta ganglios (10 a 25%). La evolución es crónica y progresiva; se han observado casos de 30 a 40 hasta 60 años de evolución. No hay afección sistémica ni alteraciones del estado general; en algunos individuos se encuentran lesiones concomitantes recientes y antiguas, y el aspecto clínico es sumamente pleomórfico.

En delfines, las lesiones se encuentran en partes expuestas al aire y traumatizadas. Además de las formas infiltrada, queloides y gomosa, rara vez se encuentran las formas verrugosa y ulcerada.



**Figura 15-4.** Lacaziosis, lesiones queloides y cicatrices atróficas (caso mexicano).



**Figura 15-5.** Lacaziosis, lesiones nodulares en pabellón auricular. (Pradinaud R. Institut Guyanais de Dermatologie Tropicale, Cayenne. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4, 9th ed. London. Arnold, 1998:353-61.)

## Estudio micológico

El examen directo con hidróxido de potasio se realiza en triturado de biopsia (macerado con solución salina), raspado quirúrgico o escamas. Se observan levaduras abundantes de 7 a 12 micrómetros de diámetro, esféricas o en forma de limón, multinucleadas y con pared doble (figuras 15-2 y 15-3) con gránulos en el interior. Se agrupan en cadenas a veces ramificadas, de 10 a 20 células; en la espora terminal se puede observar un brote germinativo. Se visualiza fácilmente



**Figura 15-6.** Lacaziosis, lesiones verrugosas. (Pradinaud R. Institut Guyanais de Dermatologie Tropicale, Cayenne. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4, 9th ed. London. Arnold, 1998:353-61.)



**Figura 15-7.** Lacaziosis, acercamiento de lesiones nodulares y verrugosas. (Pradinaud R. Institut Guyanais de Dermatologie Tropicale, Cayenne. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4, 9th ed. London. Arnold, 1998:353-61.)

con blanco de calcoflúor bajo fluorescencia. Se han propuesto la aspiración con aguja fina y la citología exfoliativa como métodos rápidos, económicos y no invasivos.

No se ha logrado cultivar el hongo ni producir enfermedad experimental; ocasionalmente se ha reproducido en hámsteres (cricetos), tortugas, ratones y armadillos, sobre todo inmunodeficientes. Es muy difícil causar la enfermedad pues el periodo de incubación es muy prolongado, en promedio de ocho meses (o más). Las características histológicas de las lesiones en delfines y seres humanos son similares, pero los estudios de microscopía electrónica muestran levaduras pequeñas en los primeros y grandes en los segundos.

## Datos histopatológicos

La epidermis es atrófica o se encuentra hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Por debajo de la epidermis hay una banda delgada de tejido conjuntivo que la separa del infiltrado inflamatorio. En la dermis superficial, aparecen granulomas constituidos por histiocitos, células gigantes (por lo general, reacción de tipo a cuerpo extraño) y linfocitos perivasculares con proliferación de macrófagos; y éste es atravesado por tabiques conjuntivos de espesor variable; se pueden observar microabscesos y áreas de fibrosis. Las levaduras multinucleadas son intracelulares (dentro de macrófagos o células gigantes multinucleadas) o extracelulares, y miden 7 a 12 micrómetros. En general, las blastosporas permanecen unidas por puentes estrechos y forman cadenas de 10 a 20 levaduras; ocasionalmente se observan cuerpos disyuntores. Las levaduras se tiñen débilmente con hematoxilina y eosina; en cambio, es muy fácil observarlas con PAS (ácido peryódico de Schiff) o tinción de Gomori-Grocott (figura 15-3); con la tinción de Gridley el citoplasma es café (marrón) amarillento, la pared rosada y los núcleos negros. Prácticamente no se observan neutrófilos ni linfocitos B, y jamás necrosis. A veces también se han observado cuerpos asteroides.

Recientemente se ha empleado la digestión del tejido de biopsia con dispasa para la extracción del hongo con su posterior observación con microscopía fluorescente.

## Datos de laboratorio

No se ha demostrado la utilidad de la intradermoreacción con el antígeno de *L. loboi*. El estudio inmunohistoquímico revela proliferación de macrófagos. No hay estudios inmunológicos ni serológicos, y el antígeno de *Lacazia* de 193 kDa muestra reacción cruzada con *P. brasiliensis*. Se han comprobado anticuerpos fijadores y reacciones cruzadas con *P. brasiliensis*, *S. schenckii* y *C. albicans*.

## Diagnóstico diferencial

Queloides, fibromas, dermatofibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, lepra, paracoccidioidomicosis (figura 18-4), leishmaniasis, tuberculosis verrugosa, cromoblastomicosis (figura 14-11), lupus vulgar, carcinoma espinocelular, metástasis y esporotricosis (figuras 13-6 y 13-7). En el estudio histopatológico se confunde con *P. brasiliensis* (figura 18-11), *H. capsulatum* var. *duboisii* (figura 17-2), *C. neoformans* (figura 21-8) y *Leishmania* sp.

## Complicaciones

Infección agregada y carcinoma espinocelular.

## Tratamiento

No hay uno eficaz, salvo en lesiones pequeñas que se pueden extirpar quirúrgicamente o tratar con criocirugía. La recurrencia es común. Se han utilizado sin buenos resultados: sulfas de eliminación lenta, clofazimina, ketoconazol, anfotericina B, 5-fluorocitosina e itraconazol; tal vez puedan utilizarse los nuevos derivados triazólicos (posaconazol, voriconazol, ravuconazol).

Los dos fármacos que ofrecen mejores resultados son el trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg cada 12 h, y la clofazimina, 100 mg/día, por tiempo prolongado. En ocasiones la asociación de clofazimina e itraconazol, ambos 100 mg/día durante un año ha dado buenos resultados.

Es probable que a largo plazo sea posible interferir en la regulación del proceso cicatrizal con la ayuda de citocinas, como el interferón- $\gamma$  que se usa en queloides verdaderos, o con anticuerpos monoclonales de actividad antifibrosante.

## Pronóstico

Es benigno; la enfermedad es crónica y de evolución lenta; pero puede ser incapacitante. Se han registrado recurrencias tardías luego de tratamiento quirúrgico.

## Bibliografía

- ◆ Arival C. *Lobomycosis*. En: Tying S, Lupi O, Hengge U. (eds.). *Tropical Dermatology*. Philadelphia. Elsevier 2006:207-209.
- ◆ Bermudez L, Van Bresse MF, Reyes-Jaimes O, Sayegh AJ, Paniz-Mondolfi AE. *Lobomycosis in man and lobomycosis-like disease in bottlenose dolphin, Venezuela*. *Emerg Infect Dis* 2009;15(8):1301-3.
- ◆ Bonifaz A. *Micología médica básica* 3a ed. México. McGraw-Hill 2010:211-215.
- ◆ Burns RA, Roy JA, Woods C et al. *Report of the first human case of lobomycosis in the United States*. *J Clin Microbiol* 2000;38(3):1283-1285.
- ◆ Esterre P, Pradinaud R, Ravisse P. *Etude immunohistochemique de la lésion cutanée de lobomycose*. *J Mycol Med* 1991;1:276-283.
- ◆ Haubold EM, Cooper Jr CR, Wen JW, McGinnis MR, Cowan DE. *Comparative morphology of Lacazia loboi (syn. Loboia loboi) in dolphins and humans*. *Med Mycol* 2000;38:9-14.
- ◆ Herr RA, Tarcha EJ, Tabora PR, Taylor JW, Ajello L, Mendoza L. *Phylogenetic analysis of Lacazia loboi places this previously uncharacterized pathogen within the dimorphic Onygenales*. *J Clin Microbiol* 2001;39(1):309-14.
- ◆ Kwon-Chung KJ. *Phylogenetic spectrum of fungi that are pathogenic to humans*. *Clin Infect Dis* 1994;19(Suppl 1):S1-S7.
- ◆ Lacaz CS, Rodríguez MC, Porto E. *Paracoccidioides loboi/Loboia loboi questao de nomenclatura médica*. *An Bras Dermatol* 1994;69(2):143-144.
- ◆ Mendoza L, Vilela R, Rosa PS, Fernandes Belone AF. *Lacazia loboi and Rhinosporidium seeberi: a genomic perspective*. *Rev Iberoam Micol* 2005;22(4):213-6.
- ◆ Paniz-Mondolfi AE, Reyes Jaimes O, Dávila Jones L. *Lobomycosis in Venezuela*. *Int J Dermatol* 2007;46(2):180-5.
- ◆ Paniz-Mondolfi AE, Reyes-Jaimes O, Dávila-Jones L. *Lobomycosis in Venezuela*. *Int J Dermatol* 2007;46:180-185.
- ◆ Pradinaud R, Talhari S. *Lobomycose*. *Encycl Méd Chir. Maladies infectieuses*. Paris. Maloine 1996:608.
- ◆ Ramos-E-Silva M, Aguiar-Santos-Vilela F, Cardoso-de-Brito A, Coelho-Carneiro S. *Lobomycosis. Literature review and future perspectives*. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100 (Suppl 1):92-100.
- ◆ Rippon JW. *Medical mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders 1988:353-361.
- ◆ Rosa PS, Belone AD, Lauris JR, Soares CT. *Fine-needle aspiration may replace skin biopsy for the collection of material for experimental infection of mice with Mycobacterium leprae and Lacazia loboi*. *Int J Infect Dis* 2010;14(1).

- ◆ Rosa PS, Teixeira-Soares C, Fernandes-Belone A de F, Vilela R, Ura S, Curi-Filho M, Mendoza L. *Accidental Jorge Lobo's disease in a worker dealing with Lacazia loboi infected mice: a case report*. J Med Case Reports 2009;3:67.
- ◆ Salgado CG, Tavares LS, Plautz HL, Da Silva MB, Yamano SS, Da Costa PF, Hamoy IG, Marinho AN, Santos AK, Salgado UI, Da Silva JP. *Enzymatic isolation of Lacazia loboi cells from skin lesions of lobomycosis*. Med Mycol 2009;47(2):119-23.
- ◆ Symmers WS. *A possible case of Lobo's disease acquired in Europe from a bottle-nosed dolphin (Tursiops truncatus)*. Bull Soc Path Exot 1983;76:777-789.
- ◆ Taborda PR, Taborda UA, McGinnis MR. *Lacazia loboi; gen. nov., comb. nov., the etiologic agent lobomycosis*. J Clin Microbiol 1999;37(6):2031-2033.
- ◆ Talhari C, Chrusciak-Talhari A, de Souza JV, Araújo JR, Talhari S. *Exfoliative cytology as a rapid diagnostic tool for lobomycosis*. Mycoses 2009;52(2):187-9.
- ◆ Talhari S, Pradinaud R. *Lobomycosis*. En: Merz WG, Hay RJ (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 10th ed. London. Arnold 2005:433-35.
- ◆ Vilela R, Rosa PS, Belone AF, Taylor JW, Diório SM, Mendoza L. *Molecular phylogeny of animal pathogen Lacazia loboi inferred from rDNA and DNA coding sequences*. Mycol Res 2009;113(Pt 8):851-7.
- ◆ Zavala J, Reyes PA. *Enfermedad de Lobo (lobomycosis: primer caso mexicano)*. Dermatol Rev Mex 1978;28:5-12.

# Sección IV

## Micosis sistémicas

### Contenido

16 Coccidioidomicosis

17 Histoplasmosis

18 Paracoccidioidomicosis

19 Blastomicosis

# 16

## Coccidioidomicosis

Desde el siglo pasado, investigaciones de antropología forense en esqueletos de habitantes de la cultura sinagua de Arizona que datan de los años 1400 a 1000 a.C. han demostrado que los individuos tuvieron infección por *Coccidioides immitis*.

En 1892, Alejandro Posadas, estudiante de medicina que trabajaba en el laboratorio del patólogo Robert Wernicke, describió el primer caso en Argentina, con el diagnóstico de psorospermia, como una variedad de micosis fungoide (figura 1-7). Observaron un parásito que consideraron un protozooario del género *Coccidia*. La cabeza de este paciente, un soldado de las pampas de nombre Domingo Escurra, posteriormente fue descubierta en 1948 por Flavio Niño, y ahora se conserva en el museo de anatomía patológica de la Escuela de Medicina de Buenos Aires (figura 16-1).

En 1895, en el Cooper Medical College, el cirujano Emmett Rixford, seguido por el Dr. T. C. Gilchrist en California, estudiaron el primer caso en EUA en un inmigrante portugués de las Azores, que se estableció en el valle de San Joaquín (en la localidad de Modesto) en 1886 y cuyo nombre era Yoas Furtado-Silveira. Poco tiempo después de la muerte del primer paciente, ambos médicos estudiaron el caso de otro inmigrante de las Azores, de nombre José Texeira Perei-

ra, en quien observaron el microorganismo en el estudio histopatológico, y encontraron las mismas alteraciones que en el caso precedente; por sugerencia del parasitólogo G. W. Stiles, lo consideraron un protozooario del género *Sporozoa*, cercano al género de los coccidios, y lo denominaron *Coccidioides immitis*; obtuvieron el moho en el cultivo, pero creyeron que se trataba de un hongo contaminante; sin embargo, el Dr. Welch, de la Johns Hopkins University, puso en duda que el microorganismo fuera un protozooario.

En 1900, Wilhelm Ophüls, y su ayudante, Herbert Moffitt, consideraron que era importante estudiar el moho aparentemente contaminante; identificaron como hongo al microorganismo patógeno, y reconocieron su dimorfismo parasitario por medio de inoculación experimental en cobayos; también identificaron a las vías respiratorias como la principal ruta de acceso al organismo y concluyeron que las endosporas de las esferas tenían una función importante en la quimiotaxis de polimorfonucleares. Asimismo, Ophüls creó el término **granuloma coccidioidal** para referirse a las formas progresivas de esta micosis.

En 1914, E. T. Cooks utilizó por vez primera la coccidioidina y una reacción de precipitación. En 1915, Ernest C.



**Figura 16-1.** Cabeza de Domingo Escurra (Argentina).

Dickson señaló la importancia epidemiológica de la parte sur de California y revisó 40 casos conocidos. En 1926, S. Mazza y S. E. Parodi estudiaron un segundo caso en Argentina y lo publicaron en 1929; denominaron al microorganismo *Pseudococcidioides mazzani*.

En 1932, R. A. Stewart y Karl Friedrich Meyer aislaron el hongo a partir de suelo californiano al tomar muestras de tierra cercanas a una granja en la que habían muerto cuatro trabajadores filipinos por coccidioidomicosis grave. En 1938, se publicaron los resultados del estudio cooperativo de Ernest C. Dickson, de la Stanford University y Myrnie A. Gifford, del Kern County Health Department, quienes señalaron diferentes modalidades clínicas de la enfermedad en 15 pacientes y la denominaron coccidioidomicosis, además de haber registrado la aparición de eritema nudoso en tres de ellos; posteriormente identificaron seis casos más con las mismas características, y comprobaron que presentaban una prueba cutánea de hipersensibilidad fuertemente positiva frente a un antígeno obtenido del hongo, y al mismo tiempo describieron la incidencia estacional de la enfermedad. Entre 1940 y 1956, Charles E. Smith, un estudiante de Salud Pública, emprendió, con fondos aportados por la Fundación Rosenberg, un estudio sistemático de las características epidemiológicas de la coccidioidomicosis; acudía al valle de San Joaquín cuatro días por semana a practicar pruebas cutáneas en los habitantes y observar la reacción; tras 18 meses observó entre los enfermos a más de 400 pacientes con eritema nudoso y positividad a la intradermorreacción, y estableció el periodo de incubación; publicó observaciones que permitieron conocer mejor las características epidemiológicas. Durante la Segunda Guerra Mundial, ya como consultor de la Secretaría de Guerra, recorrió los desiertos de

California en un viejo Ford que llamaba “clamidospora voladora”; observó 39 500 reclutas que provenían de diferentes partes del país, lo cual le condujo a establecer que la primo-infección en general no causaba manifestaciones clínicas o que éstas eran benignas, que las presentaciones asintomáticas eran muy frecuentes, que los pacientes no caucásicos eran más susceptibles, y que las formas mortales eran muy raras; ideó una prueba de precipitación y estandarizó la coccidioidina; en campos de entrenamiento, redujo la incidencia de las infecciones al recomendar el uso de asfalto, reforestación y piscinas para modificar el ambiente.

Después, los discípulos de Smith, Hillel Levine y Demosthenes Pappagianis, continuaron sus estudios. Levine utilizó un antígeno de esferas de *Coccidioides*, llamado esferulina, en encuestas epidemiológicas realizadas en EUA y México. Por su parte, Pappagianis demostró la existencia de coccidioidomicosis en mamíferos marinos de la costa de California.

En 1967, Ricardo Negroni, en Argentina, señaló la existencia de sólo 27 casos en ese país. En 1958 y 1981, Marshall J. Fiese y David A. Stevens, respectivamente, publicaron dos de las revisiones más completas del tema; el primero fue el iniciador del tratamiento con anfotericina B en 1956, seguido poco tiempo después por William Winn. El uso de derivados azólicos empezó hacia 1980.

En México, en 1932, Raúl Cicero y T. G. Perrin presentaron el primer caso en la Academia Nacional de Medicina; se trataba de un paciente mexicano radicado en Auckland y diagnosticado por D. Templeton en 1930. En 1945, Antonio González Ochoa y García, mediante aplicación de intradermorreacciones, definieron zonas endémicas en 53 comunidades de todo el país, definiendo tres regiones endémicas mayores y tres microrregiones. En 1946, Fernando Latapí (figura 1-9) y A. González Chávez comunicaron el segundo caso en un bracero de Michoacán que presentó lesiones pulmonares y cutáneas en el valle de San Joaquín.

En 1948, Gastón Madrid publicó el primer caso autóctono en México en un paciente de Hermosillo, Sonora. En 1951, Pérez Reyes y Larre señalaron el hallazgo de un foco endémico en Michoacán, zona autóctona confirmada por Vega Núñez en 1962. El sur de Estados Unidos y la zona fronteriza norte de México se consideran las regiones de más alta endemia en el mundo; por ello, A. González Ochoa (figura 1-11) llamó a la coccidioidomicosis “la micosis mexicana”, pues la parte endémica de Norteamérica perteneció a México en el siglo XIX.

A finales del siglo pasado, Óscar Velasco Castrejón estudió la eficacia del factor de transferencia en pacientes con coccidioidomicosis resistente a anfotericina B.

En 1996 se reconoció como enfermedad definidora del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), y en las últimas décadas se ha comportado como un hongo emergente oportunista en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en trasplantados; las nuevas terapéuticas biológicas pueden predisponer a infección por este hongo. En el presente siglo se reconoce a este hongo como un agente potencial de bioterrorismo porque es muy infeccioso y esporula fácilmente en el laboratorio.



## Sinonimia

Granuloma coccidioidal, fiebre del valle de San Joaquín, enfermedad de California, enfermedad de Posadas y Wernicke.

## Definición

Micosis sistémica que se adquiere por inhalación, afecta los pulmones y puede ser asintomática, benigna, grave o mortal. Las formas diseminadas quizá afecten meninges, huesos, articulaciones, piel y tejido celular subcutáneo. Es causada por el hongo dimorfo *Coccidioides immitis* en California, y por *C. posadasii* fuera de esta área. El microorganismo actúa como agente patógeno primario en individuos sanos y como oportunista en inmunodeficientes. En las presentaciones moderadas, la recuperación deja inmunidad a la reinfección.

## Datos epidemiológicos

Es la micosis de origen respiratorio más frecuente y grave. Se calculan en EUA 150 000 casos nuevos por año, 60% asintomáticos y 1% de formas diseminadas. Se presenta en cualquier sexo o edad; las formas más graves predominan en grupos étnicos afroamericanos, filipinos y mexicanos que viven en EUA, así como en embarazadas y niños. La distribución geográfica en el continente americano está restringida a zonas de clima árido o semiárido, con poca precipitación pluvial (que oscila entre 150 y 500 mm/año), baja altitud, suelo arenoso con alto contenido de sales, pH alcalino, y vegetación escasa de tipo espinoso; además se ha aislado de madrigueras de los roedores nativos; el hongo puede vivir hasta 30 cm debajo de la tierra. La infección depende de la exposición al hongo, por lo que es más frecuente en campesinos, soldados, arqueólogos, trabajadores de la construcción, y puede ser accidental en laboratorios. Está expuesta toda persona que visita áreas endémicas o las habita. Se han registrado incrementos del número de casos después de temblores de tierra, sequías, cambios en el suelo (las altas concentraciones de sales eliminan la flora microbiana competitiva) y de la humedad relativa del suelo y el aire, así como migraciones de individuos susceptibles. Es más frecuente en escolares deportistas que en los que no practican deportes. Muchas especies de animales adquieren la enfermedad en forma natural (armadillos, caballos, ovejas, primates, asnos, leones marinos, delfines, zorras, búfalos y cerdos entre otros); los perros y gatos de zonas endémicas presentan infección primaria pulmonar, linfadenopatía y enfermedad diseminada a piel, sistema nervioso central (SNC) y otros órganos; se ha documentado una llama (*Lama glama*) con lesión ocular debida a *C. posadasii*.

En EUA, la zona endémica más importante se considera la parte sur, sobre todo Arizona, California, Nevada, Nuevo México, Utah y Texas. En Arizona, la incidencia aumentó más de 100% entre 1990 y 1995, y 180% entre ese año y 2001;

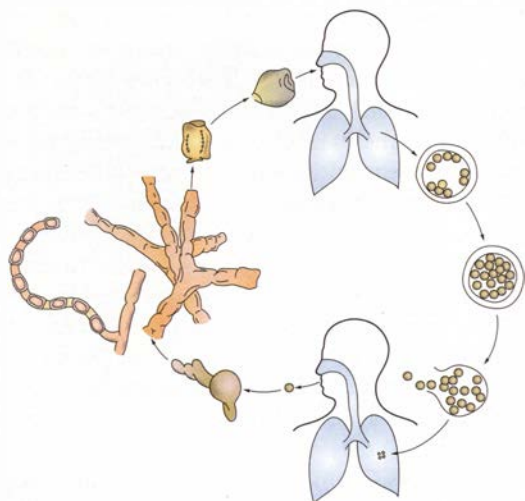
durante ese lapso se observaron 43 casos por 100 000 habitantes y en 2004, 63 por 100 000. En California entre 2000 a 2007 se registró un incremento de 2.4 a 8 por 100 000 habitantes. En el oeste de EUA se han registrado picos de nuevas infecciones en los meses de invierno. La mayor reproducción del hongo ocurre en épocas con mayor precipitación pluvial; sin embargo, las epidemias se relacionan con cambios ambientales, como tolvaneras, tormentas, temblores y sequías. Hay zonas endémicas en Guatemala, Honduras, El Salvador y Paraguay; en Venezuela, en los estados de Falcón, Lara y Zulia; en Colombia, en los estados de Guajira, Magdalena y César, y en Argentina, en el Chaco y la Patagonia (figura 16-2). Recientemente se han descrito focos en Piauí, Ceará, Bahía y Maranhao en Brasil. En México hay tres zonas endémicas mayores: la primera en la franja fronteriza norte, que abarca Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas, así como parte de Durango, Zacatecas y San Luis Potosí; la segunda en el litoral del Pacífico que incluye Sonora, Sinaloa, Nayarit y que se prolonga hasta Michoacán, y la tercera en la zona central del país. Además, hay tres microrregiones en los valles tropicales de Colima, Michoacán y Guerrero. En México la incidencia varía de 0.8 a 2.6 por 100 000 habitantes; sin embargo, desde hace 30 años sólo hay comunicaciones aisladas y no se han realizado estudios epidemiológicos que permitan conocer la situación actual de la enfermedad; hay un predominio evidente de *C. posadasii*, y la mayor parte de los casos se diagnostica en niños menores de cinco años y adultos mayores de 45.

## Etiopatogenia

El hongo *Coccidioides immitis* (Rixford, Gilchrist, 1896) (*Coccidioides* significa “que se parece a coccidias” [familia de protozoos esporozoarios parásitos]; *immitis* = grave) es difícil de clasificar, y es dimorfo imperfecto. En su modalidad



Figura 16-2. Zonas endémicas de coccidioidomicosis en América.



**Figura 16-3.** Ciclo de *Coccidioides* sp.

parasitaria, constituye una esférula con endosporas, y en la forma saprofítica, un moho de micelio tabicado (figura 16-3) que produce artroconidios táticos que alternan con células degeneradas y vacías o disyuntoras (figuras 3-23 y 3-29). Esta conidiogénesis es enteroártrica y libera artroconidios por rexólisis. No se ha encontrado su estado teleomorfo.

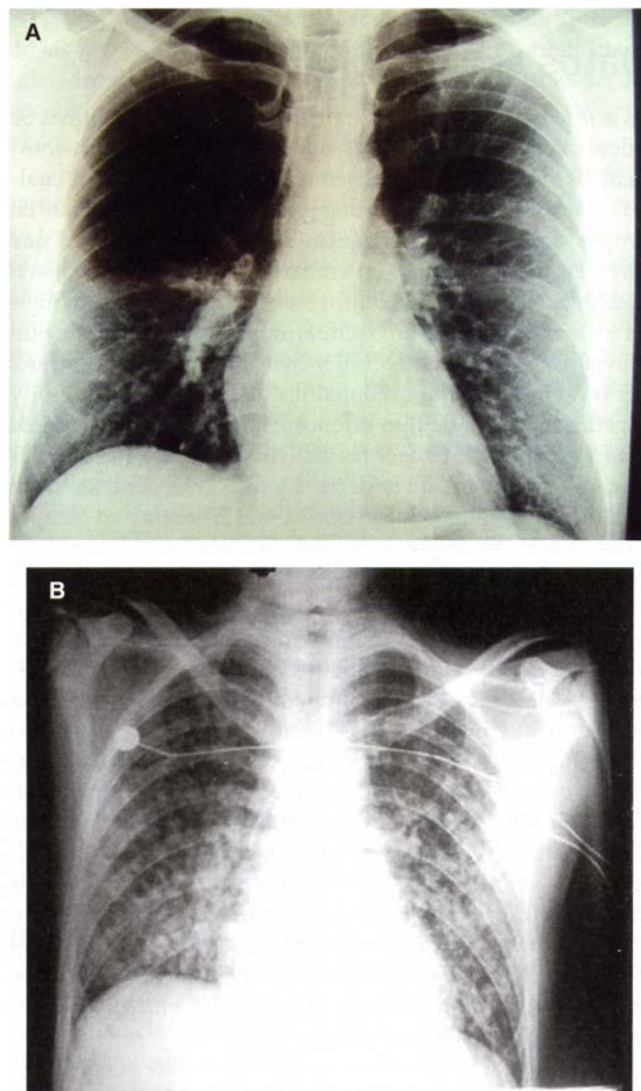
Recientemente, por comparación de genomas de varios hongos Onygenales, se ha propuesto la teoría de que *Coccidioides* no es un hongo saprofito, sino un microorganismo que ha evolucionado para permanecer asociado con sus huéspedes animales muertos en el suelo, lo cual mantiene la interrelación entre los ciclos de las fases “saprofita” y parasitaria.

Tiene características de Zygomycete (dado que la fase parasitaria se puede considerar un esporangio con esporangiosporas) y de Ascomycete, pero por ahora se coloca en Ascomycotina (puesto que no se le ha comprobado la formación de zigosporas), familia Onygenaleae, orden Onygenales. El porcentaje de guanina-citocina es similar en la esférula y en la hifa; por estudios genéticos ribosómicos (18S) está muy relacionado con *H. capsulatum*, *B. dermatitidis* y con un hongo no patógeno llamado *Uncinocarpus reesii*, aunque hay variaciones fenotípicas en el ácido desoxirribonucleico (DNA) de acuerdo a análisis de restricción enzimática. Por estudios de biología molecular se ha demostrado diversidad genómica y se ha descrito una especie no californiana, *C. posadasii* (Fisher, Koenig, Ehite, 2002), aunque algunos investigadores lo consideran una variante: *C. immitis* variedad *posadasii*. Sin embargo, presentan diferencias genotípicas, con diferentes secuenciación nucleotídica y distribución alélica; *C. immitis* se incluye dentro del grupo CA o II, y *C. posadasii* en el grupo No-CA o I.

Es el más virulento de los hongos que ocasionan micosis en seres humanos; constituye un agente patógeno primario que se adquiere por inhalación de las artrosporas que se encuentran en el suelo o en cultivos de laboratorio (figuras 16-3 y 16-4); las hifas se fragmentan en cadenas de artroco-

nidios que pueden dispersarse en el aire y son en potencia infecciosas luego de tres días de crecimiento. No es necesaria una exposición prolongada. Una vez inhalados, los artroconidios se alojan en los alvéolos pulmonares, y activan la primera línea de defensa, a cargo de polimorfonucleares y macrófagos; asimismo, se activa el sistema de complemento. Los macrófagos fagocitan los artroconidios, pero no pueden destruirlos, sino hasta que son activados por los linfocitos Th1. Otras células que se activan son los eosinófilos y los mastocitos, los cuales liberan grandes cantidades de IgE.

Desde que los artroconidios ingresan al sistema respiratorio hasta que se convierten en esférulas con endosporas, transcurre un promedio de 120 h; y 12 a 24 h después ocurre la “eclosión” de la esférula. El proceso de liberación de las endosporas tal vez se relacione con proteasas, glucosidasas (glucanasa) y quitinasa, que son antígenos vinculados con la inducción de anticuerpos. No se transmite de una persona a



**Figura 16-4.** Coccidioidomicosis. Radiografía: **A)** lesiones pulmonares; **B)** patrón nodular difuso.

otra porque no se adquiere de las esférulas presentes en expectoración o exudados, y sólo en un reporte se ha comprobado la transmisión por medio de la mordedura de un gato infectado. En 60% de los afectados no ocurren síntomas y hay recuperación espontánea con inmunidad específica a la reinfección. En 40% hay síntomas, y en 40% de estas infecciones la recuperación es completa; sin embargo, 10% queda con un nódulo o una cavidad residual. La primoinfección cutánea es excepcional. En la patogenia de la enfermedad participan mecanismos tóxicos, enzimáticos e inmunitarios. Estos últimos incluyen mediación de complemento, hipersensibilidad y citocinas. La interacción del hongo y el huésped involucra la inmunidad innata, la inmunidad celular y la inducción de protección por una respuesta de linfocitos T y producción de linfocinas. Experimentalmente, el interferón- $\gamma$  se ha relacionado con resistencia, y la interleucina 4, con susceptibilidad.

Por su parte, el hongo además de poseer un elevado potencial biótico (cada esférula puede producir hasta 800 endosporas), cuenta con mecanismos de defensa que lo protegen de la respuesta inmunitaria del huésped, como una metaloproteínasa conocida como MEP1, que degrada una glucoproteína de pared (SOWgp) en la superficie de las endosporas (la cual interactúa con los anticuerpos, y lleva a la opsonización del parásito); de este modo evita el reconocimiento de esta molécula por el sistema inmunitario, lo que contribuye a la persistencia del microorganismo patógeno en el huésped.

Se ha observado que la parte exterior de la pared del conidio es una envoltura hidrofóbica que puede servir como protección pasiva contra las enzimas y los productos oxidativos liberados por las células de defensa del huésped, y que la sustancia “mucilaginosa” que envuelve a las endosporas cuando éstas emergen de la esférula funciona como protección contra los fagocitos. Además, se ha propuesto que en la virulencia participan grupos sulfhidrilo y disulfato, receptores hormonales, elastasas, colagenasas y ureasas.

Mediante estudios experimentales se ha observado la capacidad de *C. posadasii* de producir amoniaco, que favorece la exacerbación de la infección, dado que este metabolito alcaliniza el pH de los tejidos, lo cual facilita la reproducción del hongo.

Por último, en experimentos *in vivo* se ha comprobado la síntesis de melanina por este microorganismo.

### Coccidioidomicosis en animales

La enfermedad se ha observado en bovinos, porcinos y ovinos; se manifiesta por afección de ganglios mediastínicos y, por lo general, resistencia a enfermedad progresiva. Por otra parte, los caballos, las llamas y los primates tienen enfermedad grave. Los perros presentan padecimiento osteoarticular moderado. No hay una explicación satisfactoria para la presencia de la enfermedad en animales marinos, como leones marinos y delfines.

*Coccidioides* desarrolla su ciclo en zonas semiáridas con estación seca seguida por varios meses de lluvias intermitentes y precipitaciones pluviales reducidas y presencia de matorrales, como la “gobernadora” (*Larrea tridentata*), cactus y agaves. Este bioclima de zonas endémicas es de tipo Sonora inferior. Las infecciones ocurren más en verano y otoño, y el ciclo se completa en pequeños roedores donde el hongo sigue una fase parecida a la del ser humano.

Las modalidades diseminadas (1 a 10%) son favorecidas por factores genéticos y situaciones patológicas concomitantes, como grupo étnico, grupos sanguíneos, uso de glucocorticoides, ciclosporina y antagonistas de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TFN- $\alpha$ , del inglés *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) (infiximab y etanercept), y el embarazo. Entre los latinos la predisposición a enfermedad sintomática o diseminación muestra vínculo con los tipos sanguíneos A y B, respectivamente. El antígeno de histocompatibilidad HLA clase II DRB1\*1301 (alelo) marca predisposición a enfermedad grave diseminada. El riesgo de gravedad es menor en caucásicos y latinos con DRB1\*0301-DQB1\*0201, y en afroamericanos con DRB1\*1501-DQB1\*0602.

En pacientes con enfermedades por inmunodeficiencia, como el sida, se comporta como micosis oportunista; el riesgo de enfermedad activa es muy alto en sujetos con infección por VIH con recuentos de linfocitos CD4 de menos de 250, riesgo que disminuye con terapia antirretroviral muy activa (HAART, del inglés *Highly Active AntiRetroviral Treatment*). Estas formas pueden causar disminución de la inmunidad específica para especies de *Coccidioides*, y la gravedad de la enfermedad se correlaciona con el aumento de la actividad de células B y de las concentraciones de IgE; no hay diferencia en el cuadro clínico y la variedad molecular del hongo. En embarazadas, las cifras de fijación de complemento indican que el riesgo de diseminación es más alto durante el segundo y tercer trimestres. Se han informado 81 casos en embarazadas, con edad promedio de 26 años; el riesgo es mayor en mujeres afroamericanas.

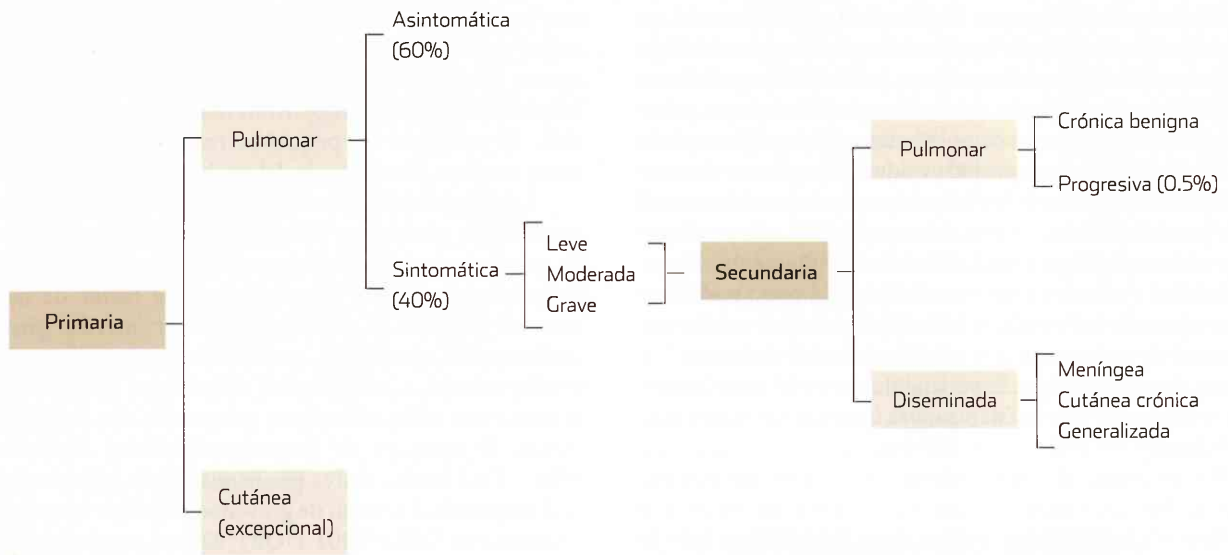
## Clasificación

Véase el [cuadro 16-1](#).

## Cuadro clínico

El periodo de incubación dura 1 a 4 semanas; 60% de los casos es asintomático. Las manifestaciones de la presentación **primaria pulmonar** sintomática son muy variadas y pueden ser **leves**, **moderadas** o **graves** ([figura 16-4](#)). Las manifestaciones leves simulan una gripe banal, con fiebre moderada, cefalea, escalofríos, diaforesis nocturna y tos seca. En los casos graves se manifiesta por neumonía (44%), derrame pleural, y puede haber afección miliar (19%). Hay fiebre de hasta 40 °C, dolor retroesternal, tos seca o con esputo blanquecino o purulento con estrías sanguinolentas, malestar general con anorexia y reducción de peso. Quizá aparezcan manifestaciones reactivas, como eritema nudoso o

## • Cuadro 16-1. Clasificación de la coccidioidomicosis



multiforme, exantema morbiliforme o conjuntivitis flictenular; recientemente se han descrito dermatosis neutrofílicas (síndrome de Sweet) y dermatitis granulomatosa intersticial que semeja granuloma anular o necrobiosis lipoidica. A veces se presentan dolor articular e inflamación o flogosis (motivo por el que también se conoce a la enfermedad como “reumatismo del desierto”).

La forma **primaria cutánea** es poco frecuente; sólo se han descrito unos 20 casos, y muchas veces depende de un accidente de laboratorio; los sitios afectados con mayor frecuencia son la cara, los brazos y las piernas; hay un chancro nodular ulcerado o verrugoso que evoluciona hacia una úlcera y se acompaña de adenopatía regional.

Las modalidades **secundarias** pueden aparecer por diseminación local, y generar cavitación o coccidioidoma (19%); las manifestaciones agudas de afección pulmonar se caracterizan por fiebre, dolor torácico, tos con expectoración purulenta o hemoptisis ocasional y, en general, la evolución es más prolongada que la del cuadro primario; en un porcentaje mínimo, la forma pulmonar es progresiva, evoluciona durante décadas, y muestra relativa resistencia al tratamiento.

Las presentaciones diseminadas se deben a exposición masiva y un terreno favorecedor; en 25% afectan meninges, y puede haber meningitis, meningoencefalitis o meningomielitis con extensa destrucción del parénquima cerebral; hay cefaleas intensas, fiebre moderada, y síntomas neurológicos y psiquiátricos; pueden complicarse con hidrocefalia, tetraplejía o paraplejía; las formas diseminadas generan mortalidad de 50%, especialmente en diabéticos y en sujetos infectados con VIH. En piel, las lesiones relacionadas con el microorganismo causal son granulomatosas, ulceradas, verrugosas o vegetantes; cuando hay diseminación hematogena aguda tal vez aparezcan pústulas, papulopústulas, nódulos, gomas, abscesos y placas. Las localizaciones más frecuentes son la cabeza, el cuello y el tórax; es posible que

haya fistulas consecutivas a lesiones en huesos y articulaciones por las que drena un exudado purulento que contiene el hongo en su fase parasitaria (figura 16-5), y siempre se presentan cicatrices (figuras 16-6 a 16-8). En casos diseminados se ha descrito la localización del hongo en sitios de traumatismo, fenómeno conocido como *locus minoris resistentiae*. La diseminación se puede generalizar a ganglios linfáticos (con mayor frecuencia hay afección de las cadenas ganglionares cervicales, axilares y supraclaviculares), bazo, hígado, piel y otros órganos (figura 16-8). También es posible que haya afección de la tráquea y los bronquios, pero la altera-

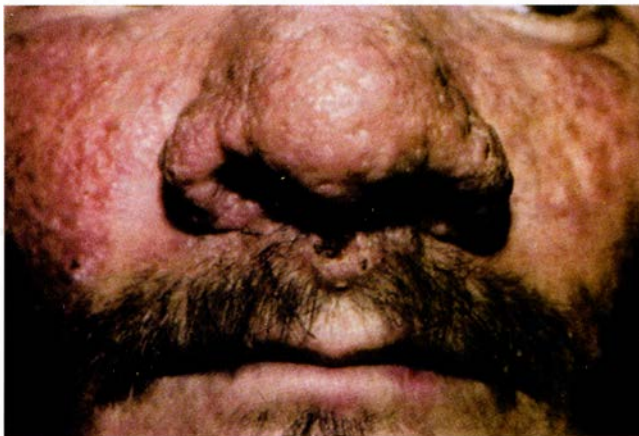


**Figura 16-5.** Coccidioidomicosis. **A)** Fístulas en pierna; **B)** estudio radiográfico, lesiones en sacabocado en tibia.



**Figura 16-6.** Coccidioidomicosis. **A)** Lesión nodular aislada. **B)** Lesiones diseminadas.

ción del aparato digestivo y el endocardio es rara. Esta enfermedad también se considera una gran imitadora por sus manifestaciones clínicas tan polimorfas. En especial, los pacientes con sida presentan formas graves, y se ha comuni-



**Figura 16-7.** Coccidioidomicosis, nódulos centofaciales y destrucción del tabique nasal.

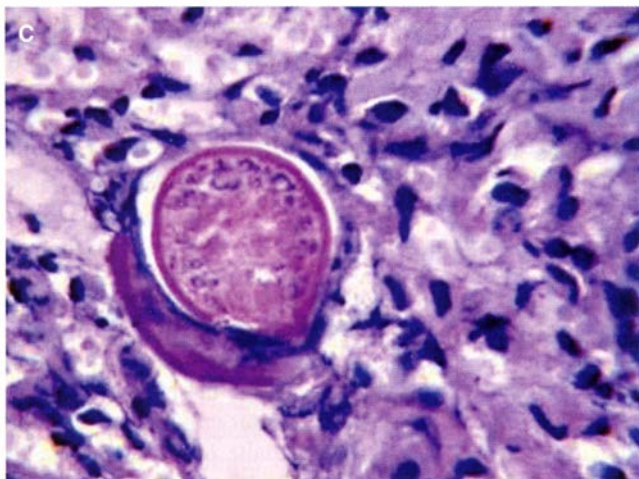
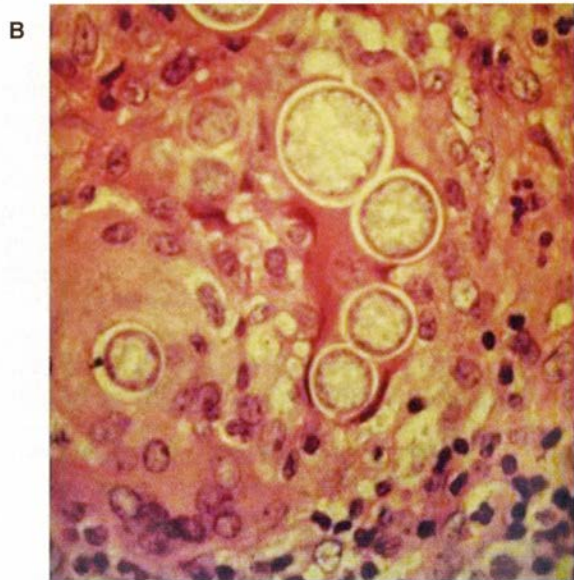
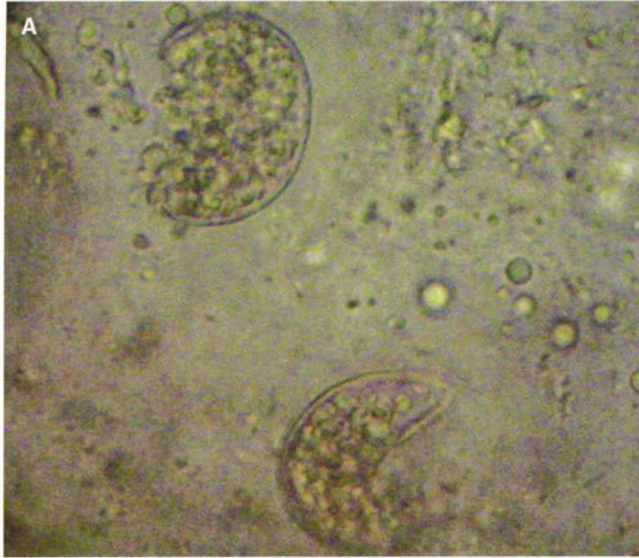


**Figura 16-8.** Coccidioidomicosis diseminada. **A)** Lesiones verrugosas faciales. **B)** Lesiones nodulares.

cado un caso con adenopatías y síndrome de reconstitución inmunológica. La fungemia es excepcional; se puede presentar tanto en pacientes con infección por VIH, como en los que reciben tratamiento con corticosteroides, ciclosporina y antagonistas del TNF- $\alpha$  (infliximab y etanercept), en receptores de trasplante de órgano sólido, y en embarazadas; hay diseminación extrapulmonar en 86%, especialmente hígado, bazo y SNC, y la mortalidad es de 62 por ciento.

## Estudio micológico

El examen directo en esputo, exudado o líquido de lavado gástrico requiere yodopovidona (Lugol) o hidróxido de potasio. Se observan esférulas de 10 a 80 micrómetros con pared doble y refráctil, y endosporas de 2 a 5 micrómetros (figura 16-9). La preparación se puede montar en una laminilla con solución salina, y sellarla con esmalte de uñas; se deja en cámara húmeda a temperatura ambiente dos a tres días; entonces se observa la producción de hifas a partir de la esférula. Las esférulas pueden teñirse con PAS, tinción de Gomo-



**Figura 16-9.** Esférula de *Coccidioides* sp. **A)** Examen directo (KOH 40x); **B)** biopsia (HE 20x); **C)** biopsia (PAS 40x).

ri-Grocott o Papanicolaou. Es muy útil la observación con blanco de calcoflúor y microscopio de fluorescencia, aunque no se pueden visualizar las endosporas.

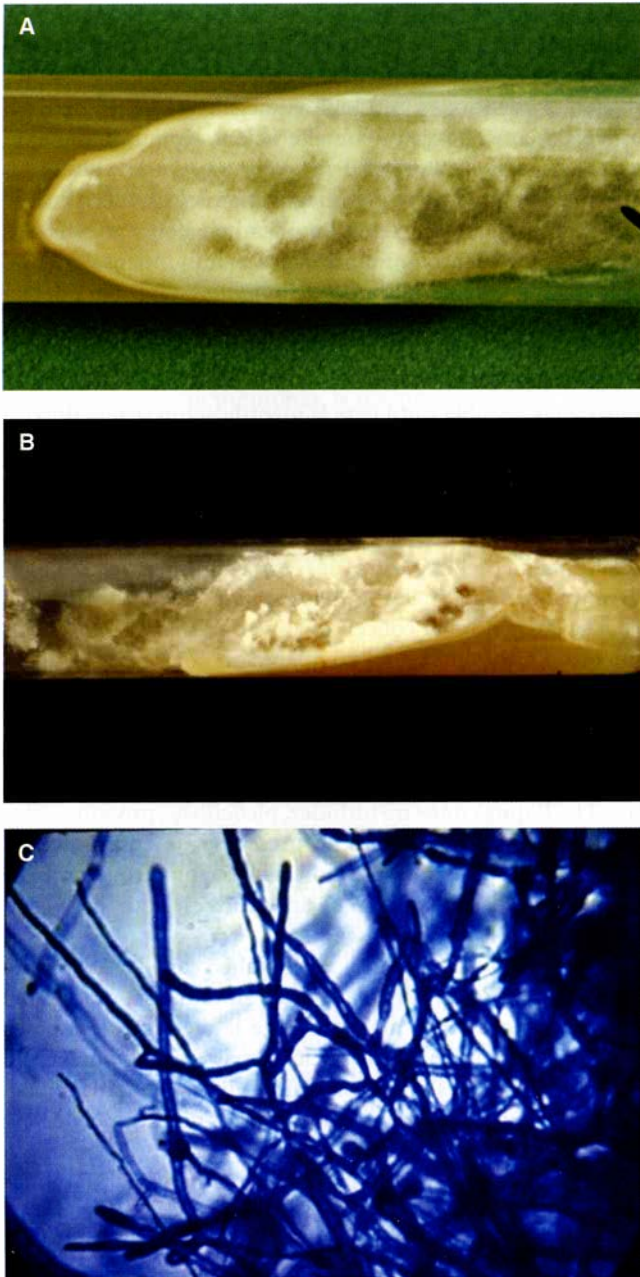
El cultivo no se recomienda por peligroso; sólo debe realizarse con muchas precauciones en laboratorios especializados de seguridad nivel 3 (véase Medidas de seguridad, cap. 5). El hongo crece en medio de Sabouraud con antibióticos o sin ellos, a temperatura ambiente; al tercer día la colonia es glabra, a los cinco días es vellosa, y a los 10 a 12 días evidentemente algodonosa, de color blanco-grisáceo o amarillento (figura 16-10). El estudio al microscopio se realiza fijando primero al hongo con formol concentrado, y revela hifas delgadas y tabicadas con artrosporas (o artroconidios) rectangulares de 2 por 4 o 3 por 6 micrómetros; también hay artroclamidosporas, que son las artrosporas de pared gruesa y con órganos disyuntores (figuras 16-10 y 16-11). El cultivo se debe realizar en tubo y destruir antes de 10 días luego del inóculo (dado que para ese entonces la colonia ya se encuentra bien esporulada).

Es factible inocular ratones o hámsteres (cricetos) por vía intraperitoneal o intravenosa con 1 ml de suspensión de micelio, con lo cual se obtiene rápidamente enfermedad generalizada; en el conejillo de Indias (cobayo o cuyo), por vía intratesticular da orquitis. En animales el diagnóstico es rápido por la formación de esférulas en pocos días (figura 16-11). En pacientes mexicanos se han registrado formas hifales (15 de 26) en sus productos patológicos. Se ha comprobado la utilidad de los hemocultivos, mediante la técnica de lisis-centrifugación, para el diagnóstico de las formas pulmonares graves acompañadas de enfermedad hepatoesplénica. También se han probado dos tipos de coccidioidinas (antígenos crudo y purificado); se ha concluido que los antígenos crudos (sobre todo las moléculas glucoproteínicas) muestran buena reactividad en pruebas de precipitación e intradérmicas, mientras que los antígenos purificados (complejo polisacárido-proteína desproteínizado) tienen mayor grado de especificidad, por lo que su uso debe restringirse a pruebas de alta sensibilidad como enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*) y reacción de fijación del complemento.

Para identificación de los cultivos, se puede detectar un polipéptido de 19 kDa por valoración de exoantígenos; se ha probado un método rápido y sensible al extraer ácido ribonucleico ribosomal (rRNA) y se encuentra disponible una sonda de DNA.

## Datos histopatológicos

En los pulmones hay reacción granulomatosa alrededor de la esférula, formada por histiocitos y células gigantes a cuerpo extraño, linfocitos, células plasmáticas, monocitos, células epitelioides y escasos eosinófilos y después fibrosis, caseificación y calcificación. En los coccidioidomas se observa la cavidad con una pared fibrosa y centro necrótico; pueden encontrarse esférulas e incluso filamentos. En lesiones pulmonares localizadas se señalan granulomas que muestran linfocitos T auxiliares en la parte central y supresores en la

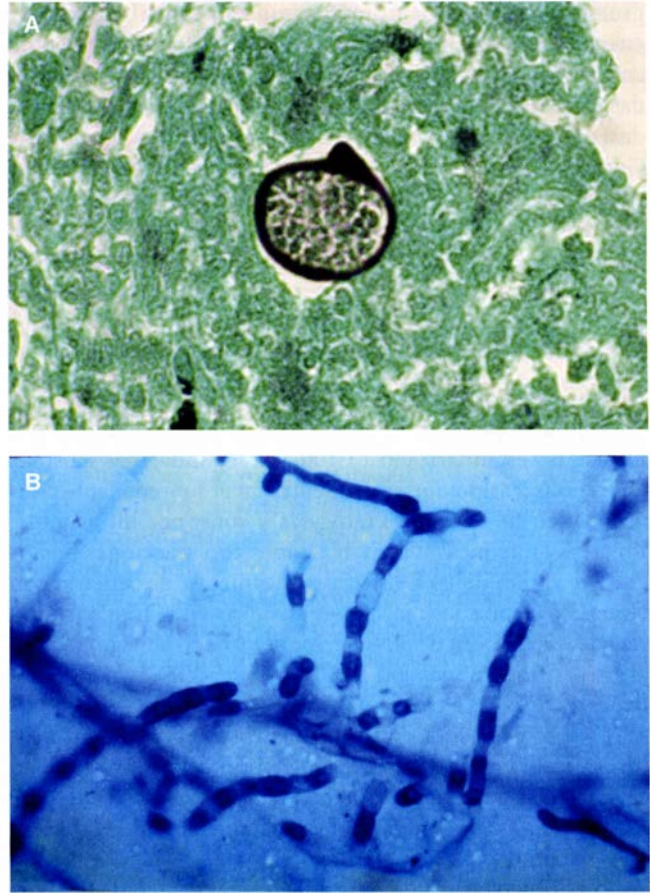


**Figura 16-10.** *Coccidioides* sp. **A)** Cultivo temprano. **B)** Cultivo tardío. **C)** Filamentos en el examen microscópico del cultivo.

periferia. Las lesiones en otros órganos también son granulomatosas, no caseificantes, y en piel se acompañan además de hiperplasia pseudoepiteliomatosa con ulceraciones ocasionales, a menudo con proliferación vascular y eosinofilia.

En pacientes con lesiones diseminadas, los datos histológicos van desde reacción neutrofílica con escasos histiocitos epitelioides hasta formación de granulomas supurativos. Se han identificado seis patrones histológicos:

- 1) Hiperplasia pseudoepiteliomatosa con infiltrado intenso de neutrófilos, formación de abscesos, presencia de histiocitos epitelioides y con eosinófilos escasos, pero con



**Figura 16-11.** *Coccidioides* sp. **A)** Esférulas (Gomori-Grocott 40x). **B)** Artrosporas enteroártricas, producidas por rexlisis (azul de lactofenol 40x).

abundantes esférulas. Los vasos sanguíneos muestran aumento del tamaño de las células endoteliales e infiltrados perivascularales intensos (13.7%).

- 2) Hiperplasia pseudoepiteliomatosa con ulceración e infiltración inicial con linfocitos y células plasmáticas en dermis superficial y media; posteriormente el infiltrado es abundante con histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas, escasos eosinófilos y numerosas esférulas (26.3%).
- 3) Ulceración, formación de granulomas supurativos compuestos por histiocitos y células gigantes multinucleadas; microabscesos de neutrófilos con eosinófilos y escasas estructuras fúngicas (34.7%).
- 4) Necrosante; es parecido al anterior, con abundante tejido necrótico y cariorrexis (4.2%).
- 5) Eosinofilia intensa con formación de granulomas incipientes (2.5%).
- 6) “Sarcoidal”, que se caracteriza por ausencia de ulceración, y grandes cúmulos de células epitelioides agrupadas al nivel de la dermis media; se encuentra fibrosis del estroma rodeando a las zonas infiltradas (18.6%).

Las esférulas se observan con hematoxilina y eosina (figura 16-9), miden 30 a 60 micrómetros, y tienen pared

gruesa y citoplasma eosinófilo; quizá tengan aspecto de cuerpo asteroide por un fenómeno de Splendore-Hoeppli; en lesiones no activas, se deforman y adoptan formas variadas; si se rompen, dan salida a las endosporas mononucleadas de 2 a 5 micrómetros de diámetro. Con tinción de Gomori-Grocott, los parásitos se observan de color oscuro (figura 16-11), y con PAS, de color rojo. La observación de formas variadas hace indispensable el cultivo o técnicas genéticas.

## Datos de laboratorio

La intradermorreacción se practica con coccidioidina o esferulina; la primera es un antígeno micelial obtenido por filtración y estandarizado a 1:100, y la segunda, más sensible, es un polisacárido que se encuentra en el sobrenadante citoplasmático de esferulas cultivadas y rotas por ultrasonido. En áreas endémicas, hay poblaciones con reacciones positivas que varían de 10 a 90% (históricamente, de acuerdo con González Ochoa, las reacciones positivas en la franja fronteriza de México van de 50% en Sonora y decrecen con rumbo al este; en Tamaulipas son de 10%). La reacción se hace positiva a los dos días a tres semanas luego del inicio de los síntomas, y persiste así durante años; en presencia de síntomas, una reacción positiva indica buen pronóstico (inmunidad celular adecuada), y una negativa, mal pronóstico (anergia). Esta prueba no se encuentra fácilmente disponible en EUA, pero se comercializa en México.

Las pruebas de precipitación en tubo detectan anticuerpos termoestables específicos de tipo IgM; aparecen durante la primera semana de iniciados los síntomas y sólo persisten algunas semanas; se hacen negativas hacia el cuarto a sexto meses; son muy específicas, e indican enfermedad reciente.

La aglutinación de partículas de látex también es positiva en fases tempranas, manifiesta actividad de IgM, y es positiva en 70% de los enfermos.

Los anticuerpos fijadores de complemento detectan IgG específicas usando una fracción termolábil; son más tardíos; se detectan tres meses después del inicio de los síntomas y desaparecen en seis a ocho meses; se encuentran en 90% de los pacientes sintomáticos y en 10% de quienes no tienen síntomas; pueden persistir a títulos bajos durante años. La fijación del complemento guarda proporción directa con la cantidad de parásitos; los títulos altos y el incremento rápido indican mal pronóstico pues se relacionan con diseminación, enfermedad grave o muerte inminente, y los bajos, buen pronóstico y limitación del proceso. Se encuentran aumentados en sujetos con bronquiectasias o daño meníngeo, y están bajos o no hay ante cavitación o coccidioidoma.

La inmunodifusión se torna positiva casi al mismo tiempo que la fijación del complemento; se observan líneas múltiples en enfermedad activa y una sola línea en infección crónica estable. Con una inmunodifusión positiva, los títulos de fijación del complemento de 1:2 a 1:8 indican enfermedad activa o reciente, y los de 1:16, diseminada. También se detectan anticuerpos en líquido cefalorraquídeo (LCR), pericárdico, pleural y articular.

Por reacción cruzada, el antígeno de histoplasmosis puede resultar positivo. Es posible llevar a cabo vigilancia de la respuesta al tratamiento con técnicas serológicas cuantitativas; las reacciones serológicas negativas falsas ocurren especialmente en sujetos con alteraciones inmunitarias, con una frecuencia de 86 a 96%.

Otros métodos para el diagnóstico son las técnicas de anticuerpos fluorescentes (que permiten detectar esferulas *in vivo*), anticuerpos monoclonales o inmunoensayo enzimático (EIA [del inglés *Enzyme ImmunoAssay*]) para detectar antígenos en orina, anticuerpos contra galactomananos, ELISA, aglutinación de partículas de látex, reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) (más sensible y útil para la identificación sistemática), e hibridación *in situ* (útil cuando hay poca cantidad del hongo o se encuentra en fases tempranas); estas últimas técnicas permiten la identificación de *C. immitis/posadasii*, incluso en tejido fijado en parafina. Recientemente se ha identificado una proteína (del tipo *colectina*) conocida como lectina ligada a manosa (del inglés *Mannose-binding lectin* [MBL]), la cual se encuentra en concentraciones altas en pacientes con infección asintomática en comparación con los que cursan con enfermedad progresiva, o grave, o ambas, y pudiera servir como marcador para el seguimiento. En los estudios generales de laboratorio se encuentran leucocitosis con eosinofilia, y sedimentación globular alta. Cuando hay meningitis, el LCR quizá muestre turbidez, pleocitosis, proteínas altas y glucosa baja. En general, la presencia de eosinófilos en cualquier sitio anatómico indica infección progresiva. Se puede hacer determinación de antígenos en líquido de lavado bronquial.

No se conoce un patrón radiográfico característico de la afección pulmonar; aun cuando hay síntomas, la radiografía puede ser normal; es más frecuente la afección de lóbulos inferiores y quizá haya cavitación (más frecuentemente en lóbulos superiores), consolidación, linfadenopatía hilar, derrame pleural o nódulos miliares; estos últimos pueden ser únicos o múltiples y estar calcificados o no, y se observan más a menudo en la parte media del parénquima pulmonar (figura 16-4); es muy útil la broncoscopia fibroscópica. En enfermedad pulmonar aguda sintomática, la radiografía demuestra anormalidades parenquimatosas en 75% de los casos. Cuando hay lesiones óseas, el esqueleto axial es el más afectado; se observan datos de osteomielitis craneal y vertebral, y las alteraciones en huesos y articulaciones dependen de la gravedad del daño. Además hay periostitis, tenosinovitis y procesos líticos o cavidades (figura 16-5). También son útiles la centelleografía, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética.

## Diagnóstico diferencial

Si hay síntomas respiratorios, con resfriado común, bronquitis, neumonías bacterianas, tuberculosis, paracoccidioidomycosis (figura 18-2) e histoplasmosis (figura 17-3); el coccidioidoma, con alguna neoplasia. En piel y huesos, con tuberculosis o micobacteriosis, esporotricosis (figuras 13-6 y



13-7), micetoma (figuras 12-2 y 12-3), leishmaniasis, blastomycosis (figura 19-2), tularemia, sífilis, osteomielitis y epitelomas.

Las esferulas de *Coccidioides* deben diferenciarse de *Cryptococcus* (figura 21-8), *Candida* (figura 20-23), *Rhinosporidium seeberi* (figura 30-3) y *Blastomyces* (figura 19-7); no debe confundirse con los esporangios que se observan *in vitro* en los mucorales (figura 22-8).

## Tratamiento

Debe individualizarse; por lo general depende de la gravedad de la infección pulmonar, la diseminación y los factores de riesgo. En casos benignos, reposo y medicamentos sintomáticos, como analgésicos, antipiréticos y antitusígenos (o expectorantes en caso de tos productiva). Si hay síntomas pulmonares localizados y graves se recomienda lobectomía o resección segmentaria, sobre todo ante hemoptisis por cavernas.

En presentaciones graves, el tratamiento más adecuado es la anfotericina B (cap. 35). Se aplica por venoclisis, 0.5 a 1 mg/kg/día, sin sobrepasar la dosis total de 1 a 3 g en un periodo de seis meses; se empieza con esquemas de 5 mg diluidos en 500 ml de solución glucosada al 5% para administrar lentamente en 4 a 6 h, con vigilancia de los signos vitales del paciente; esta solución debe protegerse de la luz, pues es inestable ante exposición prolongada. La dosis se incrementa de manera progresiva 5 mg en promedio cada vez a juicio del médico y dependiendo de los resultados de las pruebas de función renal. Algunos recomiendan 20 mg/día en el transcurso de 10 semanas. La dosis tope por día va de 30 a 50 mg, pero esta última conlleva mayor riesgo de efectos adversos y reacciones anafilácticas.

La anfotericina B produce irritación local importante por lo que se aconseja utilizar una llave de dos vías para disminuir la flebitis, mediante la administración intermitente de solución fisiológica a goteo lento, o 10 a 30 mg de heparina, o ambas. Con frecuencia se presentan efectos colaterales agudos, como cefalea, escalofrío, anorexia, náuseas, vómitos y fiebre, y crónicos, como nefrotoxicidad; esta última hace indispensable vigilar el nitrógeno ureico y la creatinina. Los efectos colaterales agudos de la anfotericina B por vía intravenosa se contrarrestan o previenen al administrar 1 h antes difenhidramina, 10 a 30 mg, o maleato de clorfeniramina, 10 mg por vía oral, o succinato de hidrocortisona, 50 mg por vía intravenosa.

En vista de lo anterior, casi nunca se proporciona la dosis idónea de anfotericina. Se aumenta gradualmente según la tolerancia y, por lo general, se sostiene hasta la remisión de los síntomas.

Si existieran signos de intolerancia, se suspende la administración del fármaco, se deja un periodo de una semana de descanso y posteriormente se intenta reiniciar con la dosis inmediata anterior.

Si hay meningitis, se puede administrar por vía intratecal, 1 mg cada dos a tres días; antes de inyectar el fármaco se diluye en la jeringa con 5 ml de LCR. En embarazadas con

enfermedad diseminada, el mejor tratamiento es la anfotericina B que disminuye las mortalidades materna y neonatal; los derivados azólicos están contraindicados por el riesgo de teratogenicidad. Si está disponible, se puede utilizar anfotericina de complejos lipídicos o liposomales, con una dosis promedio de 3 a 6 mg/kg/día (cap. 35).

Otra opción es el miconazol, 800 a 1 600 mg/día administrados con lentitud mediante venoclisis, pero es muy tóxico.

El ketoconazol es útil en formas cutáneas y óseas, 400 mg/día por vía oral hasta la remisión de las lesiones; después, 200 mg diarios por lo menos dos años. En modalidades pulmonares hay muchos fracasos aun con dosis de 800 a 1 200 mg/día; como efectos adversos por las dosis altas y prolongadas pueden aparecer hepatotoxicidad y anomalías endocrinas.

Una alternativa son los derivados triazólicos; el itraconazol parece ser más potente y menos tóxico; se utilizan 200 a 400 mg/día por vía oral y se puede combinar con anfotericina en casos muy graves; se han observado mejorías, al igual que con fluconazol, 200 a 400 mg/día, que cruza la barrera hematoencefálica y es útil en casos de afección meníngea. La dosis por vía intravenosa es de 6 mg/kg/día.

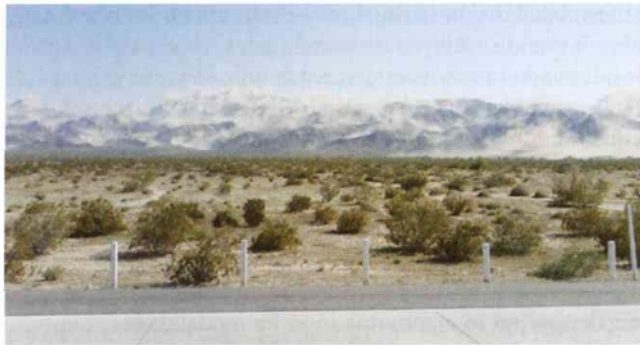
Desde el punto de vista experimental ha probado ser activa la nikkomicina Z, un inhibidor de la quitina sintetasa que participa en la síntesis de polisacáridos de la pared celular, en dosis de 20 a 50 mg/kg/día; es un fármaco huérfano para el tratamiento de coccidioidomicosis. También se estudian polienos modificados; la caspofungina se ha utilizado *in vitro* y más recientemente se ha probado en seres humanos en dosis de 50 a 70 mg/día como monoterapia, o combinada con derivados azólicos. También se han probado en seres humanos los nuevos derivados triazólicos: voriconazol, 7 mg/kg dos veces al día, o posaconazol, 400 mg/día en dosis única o 200 mg cuatro veces al día; la experiencia aún es escasa.

## Pronóstico

En casi todas las formas primarias hay recuperación espontánea. Sólo 1 a 2 por 1 000 enfermos de coccidioidomicosis presenta enfermedad grave, como la forma meníngea. En los casos de diseminación, el índice de curación con el tratamiento es bueno, pero puede haber recurrencia. Quienes adquieren la enfermedad y no sufren síntomas quedan inmunes a la reinfección o ésta es más benigna. En embarazadas se ha mejorado el pronóstico con el diagnóstico oportuno y la utilización de anfotericina B. Se puede recurrir a las guías terapéuticas disponibles en las *Practice Guidelines* del sitio web de la *Infectious Diseases Society of America*: <http://www.IDSociety.org>

## Prevención

Sería necesario disminuir el número de viajeros a zonas endémicas; están en riesgo: militares, agricultores, arqueólogos, paleontólogos, zoólogos, embarazadas y ciertos grupos raciales, así como personal de laboratorio y hospitales; en EUA el problema se ha incrementado por las grandes corrientes



**Figura 16-12.** Zonas desérticas de la frontera norte de México.

tes migratorias al sudoeste del país (figura 16-12). Por ahora, las medidas preventivas se dirigen a controlar el polvo al pavimentar carreteras, plantar césped o reforestar, o proceder a aspersión de fungicidas derivados del 1-cloro-2-nitro-

propano; incluso se ha llegado a asfaltar aplicando aceites minerales en el suelo. Se calculan grandes pérdidas financieras por el incremento en el último decenio, especialmente en sujetos con sida. En inmunodeficientes, como individuos con infección por VIH o receptores de trasplante de órgano, se debe considerar la quimioprofilaxis con azoles.

En el laboratorio no debe permitirse gran desarrollo de los cultivos o éstos han de prohibirse en laboratorios no especializados. Se deben cubrir con agua antes de 10 días a fin de evitar la dispersión de las esporas; si el hongo se examina al microscopio, es necesario tratarlo previamente con formol. La vacuna de células muertas que protege a los animales de laboratorio contra enfermedad mortal, al parecer no previene la enfermedad en seres humanos. Se valora a largo plazo una vacuna de esférulas muertas; asimismo, en modelos en animales se prueba una vacuna quimérica de proteínas de fusión a partir de *C. posadasii* y recientemente otra que manipula genéticamente los genes que codifican para quitinasas.

## Bibliografía

- ◆ Adam R, Elliott S, Taljanovic M. *The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis*. J Am J Med 2009;122:770-777.
- ◆ Ampel NM. *Coccidioidomycosis: a review of recent advances*. Clin Chest Med 2009;30(2):241-51.
- ◆ Ampel R. *Mannose-binding lectin serum levels are low in persons with clinically active coccidioidomycosis*. Mycopathol 2009;167(4):173-180.
- ◆ Anstead GM, Graybill JR. *Coccidioidomycosis*. Infect Dis Clin North Am 2006;20:621-643.
- ◆ Baptista-Rosas RC, Riquelme M. *Epidemiología de la coccidioidomycosis en México*. Rev Iberoam Micol 2007;24:100-105.
- ◆ Baua AJ, Negroni R, Arechavala A et al. *Estudio de ocho casos de coccidioidomycosis en un hospital en Buenos Aires*. Rev Iberoam Micol 1999;16:11-13.
- ◆ Bonifaz A. *Micología médica básica*, 3a ed. México. McGraw-Hill 2010:223-239.
- ◆ Carpenter JB, Feldman JS, Leyva W, DiCaudo D. *Clinical and pathologic characteristic of disseminated cutaneous coccidioidomycosis*. J Am Acad Dermatol 2010;62:831-837.
- ◆ Castañón-Olivares LR, Aroch-Calderón A, Bazán-Mora E, Córdova-Martínez E. *Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país*. Rev Fac Med UNAM 2004;47(4):145-148.
- ◆ Castañón-Olivares LR, Elizalde DG, González-Martínez MR et al. *Molecular Identification of Coccidioides Isolates from Mexican Patients*. Ann N Y Acad Sci 2007;1111:326-335.
- ◆ Castañón-Olivares LR. *El género Coccidioides*. En: Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F. (eds.). *Actualidades en Micología Médica* 5a ed. México. Editorial de la Facultad de Medicina UNAM 2010:191-195.
- ◆ Coster ME, Ramos-Vara JA, Vemulapalli R, Stiles J, Krohne SG. *Coccidioides posadasii keratouveitis in a llama (Lama glama)*. Vet Ophthalmol 2010;13(1):53-7.
- ◆ Crum NF, Ballon-Landa G. *Coccidioidomycosis in pregnancy: Case report and review of the literature*. Am J Med 2006;119(993):11-17.
- ◆ Cummings KC, McDowell A, Wheeler C, et al. *Point-source outbreak of coccidioidomycosis in construction workers*. Epidemiol Infect 2010;138(4):507-11.
- ◆ DiCaudo D. *Coccidioidomycosis: A review and update*. J Am Acad Dermatol 2006;55:929-942.
- ◆ Durkin M, Connolly P, Kuberski T, Myers R, et al. *Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the Coccidioides antigen enzyme immunoassay*. Clin Infect Dis 2008;15;47(8):69-73.
- ◆ Eloesser L. *Memoirs*. Ann Surg 1939;110(4):786-789.
- ◆ Gaidici A. *Transmission of coccidioidomycosis to a human via a cat bite*. J Clin Microbiol 2009;47(2):505-506.
- ◆ Galgiani JN. *Coccidioidomycosis: A regional disease of national importance. Rethinking approaches for control*. Ann Intern Med 1999;130(4 Pt 1):293-300.
- ◆ Graupmann-Kuzma A, Valentine BA, Shubitz LF, et al. *Coccidioidomycosis in dogs and cats: a review*. J Am Anim Hosp Assoc 2008;44(5):226-35.
- ◆ Graybill JR. *Treatment of coccidioidomycosis*. Curr Top Med Mycol 1993;5:151-179.
- ◆ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Increase in Coccidioidomycosis-California, 2000-2007*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58(5):105-9.
- ◆ Keckich DW, Blair JE, Vikram HR. *Coccidioides Fungemia in Six Patients, with a Review of the Literature*. Mycopathol 2010;170(2):107-15.
- ◆ Langner S, Staber PB, Neumeister P. *Posaconazole in the management of refractory invasive fungal infections*. Ther Clin Risk Manag 2008;4(4):747-58.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F,

- Castañón-Olivares LR. *Micología Médica*. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio 2a ed. México. Trillas 2006:87-91.
- ◆ Masannat FY, Ampel NM. *Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis 2010;50(1):1-7.
  - ◆ Moroyoqui-Navarro L, Figueroa-Sauceda S. *Coccidioidomycosis*. Med Int Mex 2008;24(2):125-141.
  - ◆ Mortimer RB, Libke R, Eghbalieh B, Bilello JF. *Immune reconstitution inflammatory syndrome presenting as superior vena cava syndrome secondary to Coccidioides lymphadenopathy in an HIV-infected patient*. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill) 2008;7(6):283-5.
  - ◆ Muñoz B, Castañón LR, Calderón I, Vázquez ME, Manjarrez ME. *Parasitic mycelial forms of Coccidioides species in Mexican patients*. J Clin Microbiol 2004;42:1247-1249.
  - ◆ Negroni-Briz R. *Coccidioidomycosis*. En: Torres-Rodríguez JM, Palacio A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (eds). *Micología médica*. Barcelona. Masson 1993:11-22, 285-297.
  - ◆ Negroni R. *Evolución de los conocimientos sobre los aspectos clínico-epidemiológicos de la coccidioidomycosis en las Américas*. Actualización. Rev Arg Microbiol 2008;40:246-256.
  - ◆ Nix DE, Swezey RR, Hector R, Galgiani JN. *Pharmacokinetics of nikkomycin Z after single rising oral doses*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(6):2517-21.
  - ◆ Nosanchuk JD, Snedeker J, Nosanchuk JS. *Arthroconidia in coccidioidoma: Case report and literature review*. Int J Infect Dis 1998;3(1):32-35.
  - ◆ Olivere JW, Meier PA, Fraser SI et al. *Coccidioidomycosis, the airborne assault continues: An unusual presentation with a review of the history, epidemiology, and military relevance*. Aviat Space Environ Med 1999;70(8):790-796.
  - ◆ Pappagianis D. *Coccidioidomycosis*. En: Merz GM, Hay RJ (eds). *Medical mycology*. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Arnold 2005:502-18.
  - ◆ Poncio-Mendes R, Negroni R, Bonifaz A, Pappagianis D. *New aspects of some endemic mycoses*. Medical Mycology 2000;38 (Suppl 1):237-241.
  - ◆ Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, et al. *Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria*. Clin Infect Dis 2008;47(5):674-683.
  - ◆ Stern NG, Galgiani JN. *Coccidioidomycosis among Scholarship Athletes and Other College Students, Arizona, USA*. Emerg Infect Dis 2010;16(2):321-3.
  - ◆ Stevens DA, Clemons KV, Levine HB, Pappagianis D, et al. *Expert opinion: what to do when there is Coccidioides exposure in a laboratory*. Clin Infect Dis 2009 15;49(6):919-23.
  - ◆ Stevens DA. *Coccidioidomycosis*. N Engl J Med 1995;322:1077-1082.
  - ◆ Toriello C, Reyes-Montes R, Taylor ML. *Producción de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en México*. Rev Invest Clin 1997;49:501-505.
  - ◆ Wheat LJ. *Approach to the diagnosis of the endemic mycoses*. Clin Chest Med 2009;30(2):379-89.
  - ◆ Winn RE, Johnson R, Galgiani JN et al. *Cavitary coccidioidomycosis with fungus ball formation. Diagnosis by fiberoptic bronchoscopy with coexistence of hyphae and spherules*. Chest 1994;105(2): 412-416.
  - ◆ Xue J, Chen X, Selby D, Hung CY, Yu JJ, Cole GT. *A genetically engineered live attenuated vaccine of Coccidioides posadasii protects BALB/c mice against coccidioidomycosis*. Infect Immun 2009;77(8):3196-208.

En diciembre de 1905, en la zona del Canal de Panamá, el joven patólogo Samuel Taylor Darling describió de manera muy completa la enfermedad que hoy lleva su nombre, al practicar la autopsia de un sujeto del grupo étnico afroamericano originario de La Martinica; encontró en los histiocitos microorganismos intracelulares que consideró un protozoario con cápsula y lo denominó *Histoplasma capsulatum*. En 1906, señaló que se trataba de una nueva enfermedad al diagnosticar dos sujetos con esplenomegalia y los microorganismos intracelulares semejantes a los del kala-azar pero sin blefaroplasto.

En 1906, Richard P. Strong publicó en Filipinas una descripción similar menos completa. En 1913, en Hamburgo, el estudiante brasileño Henrique da Rocha-Lima concluyó que la histoplasmosis era una micosis y no una enfermedad por protozoario, al comparar los cortes histológicos del primer caso panameño con una linfangitis epizoótica equina. En 1926, William A. Riley y Cecil J. Watson describieron el caso de una mujer en Minnesota.

En 1929, Katharine Dodd y Edna Tomkins diagnosticaron *in vivo* un caso en un niño de seis meses de edad; William de Monbreun cultivó el hongo y reprodujo la enfermedad en animales; este descubrimiento, en el cual se señaló la naturaleza dimorfa del hongo, fue presentado en 1933 y publicado en 1934; en este último año, G. H. Hansmann y John R. Schenken también cultivaron el hongo y lo llamaron *Scepedonium* sp.

En 1944, Amos Christie y J. C. Paterson realizaron pruebas de histoplasmina en personas con calcificaciones y reacción negativa a la tuberculina, lo que les permitió señalar la amplia distribución de la enfermedad.

En 1945 y 1946, Carroll Palmer estableció la prevalencia de las presentaciones subclínicas; R. J. Parsons y J. D. Zafaonitis comunicaron siete casos y recopilaron 71, estudiados de 1905 a 1945. En 1948, en Bethesda, se llevó a cabo el primer seminario de histoplasmosis, durante el cual se confirmó la presencia de la enfermedad en animales silvestres, y la utilidad diagnóstica de la intradermorreacción y la fijación del complemento.

En 1940, Ricardo Negroni estudió el primer caso en Argentina, y en 1948, Chester Wilson Emmons aisló el microorganismo de madrigueras de rata. En 1947 se detectó una epidemia en Oklahoma. En 1943, Tomás G. Perrin y Manuel Martínez Báez diagnosticaron mediante estudios histopatológicos el primer caso en México; sin embargo, datos encontrados en 1895 en un acta de Salubridad Pública del estado de Nuevo León señalan posibles casos de histoplasmosis epidémica en mineros expuestos a guano de murciélago. En 1949, D. Glusker y P. Fuentes Villalobos llevaron a cabo en México un extenso estudio epidemiológico; efectua-

ron prueba de intradermorreacción con histoplasmina en 1 672 conscriptos de diferentes regiones del país, y encontraron reactividad en 3.4% de los oriundos de la ciudad de México, 9.8% de los procedentes de Guanajuato, 24% de los de Yucatán y 29.5% de los de Veracruz. En 1955, J. Schwartz, M. Straub y B. Surviansky establecieron las características clínico-patológicas de la infección inicial. En 1972, Kwon-Chung descubrió la forma teleomorfa, como *Emmonsia capsulata*; posteriormente, en 1979, Michael R. McGinnis y Jonathan B. Katz la transfirieron al género *Ajellomyces* (*A. capsulata*). A partir del decenio de 1990-1999 M. Lucía Taylor, Conchita Toriello y colaboradores, en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), han hecho numerosas aportaciones inmunológicas y moleculares sobre las características ecológicas y epidemiológicas de la histoplasmosis en México.

### Histoplasmosis africana

Tras analizar estudios retrospectivos, se cree que la enfermedad comunicada en 1922 por M. Blanchard y G. Lefrou y por Emile Brumpt en 1936, corresponde a histoplasmosis africana. En 1943, J. T. Duncan, en Ghana, observó las levaduras grandes en un minero. En 1945, A. Catanei y P. Kervran encontraron alteraciones parecidas en un paciente de Sudán. En 1952, A. Dubois aisló el hongo en un sujeto con lesiones cutáneas, y el mismo año Roger Vanbreuseghem lo denominó *Histoplasma duboisii*. En 1957, Eduardo Drouhet y J. Schwartz, y en 1960, R. Ciferri y G. Redaelli, lo llamaron *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. En 1964, W. Peter Cockshott y Adetokunbo O. Lucas acuñaron el término "histoplasmosis *duboisii*" y en 1994, H. C. Gugnani y colaboradores lo aislaron del suelo en una cueva de murciélagos en Nigeria.

### *Histoplasma capsulatum* variedad *farcimosum*

En 1873, S. Rivolta notó la presencia de organismos levaduriformes; en 1883, el mismo autor e I. Micelloni llamaron al agente *Cryptococcus farcimosum* que fue cultivado hasta 1895 por G. Marcone. En 1985 Robert J. Weeks, Arvind A. Padhye y Libero Ajello reconocieron el parecido con el género *Histoplasma*.

### Sinonimia

Enfermedad de Darling, histoplasmosis clásica, enfermedad de las cavernas, enfermedad del valle de Ohio, reticuloendoteliosis.

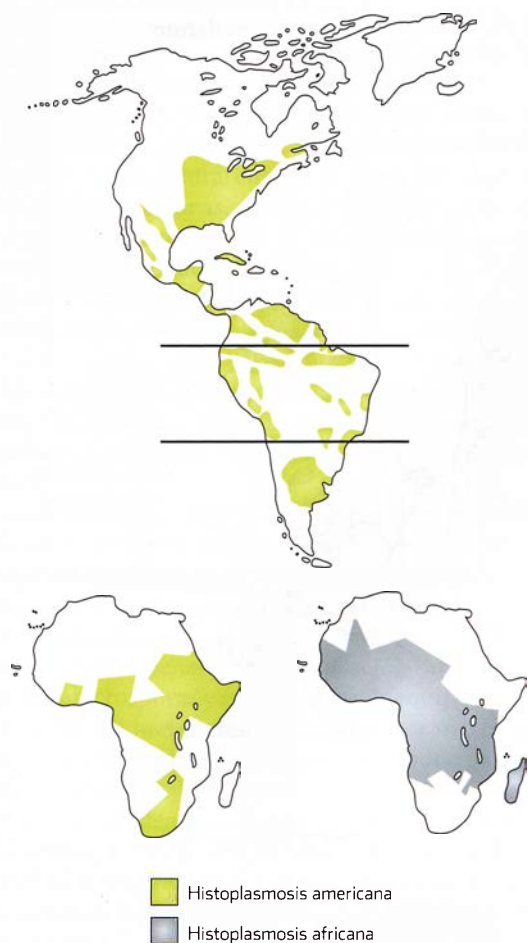


Figura 17-1. Distribución geográfica de la histoplasmosis.

## Definición

La histoplasmosis americana o *capsulati* es una micosis sistémica que afecta el sistema reticuloendotelial. Se origina por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, presente en excretas de murciélagos y algunas aves. Se adquiere por inhalación y por lo general es asintomática en áreas endémicas. En 95% de los afectados es subclínica o benigna, y en una proporción baja, pulmonar progresiva o cutánea crónica; se encuentran levaduras pequeñas en los histiocitos.

La histoplasmosis africana o *duboisii* es ocasionada por *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*; se caracteriza por lesiones granulomatosas o supurativas, principalmente cutáneas, subcutáneas u óseas; se encuentran levaduras grandes en las células gigantes.

## Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita considerada la micosis respiratoria más frecuente en el mundo (figura 17-1). Se han estimado 40 millones de enfermos y se calculan 200 000 casos nuevos al

año. Las áreas endémicas más importantes se sitúan en el continente americano. En áreas no endémicas la incidencia es de 0.5 a 2.7.

En EUA, predomina en Missouri, Kentucky, Tennessee, Ohio y sur de Illinois; también se observa en el norte de Panamá, Honduras, Guatemala, Nicaragua, Venezuela, Colombia, Perú, Brasil, Argentina, Surinam, Jamaica, Puerto Rico, Belice, Alaska, Burma, Indonesia, Filipinas, Turquía, Israel, Suiza, Australia y Asia. En México, se ha informado sobre todo en la parte sur: Campeche, Tabasco, Chiapas, Guerrero y, en el norte, en San Luis Potosí, Nuevo León y Tamaulipas; datos recientes muestran mayor número de casos en Veracruz y Oaxaca.

En ciertos lugares, como Cincinnati, Ohio, Illinois y Missouri, 80% de la población de 20 años de edad presenta respuesta positiva a la histoplasmina. En la cuenca del Río de la Plata en Argentina, se calcula que hay 7 millones de infectados, y que 31 a 41% de la población general tiene infección asintomática.

Se presenta en todos los grupos étnicos; antes de la pubertad afecta a ambos sexos por igual; en adultos predomina en varones, con una proporción de 3:1. La mayoría de los pacientes es del sexo masculino, caucásica, y de más de 50 años de edad.

No hay relación con la ocupación, sino con la exposición, pero se ha considerado un factor de riesgo ocupacional en mineros, arqueólogos, espeleólogos, guías de turistas, visitantes de sitios naturales, ingenieros, topógrafos, guaneros y exploradores de cavernas.

En inmunodeficientes, el hongo actúa como oportunista; se consideran factores favorecedores: linfomas, leucemia, trasplantes de órganos, uso de glucocorticoides o inmunosupresores, biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ , del inglés *tumor necrosis factor*), así como el sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Se ha informado relación con HLA-B7 y HLA-B22, pero no está claramente probado que sea un factor de riesgo.

Es la tercera micosis en frecuencia en pacientes con sida (10%), en quienes la incidencia varía de 2.7% en Houston a 5% en Argentina, y a 50% en Indianápolis; en estos pacientes predomina en varones de alrededor de 30 años de edad.

Por exposición a grandes números de esporas, se han observado más de 200 epidemias, algunas familiares al limpiar silos, en obreros al dar mantenimiento a aparatos de aire acondicionado, en niños al limpiar parques, en militares que pernoctan en casas abandonadas, en exploradores de cuevas, excursionistas que practican ecoturismo, así como en prisiones y escuelas; la más grande sucedió entre 1975 y 1979 en Indiana y afectó a cerca de 150 000 personas. La maldición de los faraones en Egipto quizá correspondió a un brote epidémico de histoplasmosis, o igualmente estas infecciones respiratorias de trabajadores y arqueólogos pueden ser atribuibles a *Aspergillus*.

Hasta 1972 se conocían 116 casos de la forma africana, la cual se ha observado sobre todo en África ecuatorial entre los desiertos del Sahara y de Kalahari, así como entre Senegal

y Uganda; algunos casos se han encontrado en Japón y Madagascar. Se ubica en cualquier grupo étnico, de los 2 a los 70 años de edad y es más frecuente en varones. En 1991, se registró una epizootia en 21 mandriles en Texas, ocho de los cuales habían nacido en EUA, 13 provenían de Senegal y siete de Kenia. La variedad *farcinosum* se encuentra en África, Europa del este, Oriente Medio, Asia, Lejano Oriente, y no se sabe de su introducción al Nuevo Mundo.

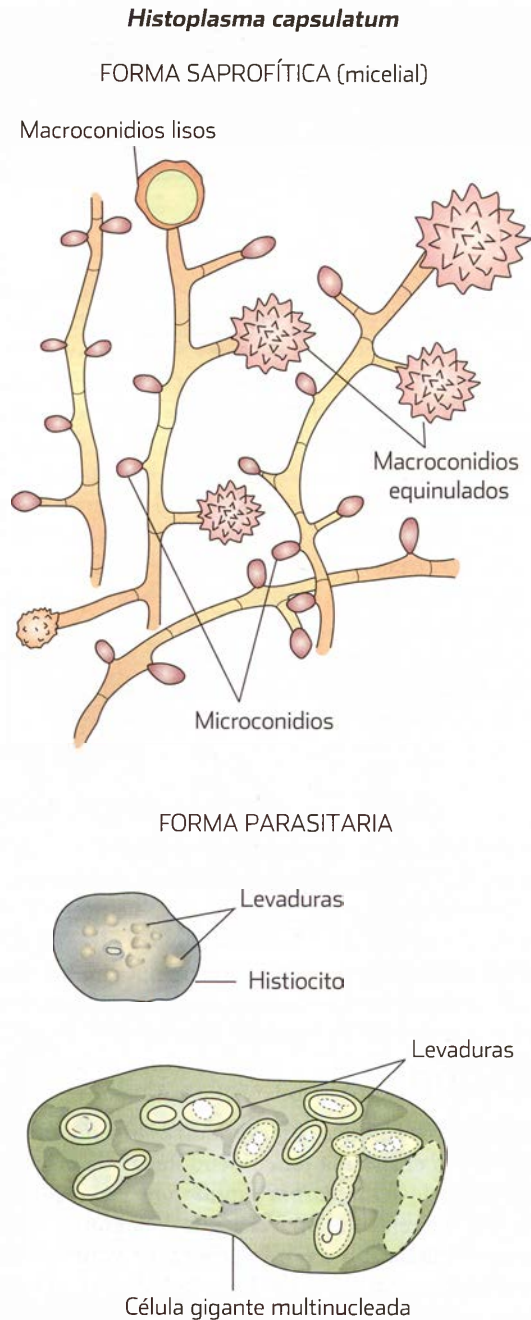
## Etiopatogenia

El agente causal es *Histoplasma capsulatum* (Darling, 1906); se conocen tres variedades: *capsulatum*, *duboisii* (Vanbreuseghem, 1952, Drouhet, 1957, Ciferri, 1960) y *farcinosum* ([Rivolta, 1873] Weeks, Padhye, Ajello, 1985) y ocasionan histoplasmosis americana, africana y farciminoso. El estado perfecto o teleomorfo es *Emmonsia capsulata* (Kwon-Chung, 1972) o *Ajellomyces capsulatus* ([Kwon-Chung] McGinnis, Katz, 1979), hongo clasificado en la familia Arthrodermataceae de Ascomycotina y orden Onygenales. Hay gran polimorfismo genético dependiendo de las cepas, y el genoma varía ampliamente.

*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* y var. *duboisii* (*H. capsulatum* y *H. duboisii*) tienen cepas idénticas, sólo difiere esta última por su ausencia de actividad de ureasa; tienen los mismos patrones de restricción del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA). Los análisis filogenéticos se basan en secuencias parciales de las regiones D1/D2 del gen 28S rRNA, y la secuencia parcial del gen 18S rRNA ha evidenciado la cercanía filogenética con *Coccidioides immitis* y *Renispora flavissima* dentro de los Onygenales.

Recientemente se ha propuesto que los aislados de *H. capsulatum*, incluso las tres variedades taxonómicas, forman ocho clados distintos, distribuidos en 25 países de todo el mundo y, entre ellos, siete constituyen especies filogenéticas bien definidas; esto se basa en la secuencia parcial de cuatro genes: *ARF* (factor de ribosilación de ADP), *H-ANTI* (precursor de antígeno H), *OLE1* ( $\Delta 9$  desaturasa de ácido graso) y *TUB1* (tubulina- $\alpha$ ).

*H. capsulatum* es un hongo dimorfo con fase saprofitica micelial que produce macroconidios de naturaleza polisacárida y que vive sobre todo en climas tropicales y subtropicales (figura 17-2); los nichos abiertos son suelos con alto contenido de nitrógeno y fósforo; alimento equilibrado para ganados (gallinazas), y guano de pájaros, pollos o murciélagos (se ha encontrado *H. capsulatum* hasta una profundidad de 22.5 cm en muestras de guano), así como de algunas aves migratorias como los gansos. La temperatura promedio es de 22 a 29 °C, la precipitación pluvial de 100 mm, y la humedad relativa de 67 a 87%; los nichos cerrados son cuevas, donde la poca luz favorece la esporulación y que tienen condiciones ambientales similares. En el nicho ecológico de *H. capsulatum* se han encontrado muchos hongos filamentosos, como *Acremonium* sp., *Aspergillus terreus*, *Gymnascella citrina*, *Gymnoascus dankaliensis*, *Penicillium* sp., *Phoma*, *Aphanoascus fulvescens*, y levaduras como *Candida catenulata* y *Rhodotorula*, entre otros, así como ácaros micófgos que se



**Figura 17-2.** Histoplasmosis, fases parasitaria y saprofitica. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris. Maloine, 1979.)

alimentan de los hongos existentes en el guano y que tal vez desempeñan un papel de dispersión de *H. capsulatum* mediante un mecanismo forético (organismo que utiliza a otro para transportarse). En México, se ha relacionado con minas de plata y mercurio. Por biogeografía molecular se ha comprobado que muchas especies de murciélagos (*Leptonycteris curasoae*, *Desmodus rotundus* y *Talarida brasiliensis*, entre otros) cavernícolas pueden infectarse por *H. capsulatum* sin padecer la enfermedad, y dispersar el hongo a otros

sitios que propician su crecimiento. En un hotel de Acapulco, México, incluso se ha aislado de plantas ornamentales fertilizadas con composta, un material orgánico.

Hay enfermedad natural en perros, gatos y otros animales, como roedores, bovinos y ovinos, pero no se ha demostrado su existencia natural en aves (p. ej., no se ha encontrado en palomas ni en gallinas, dado que la temperatura corporal tan alta de estas aves impide la adaptación del hongo; sin embargo, se ha visto que el hongo se puede depositar en sus plumajes y éstos pueden dispersarlo a distancias cortas); entre los vectores importantes figuran murciélagos y armadillos.

La época de mayor reproductividad del hongo es el verano, cuando la humedad es más alta; empero, es en las estaciones secas cuando se adquiere la mayoría de las infecciones.

La enfermedad endémica ocurre por exposición a pequeños números de conidios y por lo general es asintomática; la modalidad epidémica depende de exposición a altas cantidades de microorganismos, y casi siempre da lugar a enfermedad pulmonar aguda.

Los conidios penetran por inhalación de aerosoles que contienen microsporas y pequeños fragmentos de hifas de la fase micelial del hongo, son fagocitados por macrófagos, se produce alveolitis, y en el sistema reticuloendotelial se transforman en levaduras; el desarrollo del dimorfismo es necesario para la virulencia, y está regulado por los genes DRK1-cinasa y WOR1-Histoplasma, homólogo de RYP1, que inducen la transición a la fase patógena de levadura y que además incluye moléculas virulentas de superficie y extracelulares.

Se destacan algunos genes asociados a las diferentes fases del dimorfismo de *H. capsulatum*, entre ellos el que codifica para la actina; los que codifican para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -tubulina; el *CDC2*, involucrado en el ciclo celular del hongo (cuya expresión aumenta en la fase levaduriforme); el *CaM*, que codifica para la calmodulina; los *HSP* (proteínas de choque térmico, del inglés *Heat Shock Proteins*) que están regulados a su vez por el gen *OLE1* (que por su parte promueve el dimorfismo) y los genes *YPS*, que destacan por su vínculo con la virulencia de las cepas. Aún no se han esclarecido por completo sus funciones.

Estudios realizados en la UNAM han demostrado la presencia de cinco serotipos de antígenos de superficie, dentro de los cuales están incluidos los quimiotipos I y II (colonias *S* y *R*, respectivamente) que se relacionan con la presencia de glucanos en la pared celular. El quimiotipo II presenta más 1-3  $\alpha$ -glucanos en la pared, los cuales se relacionan con mayor virulencia, porque esta molécula tiene un efecto depresor sobre la producción de TNF- $\alpha$  y además puede abatir la respuesta inmunitaria del huésped por medio del bloqueo de un receptor de  $\beta$ -glucano conocido como *Dectina-1*. Estos microorganismos fagocitados pueden observarse en el bazo, la médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y suprarrenales (figura 17-2); hay diseminación hematógena rápida y transitoria. Casi siempre originan una enfermedad autolimitada (benigna) que deja calcificaciones

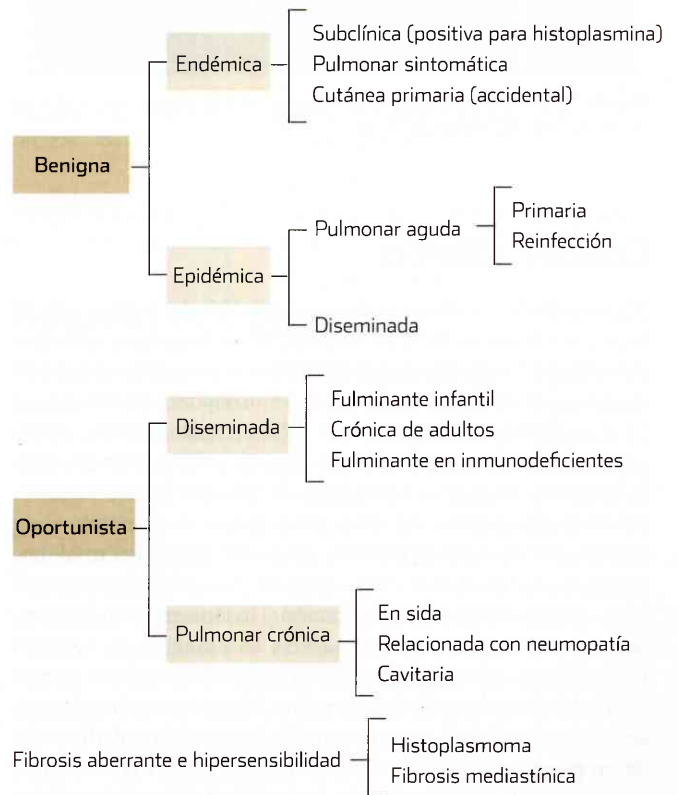
en los pulmones y el bazo, hipersensibilidad al antígeno, e inmunidad a la reinfección, que depende del sistema fagocítico mononuclear. Pocas veces la enfermedad se hace crónica y progresiva (oportunist); por lo general predispone un defecto anatómico o una deficiencia de la inmunidad celular, como en presencia de linfomas, trasplante renal y sida, u ocurre una reacción granulomatosa con caseosis y se manifiesta años después como una masa fibrosa y encapsulada por hipersensibilidad a los antígenos del hongo, el cual permanece atenuado pero viable en la zona de caseosis. La histoplasmosis cutánea primaria se origina por inoculación accidental, y es excepcional (0.5%).

La variedad *duboisii* tiene características micológicas, serológicas y fisiológicas semejantes a las de la variedad *capsulatum*; se adquiere por vía respiratoria; es probable que la fase saprofítica sea similar. Se ha encontrado en mandriles, y se ha aislado a partir de guano de murciélagos. La variedad *farciminosum* suscita linfangitis epizoótica equina.

## Clasificación

Primoinfección asintomática. Infección pulmonar aguda. Infección pulmonar crónica. Histoplasmosis diseminada aguda. Histoplasmosis diseminada crónica. Enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios (histoplasmosis, fibrosis mediastínica y síndrome ocular) (cuadro 17-1).

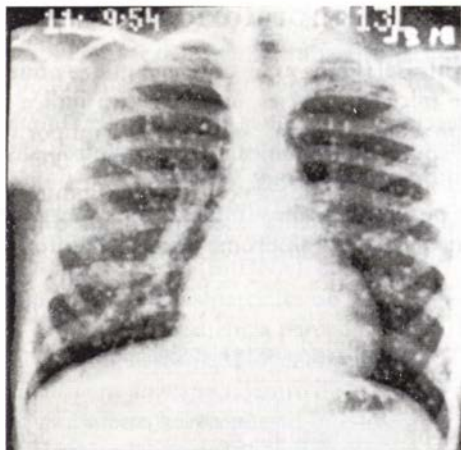
• Cuadro 17-1. Clasificación de la histoplasmosis



A



B



**Figura 17-3.** Histoplasmosis pulmonar. **A)** Sintomática, lesiones diseminadas. **B)** Moteado fino.

## Cuadro clínico

El periodo de incubación dura 5 a 18 días. La forma subclínica que ocurre en 95% de los infectados no genera síntomas específicos. La modalidad sintomática se presenta sobre todo en menores de 10 años de edad y en mayores de 60 (figura 17-3); genera manifestaciones de resfriado común, fiebre ocasional, tos productiva, dolor pleural, cefalea, disnea y disfonía; en ocasiones se acompaña de eritema nudoso o multiforme; desaparece en 2 a 3 semanas o empeora y se acompaña de fiebre, disnea, malestar general, mialgias, artralgias, sudoración, reducción de peso, estertores crepitantes y sibilancias a la auscultación y tos intensa con hemoptisis. En casos graves, además de lo anterior se agregan cianosis, hepatomegalia y esplenomegalia. En niños por lo general hay afección de los ganglios linfáticos mediastínicos, sin alteraciones del parénquima pulmonar; la calcificación de los ganglios puede suscitar compresión de las vías respiratorias, el esófago, la vena cava superior y las arterias pulmo-

nares. Por lo general es autolimitada y sólo en 1% progresa a enfermedad diseminada crónica.

La presentación cutánea primaria provoca un chancro ulcerado indoloro, con adenopatía regional; cura sola en semanas o meses; en pacientes con alteraciones inmunitarias evoluciona hacia paniculitis con ulceraciones.

La forma epidémica se manifiesta por neumonía atípica o miliar con gran ataque al estado general y fiebre. Las modalidades diseminadas sólo se presentan en uno de cada 5 000 a 50 000 infectados; predominan en inmunodeficientes y a edades extremas.

En niños que presentan formas diseminadas; hay fiebre, malestar general, tos y pérdida de peso; en los pulmones puede haber infiltrados lobulares o difusos, cavitación, o adenopatía hiliar, pero hasta en 50% de los casos la radiografía es normal. En adultos, las presentaciones agudas se manifiestan con pérdida de peso, anemia, fiebre, tos constante con poca expectoración, adenomegalias, hepatoesplenomegalia y diarrea. Las formas crónicas se manifiestan en 6% por lesiones cutáneas polimorfas: pápulas; nódulos; lesiones moluscoideas, verrugosas o purpúricas; úlceras; abscesos; celulitis, y paniculitis; en 75% hay manifestaciones bucales: úlceras orofaríngeas dolorosas, nódulos en la lengua y las encías e incluso la laringe (figura 17-4); en 50% se presenta hepatomegalia, y en 3%, esplenomegalia; en ocasiones hay meningitis, endocarditis, úlceras intestinales o genitales y enfermedad de Addison por afección de las glándulas suprarrenales.

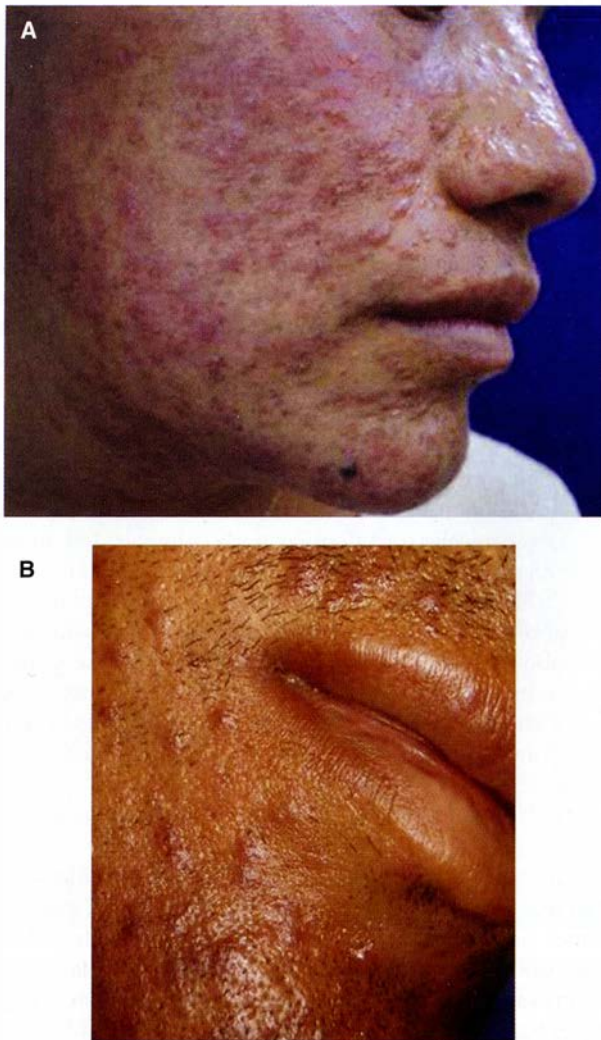
En las formas fulminantes se agregan fiebre, mal estado general, diaforesis, pancitopenia, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, insuficiencia suprarrenal además de coagulación intravascular diseminada; 80% de los enfermos es menor de un año de edad.

La histoplasmosis es una de las infecciones micóticas sistémicas más frecuentes en varones con sida en estadio C3, con recuentos de CD4 menores de 200, y se observan lesiones cutáneas o en mucosas, así como síntomas generales, como fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e incluso endocarditis. En la piel no hay manifestaciones especí-



**Figura 17-4.** Histoplasmosis con úlceras bucales.



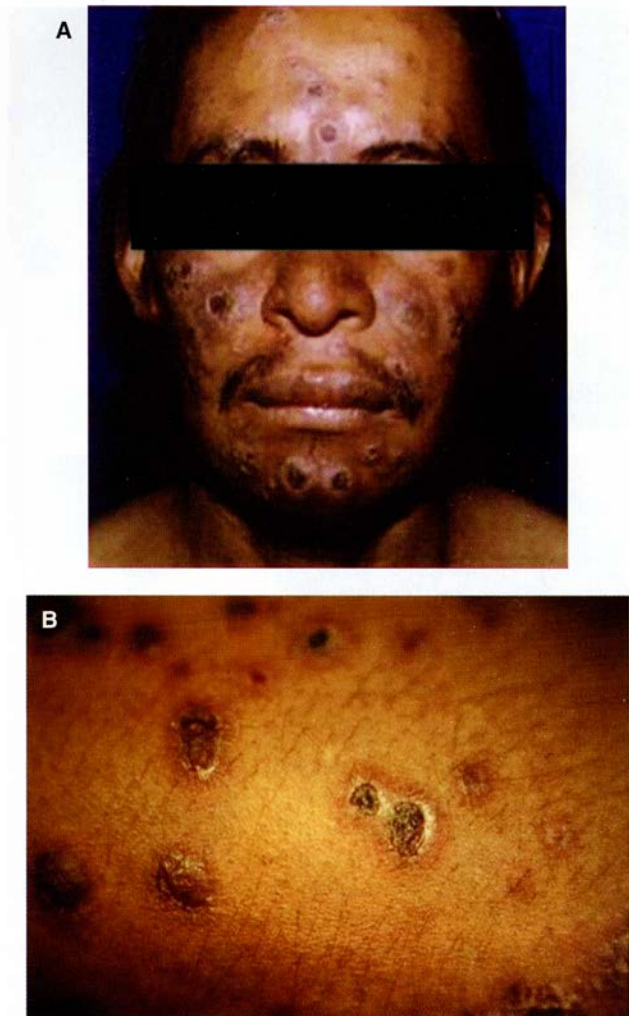


**Figura 17-5.** Histoplasmosis en un paciente con sida. **A)** Lesiones papulares. **B)** Acercamiento.

ficas; se observan pápulas umbilicadas, nódulos, úlceras, abscesos fríos y placas eritematoescamosas o verrugosas, especialmente en la cara y el pecho (figuras 17-5 y 17-6).

La afección del sistema nervioso central (SNC) es rara, y puede formar parte de una infección diseminada o ser primaria. Se caracteriza por cefalea, alteraciones psiquiátricas, déficit neurológicos localizados o, en casos más graves, meningitis.

Otras veces, las alteraciones clínicas dependen del órgano afectado y pueden simular otros padecimientos. No se ha demostrado plenamente el origen por *Histoplasma* del llamado síndrome de histoplasmosis ocular presuntiva (SHOP) que es una coriorretinitis que afecta a mujeres caucásicas de 30 a 50 años de edad con HLA-B7 y Drw2. Se manifiesta por alteraciones visuales con visión central borrosa (sin afección de la visión periférica), atrofia peripapilar, pigmentación densa subretiniana y neovascularización coroidea. La histoplasmosis *duboisii* puede generar lesiones relativamente benignas y localizadas en la piel, el tejido celular subcutáneo,



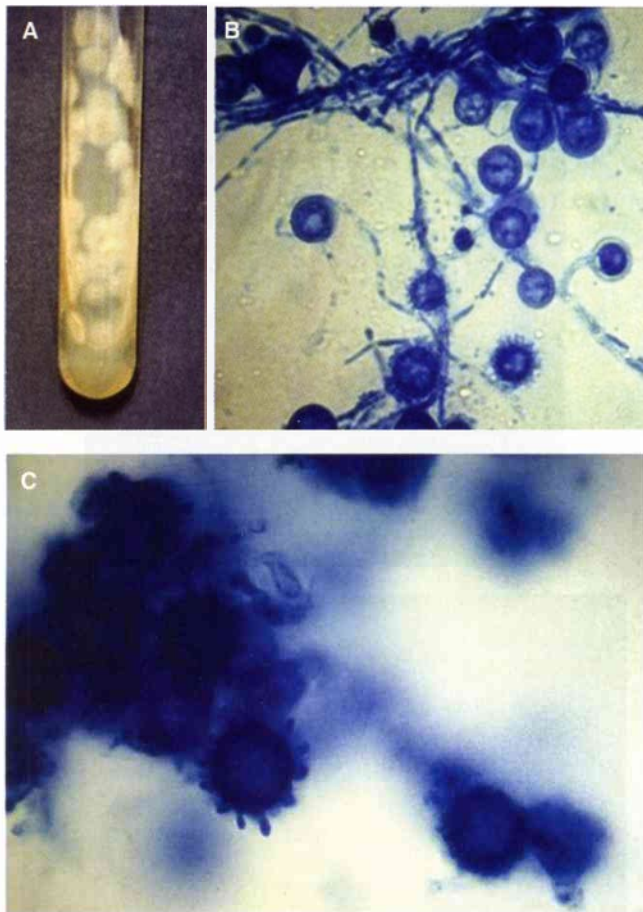
**Figura 17-6.** Histoplasmosis en un paciente con sida. **A)** Lesiones faciales. **B)** Acercamiento de lesiones moluscoides.

ganglios linfáticos y huesos, o ser grave y afectar los pulmones, la médula ósea, el hígado y el bazo.

## Estudio micológico

El examen directo con hidróxido de potasio casi siempre resulta negativo. Se realiza un frotis con sedimento de esputo o lavado broncoalveolar, líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre, material de biopsia o de aspirado de médula ósea por punción esternal, que se fija en alcohol metílico durante 10 min, es grampositivo y se tiñe con PAS, Gomori-Grocott, pero sobre todo con Wright o Giemsa; con estos colorantes habitualmente la pared celular no se tiñe y aparece como un halo claro; el citoplasma adopta una forma semilunar que se concentra en un polo y se colorea de azul oscuro, y el resto toma un azul celeste. Dentro o fuera de los macrófagos se observan levaduras de 2 a 4 micrómetros, ovoides, con pequeñas blastosporas.

En la variedad *duboisii*, se observan abundantes levaduras de mayor tamaño, que miden 12 a 15 micrómetros de diámetro (figura 17-2).



**Figura 17-7.** *H. capsulatum*. **A)** Cultivo; **B)** macroconidios redondos y equinulados; **C)** macroconidios equinulados.

El cultivo con aislamiento de *H. capsulatum* es el criterio diagnóstico absoluto (figura 17-7). Previamente al aseo bucal, se obtiene el primer esputo de la mañana, o material de lavado gástrico, pus, orina, sangre, o aspirado de médula ósea. Se realiza en agar sangre, agar-papa o agar con extracto de levadura, sin antibióticos, y se coloca a 25 °C, de preferencia en bolsas de plástico para evitar la desecación, y se conservan durante 6 a 12 semanas.

En general, las colonias aparecen junto a otros contaminantes, por lo que deben resemejarse. Al principio las colonias son lisas, cerebriformes, blanquecinas o de color rosado; después son vellosas y de color blanco o café (marrón) pardo, y cubren gran parte de la superficie del medio de cultivo. Los cultivos deben realizarse en tubos con tapón de seguridad (Medidas de seguridad, cap. 5). A la temperatura ambiente puede haber colonias blancas (tipo A, albino, con mayor producción de macroconidios) o de color pardo claro a oscuro o marrón (tipo B, *brown*). En México, estas últimas predominan en los aislados de la naturaleza y de histoplasmosis asociada con sida; producen mayor número de microconidios. Los cultivos de sangre también se pueden realizar por lisis-centrifugación con saponina, en pacientes con sida e histoplasmosis son positivos en 60 por ciento.

En el examen de la colonia al microscopio, se observan filamentos de 1.2 a 2.5 micrómetros de diámetro, largos, ramificados y tabicados; a los lados de las hifas hay microconidios esféricos o piriformes de 2 a 4 micrómetros de diámetro, sésiles o unidos por pequeños pedículos. Los más característicos son los macroconidios equinulados, redondeados o piriformes, que miden de 8 a 14 micrómetros de diámetro y nacen en conidióforos tubulares; las equinulaciones son proyecciones digitiformes de la pared, con ligeras variaciones de tamaño. En 10% de los primocultivos se observan conidios lisos del mismo tamaño, y en 30% de los subcultivos, conidios equinulados (figuras 17-2 y 17-7).

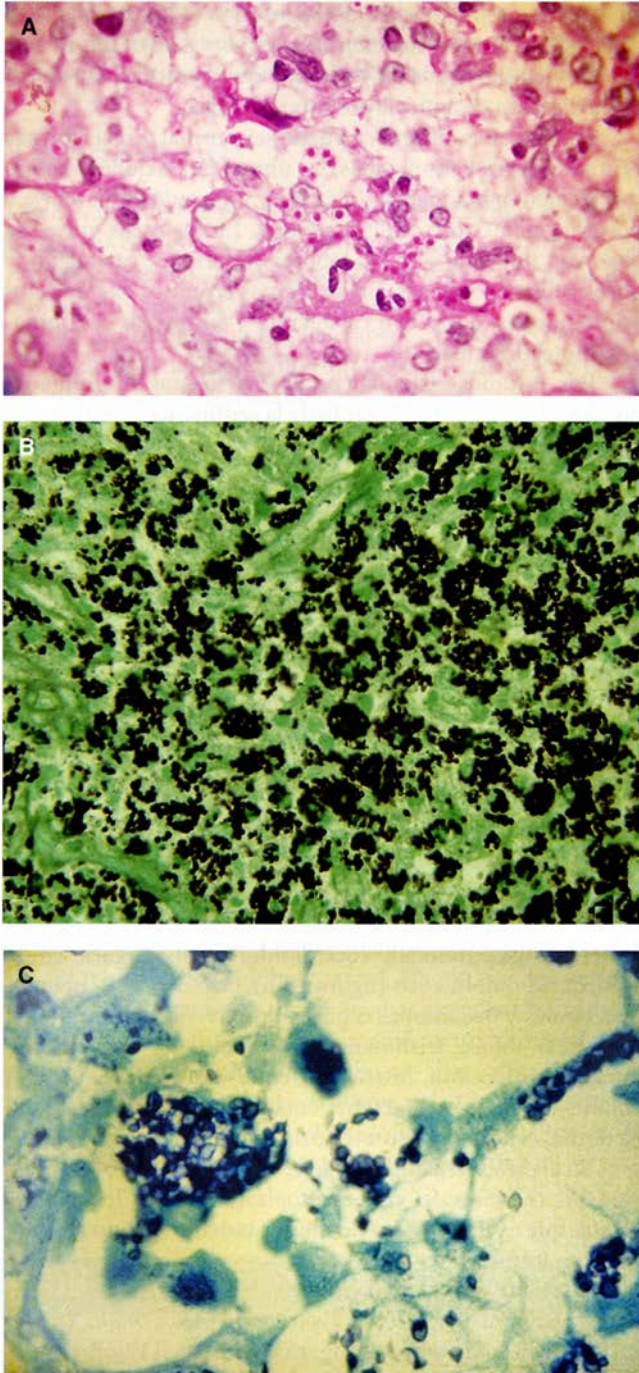
La conversión a la fase de levadura es difícil; se logra al sembrar en agar sangre adicionado con peptona y cisteína a pH de 7.4, agar infusión cerebro-corazón con 5% de sangre de conejo, o en medio de Kurung; se colocan a 37 °C y se tapan los tubos para aumentar la presión de CO<sub>2</sub>; al principio aparece micelio o pseudomicelio y la colonia es lisa, blanca y pequeña; posteriormente se torna cremosa y de color blanco-amarillento, y en el examen al microscopio se encuentran levaduras de 2 a 4 micrómetros de diámetro con blastosporas de cuello estrecho y un solo núcleo. También se pueden detectar exoantígenos; esta técnica consiste en matar, centrifugar y concentrar el hongo por estudiar; confrontar con un suero y antígeno conocidos, y comparar con el exoantígeno por definir.

*H. duboisii* e *H. capsulatum* son idénticos en los medios de cultivo.

La enfermedad experimental se provoca en hámsteres (cricetos) dorados, conejillos de Indias (cobayos, cuyos) o ratones. Se inocula por vía intraperitoneal un machacado de la biopsia o esputo mezclado con antibióticos; a las cuatro semanas se practica autopsia para estudiar y cultivar el hígado y el bazo. En perros se ha producido enfermedad experimental al inocular conidios en aerosol.

## Datos histopatológicos

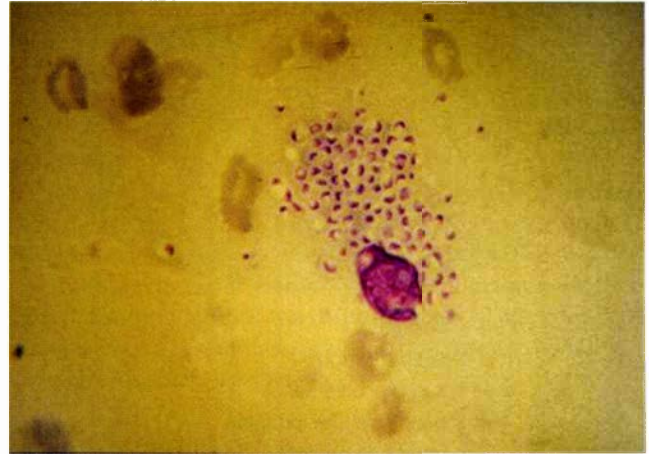
Los datos histológicos dependen del tiempo de evolución, la gravedad y la forma clínica de la enfermedad. En la fase aguda se observan numerosas levaduras que miden 3 micrómetros de diámetro, presentan gemación y se encuentran dentro de los histiocitos (figura 17-8); además, se observan infiltrados de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. En las formas subagudas se forman granulomas epitelioides que contienen células plasmáticas, linfocitos, macrófagos, neutrófilos y células gigantes multinucleadas; se encuentran menos microorganismos que en las formas agudas. También hay formación de granuloma tuberculoide con necrosis, caseosis, fibrosis y calcificaciones. En las formas graves los microorganismos son abundantes, y en las crónicas, escasos; en las modalidades cavitadas son menos viables y se encuentran en las zonas de necrosis. En casos muy crónicos, las levaduras son de tamaño y forma irregulares; llegan a medir hasta 10 a 20 micrómetros de diámetro. Se pueden visualizar con hematoxilina y eosina, Gram, Gridley, Giemsa, Wright y Gomori-Grocott; con Giemsa, se colorea la levadura y se



**Figura 17-8.** *Histoplasma capsulatum*. **A)** Levaduras pequeñas (PAS 100×). **B)** Histiocitos con abundantes levaduras (Gomori-Grocott 100×). **C)** Detalle de estas levaduras.

observa rodeada por un halo claro que da la impresión de una cápsula. Se tiñen con rojo Congo, parcialmente con PAS, y 50% con Ziehl-Neelsen (figura 17-8).

En histoplasmosis debida a *H. duboisii* se observa un infiltrado con muchas células gigantes que contienen abundantes levaduras ovales y en forma de limón que miden 12 a 15 micrómetros de diámetro.



**Figura 17-9.** *Histoplasma capsulatum*, levaduras pequeñas, observación con Giemsa (100×).

## Datos de laboratorio

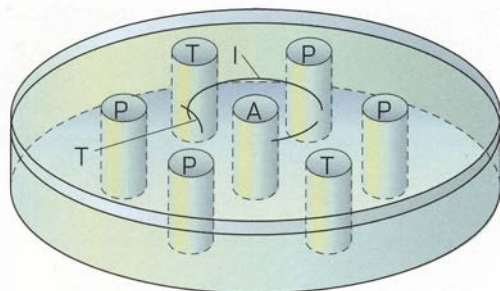
La histoplasmina es un antígeno que se obtiene de la fase micelial; una respuesta positiva indica infección presente (con reacción a partir de las cuatro a ocho semanas de la infección) o pasada. Se inyecta 0.1 ml por vía intradérmica a una dilución de 1:100 a 1:1 000; la lectura en 48 h se considera positiva si hay induración mayor de 5 mm; presenta reacción cruzada con blastomicosis y coccidioidomicosis; por ello carece de gran utilidad diagnóstica, pues resulta positiva en 50 a 80% en habitantes de áreas endémicas, y es negativa si la enfermedad es diseminada. Su aplicación puede ocasionar aumento de la fijación del complemento. Una variedad del antígeno, la histolisina, es más sensible.

Las pruebas inmunoserológicas para detección de anticuerpos son la fijación del complemento y la inmunodifusión, las cuales pueden mostrar reacción cruzada con *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis* y *Penicillium marneffei*, y para valoración de antígenos polisacáridos, el inmunoensayo enzimático (*enzyme immunoassay*) que se puede llevar a cabo en líquidos corporales, como sangre, orina, líquido de lavado broncoalveolar y LCR.

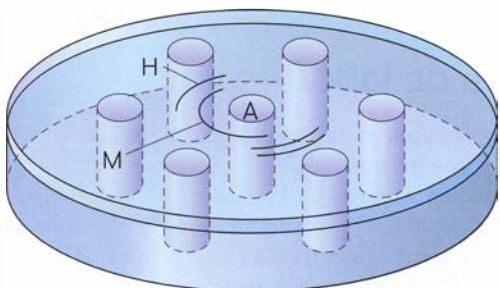
La fijación del complemento es positiva a las dos a cuatro semanas de la infección. Deben tomarse en cuenta títulos de 1:8 a 1:16; éstos aumentan si hay diseminación, y son positivos en 87%; los títulos de 1:32 indican enfermedad activa o progresiva. En general, la recuperación clínica es paralela a la negativización.

La inmunodifusión en gel es positiva a las tres o cuatro semanas de la infección y se hace negativa con la curación o en dos años (figura 17-10); cuando la infección es reciente o hay recuperación, se encuentra una banda M que aparece en 75% de los pacientes, y puede persistir años después de la involución del proceso. En la enfermedad activa hay una banda H bastante cercana al suero sólo demostrada en 25%; la banda C también puede depender de *B. dermatitidis*.

En *H. duboisii* se pueden determinar fijación de complemento e inmunodifusión radial.



- A = antígeno  
 T = suero testigo  
 P = suero problema  
 I = banda de precipitación  
 C = banda de precipitación cruzada



- H = banda de precipitación  
 en histoplasmosis activa  
 (cerca de antisuero)  
 M = banda de precipitación por  
 presencia de anticuerpos  
 (cerca de antígeno)

**Figura 17-10.** Representación esquemática de la inmunodifusión en histoplasmosis. (Modificada de Velasco O, Tay Zavala J. *Micología médica*. México. Méndez Cervantes, 1979.)

La prueba de aglutinación con látex es positiva en enfermedad reciente; la inmunofluorescencia directa con anticuerpos fluorescentes se lleva a cabo en un frotis, y es específica en estas levaduras. El radioinmunoensayo (RIA, del inglés *radioimmunoassay*) es dos veces más sensible; detecta IgG pero tiene poca especificidad. Se ha dicho que la prueba de enzimo-inmunoanálisis de absorción (ELISA) tiene especificidad de 91% y es útil en casos de histoplasmosis pulmonar o diseminada progresiva, pero es inútil en inmunodeficientes (en quienes resulta mejor emplear la fijación de complemento).

Asimismo, es posible usar electrotransferencia Western (Western blot), que también es sensible pero muestra reacción cruzada con las otras micosis. El antígeno recombinante de 60 kDa, cuando se usa con inmunoelectrotransferencia, es reconocido por 100% de sueros con histoplasmosis. Aún constituyen un problema los resultados positivos falsos en pacientes expuestos con anterioridad al hongo, y los negativos falsos en inmunodeficientes. Es probable que la detección de antígenos

en orina sea lo mejor para el diagnóstico (además de que se correlaciona con la evolución de la enfermedad). Con RIA se pueden detectar en orina y suero, y quizá sea más específico con aplicación de anticuerpos monoclonales.

La imagen radiográfica puede ser normal. En las formas primarias leves y moderadas, las únicas alteraciones visibles son la adenopatía mediastínica y un infiltrado en parches; y posteriormente microcalcificaciones. En los casos graves se observan infiltrados en los lóbulos superiores, cavitación, y fibrosis difusa y extensa. En las formas crónicas, hay nódulos asintomáticos, quizá con cavitación, y en formas diseminadas, moteado miliar.

Por estudios sistemáticos en las formas diseminadas pueden observarse incremento de la sedimentación globular, de la concentración de fosfatasa alcalina y de ferritina, y pancitopenia.

Uno de los métodos moleculares más eficaces para conocer diversidades genéticas dentro de la misma especie es el polimorfismo del DNA amplificado con cebadores o iniciadores (*primers*) arbitrarios por la reacción en cadena de la polimerasa (RAPD-PCR, del inglés *random amplified polymorphic DNA-polymerase chain reaction*). La PCR permite separar las variedades de *Histoplasma* y la PCR-TR (reacción en cadena de polimerasa en tiempo real) y PCR-anidada (*nested PCR*) son pruebas sensibles y específicas en muestras respiratorias y de aspirado bronquial, especialmente en sujetos con infección por virus de inmunodeficiencia humana.

## Diagnóstico diferencial

Tuberculosis pulmonar, coccidioidomicosis (figura 16-4), paracoccidioidomicosis (figura 18-6), criptococosis, neumonías virales y bacterianas o por *P. jiroveci*, fibrosis pulmonar intersticial difusa, leishmaniasis visceral (kala-azar), mononucleosis infecciosa, brucelosis, enfermedad de Gaucher y paludismo; las presentaciones cutáneas, con neoplasias, sífilis tardía, celulitis y esporotricosis (figura 13-5, cap. 13).

En el estudio histopatológico, con *Leishmania*, que es un parásito redondeado con cinetoplasto, y con *Toxoplasma gondii*, que es un parásito de menor tamaño que no se colorea ni es intrahistiocítico.

El agente patógeno es muy parecido a *Candida* (*Torulopsis*) *glabrata* (cap. 20), *Cryptococcus neoformans* (figura 21-8), *Coccidioides immitis* (figuras 16-9 a 16-11) y *B. dermatitidis* (figura 19-7); las colonias, con *B. dermatitidis* (figura 19-5), *C. immitis* (figura 16-10), *Scedonidium* y *Chrysosporium* (cap. 31).

## Complicaciones

El padecimiento se relaciona con tuberculosis. Las formas agudas pueden generar granulomatosis mediastínica con afectación de estructuras adyacentes (tráquea, bronquios y esófago, lo que desencadena manifestaciones correspondientes inespecíficas), pericarditis y fibrosis. Las formas cavitadas pueden quedar invadidas por bolas fúngicas por *Aspergillus*; si afecta

glándulas suprarrenales, hay enfermedad de Addison; las úlceras intestinales ocasionan síndrome de absorción intestinal deficiente, y la pericarditis puede generar estenosis valvular.

## Tratamiento

Debe individualizarse; en un huésped normal es innecesario. En formas benignas se usan reposo y medidas generales, y en presentaciones localizadas granulomatosas o con cavitación, tratamiento quirúrgico y anfotericina B.

En modalidades graves la terapéutica más adecuada es la anfotericina B, 0.6 mg/kg/día, durante seis semanas; en la forma pulmonar leve el tratamiento consiste en itraconazol, 200 mg dos veces al día por 6 a 12 semanas, mientras que en las formas más graves casi siempre bastan 500 mg de anfotericina como dosis total; en las presentaciones crónicas, se requieren 1 a 2 g de esta última, y se continúa con itraconazol, 200 mg dos veces al día durante un año. Para el tratamiento de las complicaciones de histoplasmosis pulmonar (granuloma y fibrosis mediastínicas) se recomiendan 200 a 400 mg de itraconazol dos veces al día durante 6 a 12 semanas.

En pacientes con formas diseminadas leves el tratamiento más adecuado es con itraconazol, 200 mg/día durante periodos prolongados; mientras que en formas graves la terapéutica debe constar de anfotericina B en las dosis señaladas, y en caso de contar con formas liposomales, en dosis de 3 mg/kg/día; después de la mejoría se continúa con itraconazol, 200 mg/día durante un año. En casos cerebrales se recomienda por vía intratecal anfotericina B o anfotericina liposomal, 5 mg/kg/día durante cuatro a seis semanas, y posteriormente algún derivado azólico durante un año (cap. 35).

El trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 mg dos veces al día por 12 a 24 meses es útil en formas progresivas crónicas. Asimismo, otras sulfas como la sulfametoxipiridazina, 20 mg/kg/día, ha mostrado ser una buena alternativa.

En formas clínicas menos graves, el ketoconazol se recomienda en dosis de 200 a 400 mg/día por varios meses. El itraconazol y fluconazol son eficaces; el itraconazol se pro-

porciona en dosis de 200 a 400 mg/día durante seis meses y luego 100 mg/día; este también es el mejor tratamiento para la forma africana. El fluconazol se recomienda en dosis diarias de 150 a 300 mg. Se propone el uso de derivados triazólicos, como voriconazol y posaconazol, 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día.

Para tratar la neovascularización en las formas oculares se han empleado la fotocoagulación, y más recientemente el bevacizumab, un agente antiangiogénico por vía intravítrea.

De manera experimental se han combinado anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg/día) con caspofungina (10 mg/kg/día) en histoplasmosis diseminada grave en ratones, y se han observado efectos sinérgicos beneficiosos.

## Pronóstico

En la mayoría es benigno; la forma pulmonar aguda casi siempre cura sola; la crónica pulmonar, en 80%, y la cavitada, en 20%; en la modalidad diseminada y en sida, es poco frecuente la recuperación, la mortalidad es de 83 a 100%. La forma cutánea primitiva cura sola pero en inmunodeficientes puede haber diseminación. La mayoría de los enfermos que reciben tratamiento se recupera rápidamente y no hay recurrencias.

## Prevención

En áreas contaminadas, uso de mascarillas y aspersión de formol al 3%; evitación de lotes de tierra con excremento de murciélagos o aves, y de preferencia trabajar en tierras humedecidas a fin de evitar la dispersión de las esporas. En pacientes con infección por VIH, se recomienda evitar la exposición a lugares presumiblemente con altos contenidos de esporas de *Histoplasma*, como sitios con excremento de aves, o cavernas. Es importante fumigar sitios cerrados, como gallineros, casas abandonadas, y minas. No está claro el papel de la quimioprophilaxis con itraconazol (200 mg/día durante tres meses).

## Bibliografía

- ◆ Ashford DA, Hajjeh RA, Kelley MF et al. *Outbreak of histoplasmosis among caverns attending the National Speleological Society Annual Convention, Texas, 1994*. Am J Trop Med Hyg 1999;60(6):899-903.
- ◆ Axelson GK, Giorgadze T, Younberg GA. *Evaluation of the use of Congo red staining in the differential diagnosis of Candida vs various other yeast-form fungal organisms*. J Cutan Pathol 2008;35:27-30.
- ◆ Bonifaz A, Chang P, Moreno K et al. *Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases*. Clin Exp Dermatol 2009;34(4):481-6.
- ◆ Buitrago MJ, Gómez-López A, Monzón A et al. *Evaluación de una prueba de PCR cuantitativa para el diagnóstico clínico de histoplasmosis importada*. Enferm Infec Microbiol Clin 2007;25(1):16-22.
- ◆ Canteros CE, Zuiani MF, Ritacco V et al. *Electrophoresis karyotype and chromosome-length polymorphism of Histoplasma capsulatum clinical isolates from Latin America*. FEMS Immunol Med Microbiol 2005;45:423-28.
- ◆ Chávez-Tapia CB, Peña-Sandoval G, Rodríguez-Arellanes G, et al. *Aislamiento de Histoplasma capsulatum en los murciélagos Desmodus rotundus (no migratorio) y Tadarida brasiliensis (migratorio de larga distancia): primeros registros en México*. Rev Mex Micol 2005;2:61-70.

- ♦ Farrel SK, Hiramath GS, Subramanian PS, Venkatesan A. *The peaks and valleys of ocular histoplasmosis syndrome*. Lancet Infect Dis 2010;10:212.
- ♦ Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Oliveira F de M, Xavier MO, Severo LC. *Histoplasmosis in children*. Paediatr Respir Rev 2009;10(4):172-7.
- ♦ Freifeld A, Proia L, Andes D, Baddour LM, Blair J, Spellberg B, Arnold S, Lentnek A, Wheat LJ. *Voriconazole use for endemic fungal infections*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(4):1648-51.
- ♦ Gaugani HC, Mutoc F et al. *Natural focus of Histoplasma capsulatum var. duboisii in a bat cave*. Mycopathol 1994;127:151-157.
- ♦ Glusker D, Fuentes-Villalobos P, Márquez-Escobedo MB. *Trabajo Inédito*, 1949.
- ♦ Hoffman A. *Los ácaros asociados a hongos, su papel en la naturaleza*. Rev Inst Nal Enf Resp Méx 1998;11:183-186.
- ♦ Holbrook ED, Rappleye CA. *Histoplasma capsulatum pathogenesis: making a lifestyle switch*. Curr Opin Microbiol 2008;11(4):318-24.
- ♦ Kauffman CA. *Histoplasmosis*. Clin Chest Med 2009;30(2):217-225.
- ♦ Komori T, Sano A, Yarita K, Kitagawa T, Kamei K, Nishimura K. *Phylogenetic analysis of Histoplasma capsulatum based on partial sequence of the D1/D2 region of the 28S rRNA gene*. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 2005;46(4):291-5.
- ♦ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*, 2a ed. México. Trillas 2006:83-87.
- ♦ Loulergue P, Bastides F, Baudouin V, Chandenier J, Mariani Kurkdjian P, Dupont B, Viard JP, Dromer F, Lortholary O. *Literature review and case histories of Histoplasma capsulatum var. duboisii infections in HIV-infected patients*. Emerg Infect Dis 2007;13(11):1647-52.
- ♦ Negroni R, Taboada A, Benetucci J et al. *Manifestaciones cutaneomucosas de la histoplasmosis en pacientes con SIDA*. Rev Arg Darin 1990;71:71-78.
- ♦ Orozco-Topete RL, Reyes E. *Cutaneous histoplasmosis in nine patients with AIDS*. Rev Invest Clin 1998;50(6):525-528.
- ♦ Pedroza-Seres M, Quiroz-Mercado H, Granados J, Taylor ML. *The syndrome of presumed ocular histoplasmosis in Mexico: A preliminary study*. J Med Vet Mycol 1994;32(2):83-92.
- ♦ Pellaton C, Cavassini M, Jatón-Ogay K, Carron PN, Christen-Zaech S, Calandra T, Bille J, Hauser PM. *Histoplasma capsulatum var. duboisii infection in a patient with AIDS: rapid diagnosis using polymerase chain reaction-sequencing*. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64(1):85-9.
- ♦ Rachwalski EJ, Wiczorkiewicz JT, Scheetz MH. *Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity*. Ann Pharmacother 2008;42(10):1429-38.
- ♦ Reyes M, Arenas R, Pichardo P, Vick R, Torres A, Zacarías R. *Histoplasmosis cutánea y SIDA*. Gac Méd Méx 2003;139(3):270-275.
- ♦ Rodríguez-Arellanes G. *Combined therapy with amphotericin B and caspofungin in an experimental model of disseminated histoplasmosis*. Rev Invest Clin 2009;61(1):4-10.
- ♦ Romano C, Castelli A, Laurini L. *Case report. Primary cutaneous histoplasmosis in an immunosuppressed patient*. Mycoses 2000;43:151-154.
- ♦ Schadlu R, Blinder KJ, Shah GK, et al. *Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in ocular histoplasmosis*. Am J Ophthalmol 2008;145:875-878.
- ♦ Schineider-Casotti JA, Queiroz-Reuter-Mota T, Gonçalves-Ferrreira CU et al. *Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients Espírito Santo State, Brazil: A clinical Histoplasmosis laboratory study of 12 cases (1999-2001)*. Braz J Infect Dis 2006;10(5):327-330.
- ♦ Simon S, Veron V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C. *Detection of Histoplasma capsulatum DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction*. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;66(3):268-73.
- ♦ Smith JA, Kauffman CA. *Endemic fungal infections in patients receiving tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy*. Drugs 2009;69(11):1403-15.
- ♦ Solari R, Corti M, Cangelosi D et al. *Disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the larynx in a patient with AIDS. Report of a case and review of the literature*. Rev Iberoam Micol 2007;24:164-6.
- ♦ Taylor MI, Granados J, Toriello C. *Biological and sociocultural approaches of histoplasmosis in the State of Guerrero, Mexico*. Mycoses 1996;39(9-10):375-379.
- ♦ Taylor ML, Chávez-Tapia CB, Rojas-Martínez A, et al. *Geographical distribution of genetic polymorphism of the pathogen Histoplasma capsulatum isolated from infected bats, captured in central zone of Mexico*. FEMS Immunol Med Microbiol 2005;45:45-8.
- ♦ Taylor ML, Morales-Quiroz A, Chávez-Cortés CR et al. *Actualidades inmunológicas y moleculares sobre la epidemiología de la histoplasmosis en Morelos, México*. Gac Méd Méx 2000;136(5):441-448.
- ♦ Taylor ML, Ruiz-Palacios GM, Reyes-Montes MR et al. *Identification of the infectious source of an unusual outbreak of histoplasmosis, in a hotel in Acapulco, state of Guerrero, Mexico*. FEMS Immunol Med Microbiol 2005;45:435-41.
- ♦ Taylor ML, Rodríguez-Arellanes G, Ramírez JA. *Histoplasma capsulatum y epidemiología de la histoplasmosis*. En: Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F. *Actualidades en Micología Médica*, 5a ed. México. Facultad de Medicina, UNAM 2010:203-211.
- ♦ Velasco-Castrejón O, González-Ochoa A. *Primary pulmonary epidemic histoplasmosis in a abandoned mine*. Mykosen 1977;20:393-399.
- ♦ Wheat LJ. *Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas*. Mycoses 2006;49:274-82.

En 1908, Adolfo Lutz, en Brasil, describió como granuloma pseudococcidioidal la enfermedad de dos pacientes con lesiones en la boca y en ganglios linfáticos; señaló el dimorfismo del hongo y clasificó la enfermedad dentro del grupo de las hifoblastomicosis.

Entre 1909 y 1912, Alfonso Splendore, un italiano que trabajaba en Sao Paulo, describió los datos clínicos y las características histológicas de este parásito; clasificó al hongo como una levadura ascomicetal, y lo denominó *Zymonema brasiliensis*. En 1916, A. Moses demostró los anticuerpos circulantes, y en 1927, Fonseca Filho y Arêa Leão, la hipersensibilidad cutánea.

En 1928, Floriano Paulo de Almeida y Carlos da Silva Lacaz, en Brasil, sugirieron el género *Paracoccidioides*, y el primero de ellos, en 1930, concluyó sus estudios y separó el granuloma coccidioidal americano del paracoccidioidal brasileño y llamó al hongo *Paracoccidioides brasiliensis*. En 1930, Pablo Negroni publicó el estudio micológico de 50 pacientes observados en Buenos Aires, pero ya había demostrado desde 1921 su dimorfismo *in vitro*. En 1936, L. Cunha Motta y João de Aguiar Pupo clasificaron la enfermedad en tegumentaria, ganglionar, visceral y mixta.

En 1940, Patricio Domingos de Oliveira Ribeiro, en Sao Paulo, introdujo el tratamiento con sulfonamidas. En 1942, N. F. Conant y A. Howell denominaron al hongo *Blastomyces brasiliensis* y, en 1955, Gabriel Segretain y Edouard Drouhet reprodujeron la enfermedad en animales de experimentación. En 1958, Da Silva Lacaz y S. Sampaio utilizaron la anfotericina B.

El hongo ha sido aislado del suelo en pocas ocasiones: en 1966, por Ricardo Negroni en Argentina, en 1971, por María Albornoz en Venezuela, y en 1986 por Roberto D. Naiff y colaboradores en Minas Gerais, Brasil. A partir de 1968, Ángela Restrepo y su grupo han efectuado muchos estudios importantes en Colombia: comunicación de casos, determinantes ecológicos, tratamiento, así como estudios experimentales, de la respuesta inmunitaria, de los efectos de la acidez sobre el crecimiento de *Paracoccidioides*, y de la distribución geográfica de la sensibilidad al hongo y las relaciones de éste con su ambiente.

En 1971, en el Primer Simposio Panamericano de Paracoccidioidomicosis, se estableció definitivamente este término. En 1986, R. D. Naiff y colaboradores aislaron al hongo en armadillos (*Dasypus novemcinctus*) en el estado de Pará en Brasil, y posteriormente en Botucatu. En 2005 Gioconda San-Blas, A. Prieto, M. Bernabé y colaboradores por estudios moleculares de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length*

*polymorphism*) demostraron cinco variantes, y clasificaron al hongo como Ascomycota, en el orden Onygenales.

En 1950, Antonio González Ochoa (figura 1-11) y Esquivel describieron el primer paciente en México y, poco después, el primero comunicó otros dos, y demostró que la vía de entrada es pulmonar y no como se creyó mucho tiempo, que la inoculación era cutánea. En 1980, Óscar Velasco Castrejón, mediante estudios epidemiológicos, recopiló 56 casos en México.

## Sinonimia

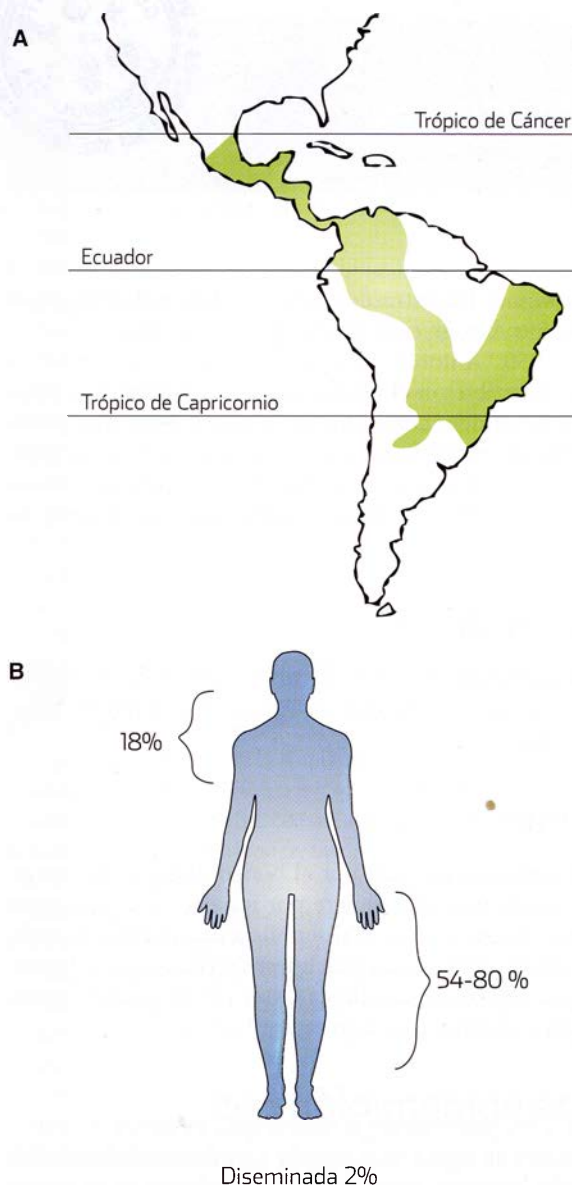
Blastomicosis sudamericana, blastomicosis latinoamericana, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, granuloma paracoccidioidal.

## Definición

Micosis sistémica causada por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*; se adquiere por inhalación y se localiza en aparato respiratorio o se disemina a mucosa buconasofaríngea, ganglios linfáticos, piel, huesos o vísceras. Puede producir una infección subclínica o ser de evolución aguda, subaguda o crónica, e incluso causar la muerte.

## Datos epidemiológicos

Es exclusiva de zonas húmedas de Latinoamérica en donde se calcula que hay alrededor de 10 millones de personas infectadas, de las cuales, 2% presentará la enfermedad (figura 18-1). La frecuencia real se desconoce, por no ser enfermedad de notificación obligatoria; se estima que 50% de los habitantes de áreas endémicas han tenido contacto con el hongo y 30% presenta infecciones asintomáticas. La intradermorreacción con la glucoproteína de 43 kDa en niños de Mato Grosso muestra una prevalencia de 4.6%. Se han registrado 8 000 enfermos sintomáticos; en áreas de alta endemia, se calculan 225 casos por año (0.8 a 3 por 100 000 habitantes). Se observa en cualquier edad, grupo étnico o sexo; predomina en varones con una proporción de 9:1 (en México, de 28:1), y entre los 30 a 50 años de edad. De los afectados, 5% son niños, y antes de los 12 años afecta a ambos sexos por igual. Se ubica en áreas rurales o suburbanas y sobre todo en campesinos. Se consideran factores predisponentes, depresión de la inmunidad, desnutrición y factores hormonales o fisiológicos. Se ha relacionado con HLA-A9, HLA-B13 y HLA-B40, y el alelo DRB1\*11 es el más frecuente. No se



**Figura 18-1.** A) Distribución de la paracoccidioidomycosis en América; B) topografía de paracoccidioidomycosis.

transmite de un ser humano a otro, se ha aislado del armadillo de nueve bandas *Dasypus novemcinctus*, cuya distribución geográfica es similar a la de la paracoccidioidomycosis. En zonas endémicas se ha asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), se presenta en adultos jóvenes, y es más grave.

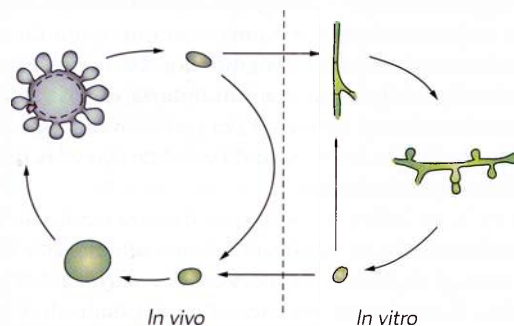
Su distribución geográfica está limitada por los Trópicos de Cáncer y de Capricornio. La zona donde se presenta se conoce como la “reservárea” de paracoccidioidomycosis entre los 30 grados de latitud sur y 34 grados norte, con precipitación pluvial de 500 a 2 000 mm, temperatura de 14 hasta 30 °C y altitudes de 500 a 2 000 m. Este término fue acuñado por Dante Borelli (1964) para indicar las áreas donde vive el hongo en la Naturaleza y de donde se puede adquirir la infección.

Brasil tiene el primer lugar en frecuencia, con 5 000 casos, y predomina en la parte sur: Sao Paulo, Río de Janeiro, Río Grande do Sul, Mato Grosso y Minas Gerais; la endemia también es alta en Colombia, Venezuela y noreste de Argentina; se han observado casos en Honduras, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Ecuador, Uruguay y Paraguay. No se han informado casos en Nicaragua, Belice, Guayana Francesa (Guyana), Surinam ni Chile. Sólo hay dos casos conocidos fuera de Latinoamérica, en islas del Caribe y Guadalupe. Se han registrado 50 casos fuera de áreas endémicas, pero todos tienen el antecedente de haber visitado estas últimas.

En México ocupa el décimo lugar en frecuencia mundial, con una cincuentena de casos que provienen de 10 estados; la mayor parte se encuentra en la zona de las vertientes (70%) en Veracruz, principalmente en Córdoba y Fortín; también se ha informado en Puebla, Michoacán, Morelos, Chiapas y Guerrero; el caso más al norte del hemisferio se encontró en Jalpa, Querétaro.

## Etiopatogenia

El agente causal es el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis* ([Splendore] Almeida, 1930), se clasifica en la familia Moniliaceae, clase Hyphomycetes, subfilo (*subphylum*) Deuteromycotina. Por estudios moleculares se ha propuesto reclasificarlo en el filo (*phylum*) Ascomycota, orden Onygenales, familia Onygenaceae, y por el RFLP se han demostrado cinco variantes que provienen de diferentes áreas geográficas de Sudamérica. La fase parasitaria es una levadura de 10 a 60 micrómetros de diámetro con gemación múltiple (figuras 15-2 y 18-2) y multinucleada; en estudios ultraestructurales se observa una pared externa electrodensa y fibrilar con gran cantidad de 1-3  $\alpha$ -glucanos y una pared interna más homogénea y menos densa con predominio de glucanos y quitina. La fase filamentosa tiene una pared externa fibrilar y una interna amorfa con predominio de 1-3  $\beta$ -glucanos y quitina. La capa interna es gruesa, está compuesta de quitina, y yuxtapuesta a la membrana. El dimorfismo parece estar regulado por factores citoplasmáticos, y la transición a la forma parasitaria es inducida por cambios en la temperatura *in*



**Figura 18-2.** Fases parasitaria (*in vivo*) y saprofitica (*in vitro*) de *Paracoccidioides brasiliensis*. (Modificada de Drouhet E. Topley & Wilson’s Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London. Arnold, 1998.)



*vitro*, que modifican la composición de la pared celular, con transformación de  $\beta$ -glucanos en  $\alpha$ -glucanos.

El gen *Pbgapdh* y la proteína que codifica, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH, del inglés *glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase*), tienen una mayor expresión en la fase parasitaria, así como durante la transición de micelio a levadura y viceversa.

No se ha identificado estado teleomorfo.

Se ha obtenido un exoantígeno que contiene una gluco-proteína con peso molecular de 43 kDa; es el antígeno mayor reconocido, y se ha probado como paracoccidioidina en hipersensibilidad retardada en animales. La piel humana ha mostrado una respuesta inflamatoria de linfocitos T, macrófagos y leucocitos.

Los principales factores de virulencia de *Paracoccidioides* están relacionados con los 1-3  $\beta$ -glucanos y proteasas (Gp43). La Gp43 tiene capacidad de hidrolizar la caseína, el colágeno y la elastina; además, tiene importancia en la adhesión del hongo a la laminina y a la matriz extracelular, con lo cual promueve la invasión tisular.

No se conoce el nicho ecológico, pues se ha aislado de la naturaleza en contadas ocasiones; el microorganismo prefiere suelos húmedos y ácidos; los lugares endémicos son cafetales y cañaverales. Se ha propuesto una estrategia ecológica para el nicho desconocido con base en una importante reserva del parásito en animales heterotérmicos de fuentes naturales de agua dulce y una amplia dispersión de aleuriosporas en el ambiente. Por estudios epidemiológicos con intradermorreacciones con el antígeno del hongo, se sabe que hay alta resistencia natural a la infección. El hongo penetra por inhalación y es poco probable que la inoculación sea tegumentaria. En casos anorrectales se ha postulado que depende del aseo de la región con plantas contaminadas, o que sea secundaria a la ingestión y deglución de las esporas o por diseminación hematogena.

Origina infección primaria pulmonar. Al principio hay alveolitis con infiltrados de macrófagos que pueden diseminar el microorganismo en todo el sistema reticuloendotelial. Se localiza preferentemente en pulmones, vasos linfáticos y glándulas suprarrenales; en la mayoría de los huéspedes normales genera infección subclínica que cura sola, o el hongo pasa por un estado de latencia cuya duración depende de la respuesta inmunitaria del huésped, la virulencia del hongo y el ambiente. La patogenia se relaciona con la cantidad de organismos infectantes, la fase levaduriforme y los componentes de la pared, pues los glucanos aumentan la virulencia y los glucomanos favorecen la respuesta inmunitaria defensiva e inespecífica.

La inmunidad celular es fundamental en los mecanismos de defensa. Según algunos está alterada antes de la infección, pero para otros dicha alteración es una consecuencia. También se sabe que el hongo posee receptores (citósolicos) para  $\beta$ -estradiol, y esta hormona inhibe la transformación de la fase micelial en levaduriforme, lo que puede explicar la resistencia en las mujeres después de la pubertad y durante su etapa fértil.

Predomina una respuesta tipo Th1, con síntesis de citocinas que activan macrófagos y linfocitos T CD4+ y CD8+, con formación de granulomas y control en la replicación del hongo. En formas latentes el microorganismo persiste dentro del

• **Cuadro 18-1. A.** Clasificación de la paracoccidioidomicosis. **B.** Clasificación propuesta por el Consenso en paracoccidioidomicosis, en 2006 (Rev Soc Brasil Med Trop 2006;39(3):297-310)

**A.**

Paracoccidioidomicosis infección
Paracoccidioidomicosis enfermedad
Forma aguda/subaguda
Forma crónica
Unifocal
Multifocal
Forma residual o latente

**B.**

I Subclínica	Primaria pulmonar	
	Reinfección pulmonar	
II Progresiva	Pulmonar pura	
	Diseminada	Tegumentaria (mucocutánea)
		Ganglionar
		Visceral
		Mixta

granuloma. Si la infección evoluciona a enfermedad, hay viraje a respuesta Th2, con actividad de linfocitos B, hipergammaglobulinemia a expensas de IgE anti-gp43, disminución de linfocitos CD4+, aumento de interleucina (IL)-4 e IL-5, disminución de IL-12, síntesis defectuosa de interferón- $\gamma$  e inmunosupresión, disminución de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , del inglés *tumor necrosis factor- $\alpha$* ), cifras eritrocitarias, baja de CR1, actividad inapropiada de leucocitos circulantes, y aumento de inmunocomplejos y de la expresión de citocinas antiinflamatorias (IL-10 y factor de crecimiento transformante- $\beta$ ); en ganglios linfáticos en la forma juvenil, aumento de IL-18, del receptor 1 del TNF soluble y de la molécula de adhesión intercelular soluble-1 (SICAM-1, del inglés *soluble intercellular adhesion molecule-1*).

Estudios *in vitro* han mostrado que los linfocitos T expuestos a *P. brasiliensis* expresan mayor cantidad de caspasas 8 y 9, lo cual suscita mayor apoptosis de esta línea celular; por otro lado, la IL-18 promueve una respuesta inmunitaria más eficiente para evitar que la infección se disemine.

En áreas endémicas, el riesgo de exposición es similar en ambos sexos pero predomina en varones, muy probablemente por razones hormonales. La reinfección puede ser pulmonar o diseminada.

### Clasificación (cuadro 18-1 A y B)

El huésped normal por lo general presenta formas regresivas: infección subclínica o primaria pulmonar, y el huésped anormal: tipo juvenil (aguda pulmonar y subaguda diseminada), tipo adulto (crónica pulmonar y crónica diseminada), y la forma oportunista.

### Cuadro clínico

El periodo de incubación puede durar desde unas semanas hasta 60 años. En 51 a 100% de los pacientes aparece afección



**Figura 18-3.** Paracoccidiodomicosis diseminada, afección pulmonar.

pulmonar con infiltrado moteado bilateral y adenopatía hiliar (figura 18-3); las formas progresivas afectan más a los lóbulos inferiores, y en etapas tardías hay fibrosis intersticial. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas; puede haber tos, expectoración, disnea y hemoptisis que se acompañan de fiebre, pérdida de peso y astenia.

La mucosa bucofaríngea queda afectada en 51 a 82%; hay aumento de volumen, deformación de la región, y formación de nódulos y ulceraciones que se agrupan en placas con aspecto de tejido de granulación con puntos hemorrágicos en su superficie (figura 18-4). Estas lesiones se localizan en el velo del paladar, las encías, los carrillos, el piso de la boca, la lengua y los labios; constituyen la llamada estomatitis moriforme. Por lo general los dientes se aflojan y algunos se pierden; hay dolor a la masticación y deglución, lo que impide la ingestión y puede conducir a caquexia y muerte. En ocasiones hay limitación para abrir la boca debido a la fibrosis. También puede haber macroqueilia, sialorrea y en casos raros graves, perforación del paladar. Por el aspecto tan llamativo de las lesiones centrofaciales, este aumento de volumen de las partes blandas se denomina “boca de tapir”. La extensión de las lesiones afecta la faringe, laringe y tráquea; se encuentra disfonía y, en casos avanzados, destrucción del velo del paladar y la epiglotis. Son muy raras las afecciones genital y anorrectal.

Suele afectar la piel en las regiones peribucal y nasal; se observan lesiones nodulares o ulceradas, vegetantes o verrugosas, de evolución lenta y asintomáticas. Es menos frecuente la afección ocular (figura 18-5). Se ha informado paroniquia con caída de uñas.

Es posible que haya afección ganglionar, con aumento de volumen, induración y dolor, principalmente en las regiones cervical (cuello de búfalo), axilar, inguinal y supraclavicular, o fluctuación y fístulas (figura 18-6). Puede afectar ganglios mediastínicos, el bazo, y los aparatos urinario y osteoarticular (figura 18-7).

También puede afectar esófago, estómago, páncreas, glándulas suprarrenales y sistema nervioso. La afección de la laringe se manifiesta por lesiones verrugosas que simulan un carcinoma y se acompañan de disfonía, disnea, disfagia y tos.

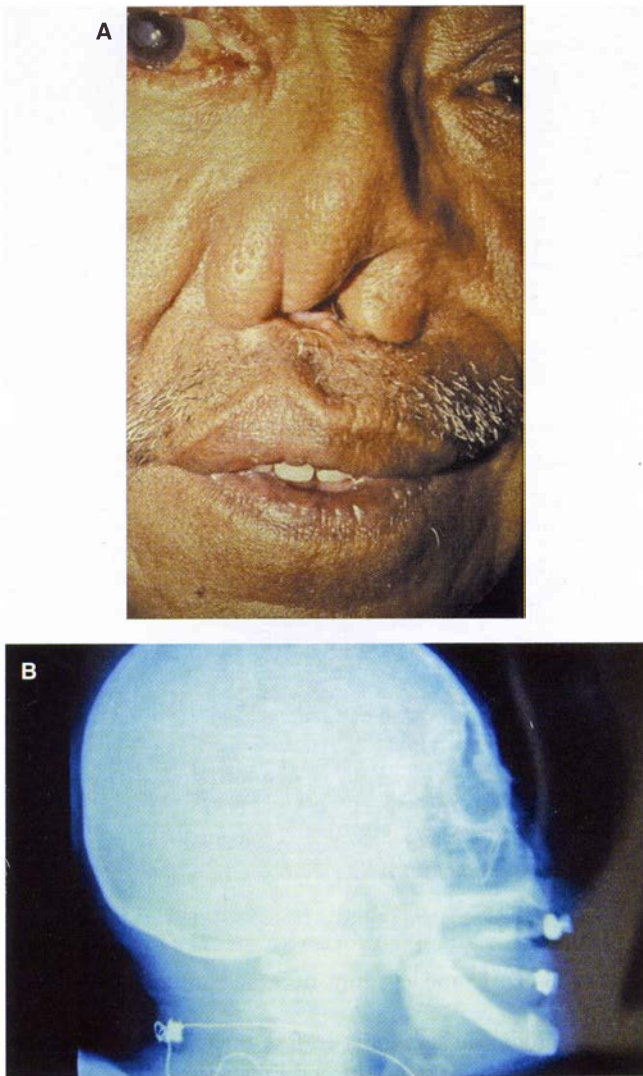
La afección gastrointestinal se manifiesta con estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y



**Figura 18-4.** Paracoccidiodomicosis. **A)** Afección bucal, “boca de tapir”; **B)** estomatitis moriforme; **C)** lesiones en encías y labios.

anorexia. Puede complicarse con enterocolitis o rectocolitis debido a ulceraciones en la mucosa y, más rara vez, con obstrucción de las vías biliares. Se han informado apendicitis, abdomen agudo y masas intraabdominales con ascitis.

La evolución subaguda transcurre con rápida alteración del estado general y muerte, aunque hay casos crónicos. Son excepcionales la forma generalizada y la tegumentaria primitiva. En niños predominan las presentaciones diseminadas con afección frecuente de la piel (54%); la localización en mucosas (5%) y la pulmonar son poco frecuentes. En pacientes con sida se presenta en etapas avanzadas, ante recuentos



**Figura 18-5.** Paracoccidioidomicosis. **A)** Afcción ocular y de tabique nasal; **B)** lesiones óseas.

de menos de 200 linfocitos T CD4 y en pacientes que no usan profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para infecciones por *Pneumocystis jiroveci*. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre prolongada, pérdida de peso, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y manifestaciones cutáneas; el estudio serológico resulta negativo. Presenta una evolución semejante a los cuadros agudos y subagudos, con tropismo por el sistema reticuloendotelial (fagocítico-mononuclear); pero además se acompaña de manifestaciones en el SNC y oculares que simulan toxoplasmosis.

Las manifestaciones cutáneas incluyen lesiones polimorfas, como pápulas, nódulos, vegetaciones y úlceras con punteado hemorrágico en su superficie.

A veces las lesiones óseas pueden ser el único dato de la enfermedad. Hay afcción de costillas, el acromion, y el tercio proximal del húmero.

La afcción del SNC ocurre ante enfermedad diseminada; se manifiesta como meningoencefalitis, meningitis,



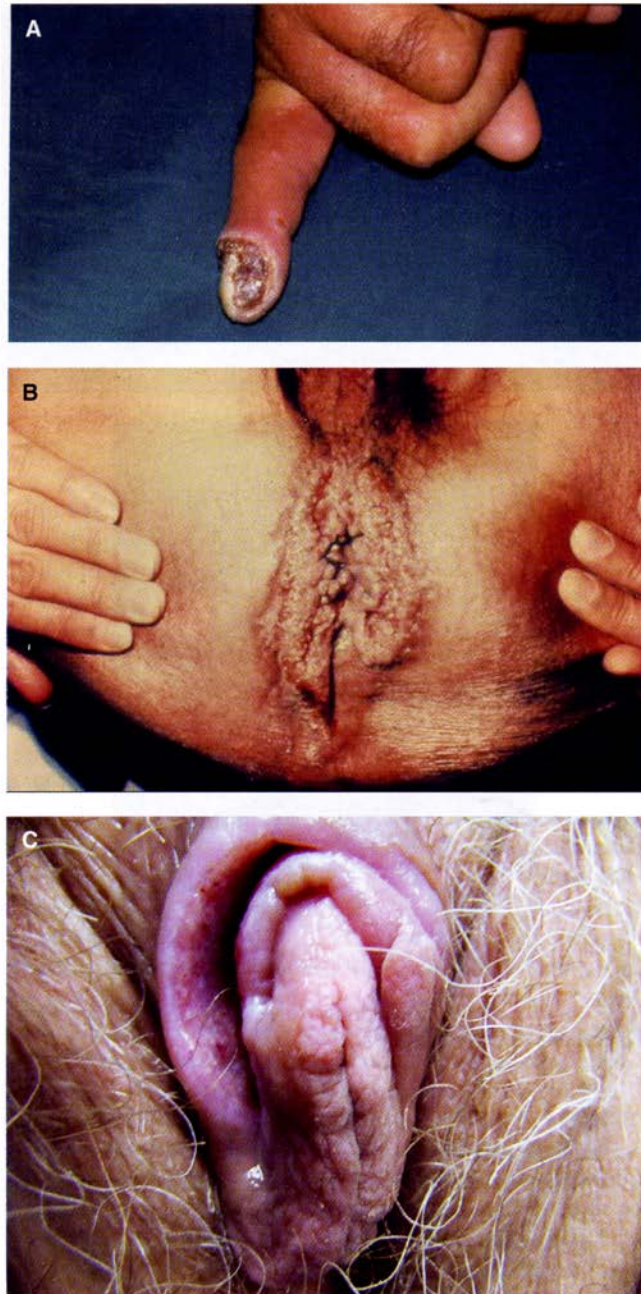
**Figura 18-6.** Paracoccidioidomicosis. **A)** Afcción ganglionar; **B)** lesiones necróticas diseminadas.

meningorradiculitis y síntomas de seudotumor cerebral con aumento en la presión intracraneal (neuroparacoccidioidomicosis). Las manifestaciones más frecuentes son crisis convulsivas (33%), hemiparesia (25%), trastornos cerebelares (25%), migraña (21%) e hidrocefalia (21%).

En embarazadas puede causar óbito. Hasta 10% de los casos se relaciona con tuberculosis, cáncer, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

## Estudio micológico

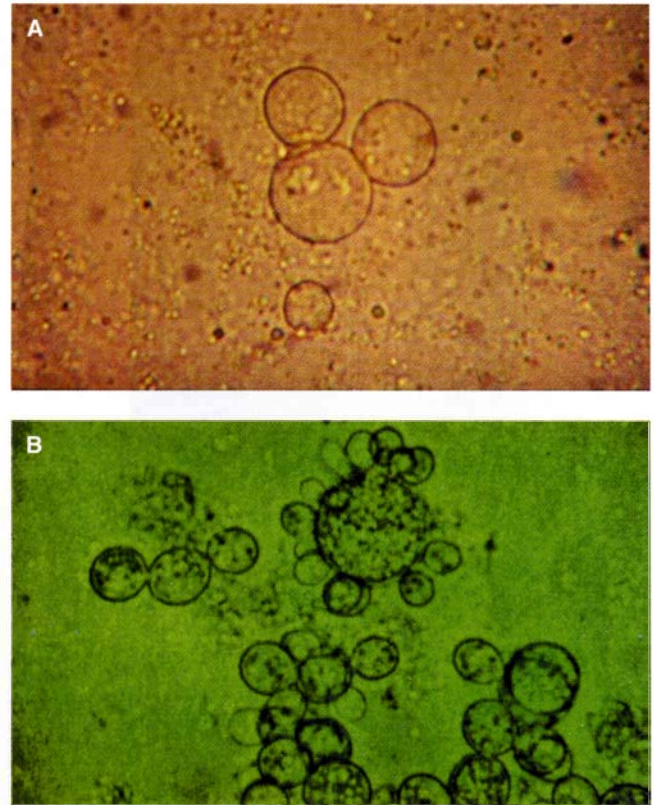
El examen directo con hidróxido de potasio o yodopovidona (Lugol) se realiza en esputo, exudado o triturado del material de biopsia. Se observan levaduras esféricas u ovals de doble pared, de 30 a 60 micrómetros de diámetro y con gemación múltiple (figuras 18-2 y 18-8). Las blastosporas miden de 2 a 20 micrómetros de diámetro y a veces forman cadenas de 4 a 12 esporas. La levadura de mayor tamaño que las otras adopta una disposición en “rueda de timón” u “orejas de Mickey Mouse” (Ratón Miguelito); también puede observarse en frotis y teñirse con Giemsa o Wright.



**Figura 18-7.** Formas atípicas. **A)** Dactilitis; **B)** localización anal; **C,** afección vulvar.

Los cultivos se practican en gelosa glucosada de Sabouraud, en medio de Sabouraud con antibióticos o en gelosa chocolate a 25 °C; se obtienen mejores resultados si se añade extracto de levadura; el crecimiento es lento; se obtienen colonias en uno a tres meses. Al principio, la colonia es glabra y de color blanco-amarillento; luego es plegada y aterciopelada, de color rosado, “beige” o ligeramente café (marrón); el reverso es café-amarillento (figura 18-9).

Para obtener la fase de levadura, se incuba a 37 °C en gelosa chocolate, agar, sangre, o agar cerebro-corazón (Kelley)



**Figura 18-8.** Levaduras multigemantes. **A)** En “orejas de Mickey Mouse” (Ratón Miguelito); **B)** en “rueda de timón” y esporas en cadena.

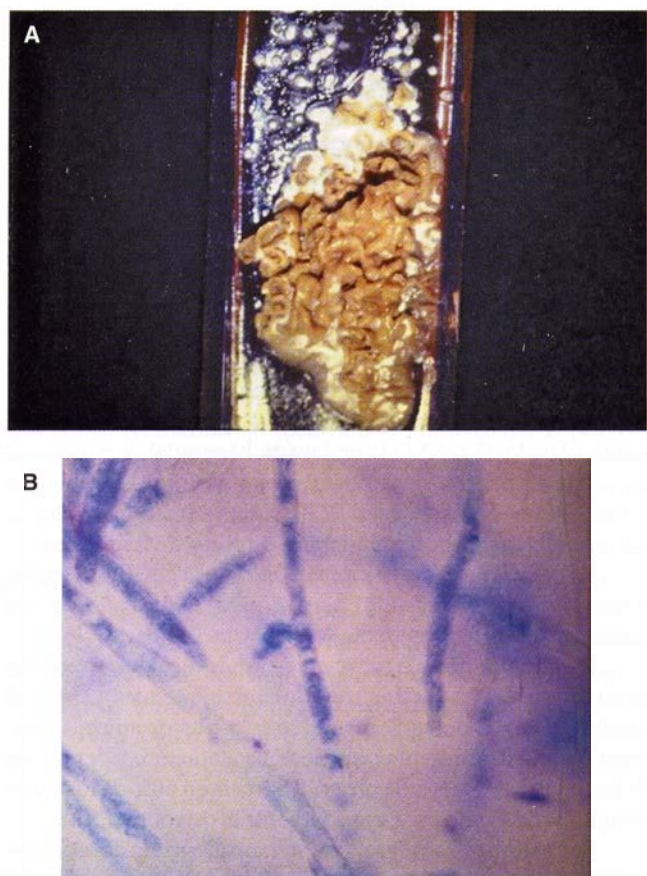
(figura 18-10). Como levadura, necesita tiamina para su crecimiento.

El estudio de la colonia en fase micelial al microscopio muestra filamentos tabicados y ramificados, hifas en espiral, clamidosporas y microaleurioporas no características; en medios con bajo contenido de glucosa se producen artroconidios (figura 18-9). En la fase de levadura, se encuentran las células multigemantes (figura 18-10).

El estudio experimental es difícil, se reserva para investigación; puede efectuarse en conejillos de Indias (cobayos o cuyos), ratas de montaña y hámsteres (cricetos); se inocula exudado purulento por vía intratesticular y se produce orquitis; también se utiliza la vía intraperitoneal en hámsteres y ratones, y con menor frecuencia la vía aérea, intravenosa o intracerebral.

### Datos histopatológicos

En lesiones mucocutáneas, hay hiperplasia epidérmica con hiperqueratosis; a veces es evidentemente pseudoepiteliomatosa; hay espongirosis y exocitosis con microabscesos de polimorfonucleares. Hay una mezcla de reacción inflamatoria aguda y crónica, con linfocitos, histiocitos, células plasmáticas gigantes a cuerpo extraño de tipo Langhans, así como fibrosis con zonas de necrosis caseosa (figura 18-11). Los microorganismos multigemantes se observan con hematoxi-



**Figura 18-9.** *P. brasiliensis*. **A)** Colonia filamentosas. **B)** Filamentos y clamidosporas en el estudio microscópico.

lina y eosina, se visualizan mejor con tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) o de Gomori-Grocott (figura 18-11). Las células madre miden 10 a 40 micrómetros de diámetro y las blastosporas, 2 a 10 micrómetros; permanecen unidas a aquéllas por un cuello estrecho.

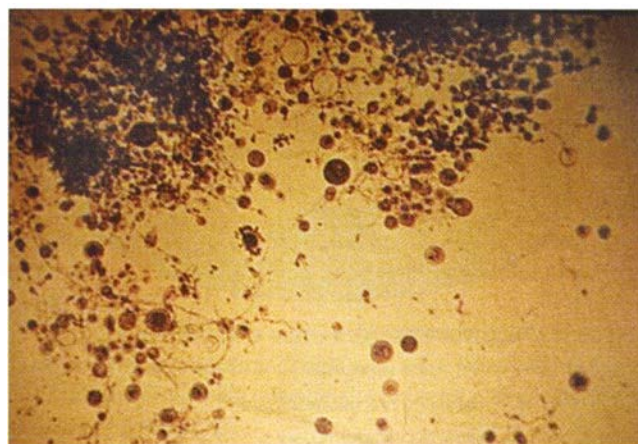
### Datos de laboratorio

Como estudios de laboratorio iniciales se pueden solicitar: biometría hemática, sedimentación globular, pruebas de función hepática (con cifras de  $\alpha$ -glutamyltransferasa), pruebas de función renal, electrolitos séricos, radiografías de tórax y ecografía abdominal.

Se practica intradermorreacción con paracoccidioidina, antígeno obtenido de la fase levaduriforme del hongo. Una prueba positiva mide más de 10 mm e indica hipersensibilidad; en pacientes graves, una prueba negativa significa anergia; suele haber resultados positivos falsos en histoplasmosis y coccidioidomicosis.

Se puede emplear la citología exfoliativa sin necesidad de una tinción especial adicional, como herramienta rápida y económica en el diagnóstico.

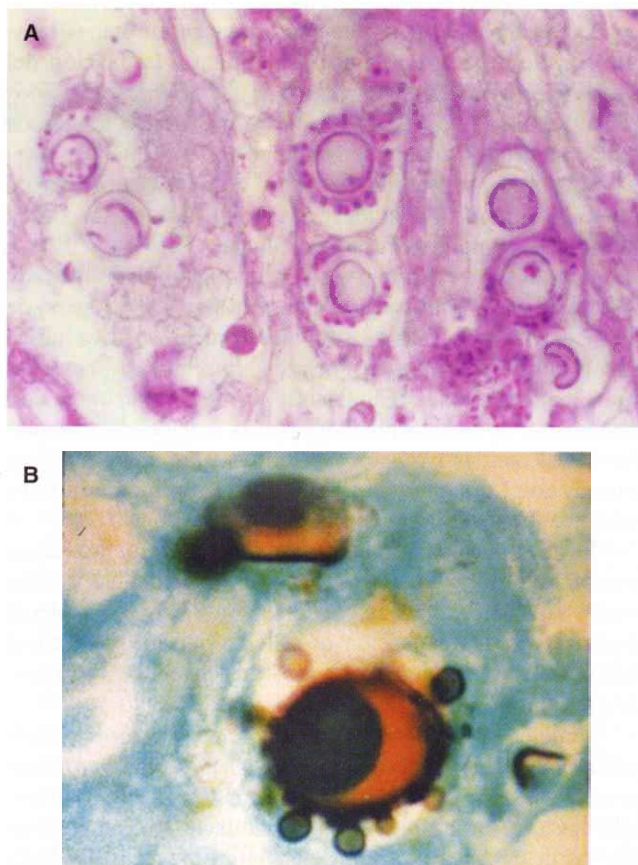
La detección de anticuerpos y antígenos es importante en el diagnóstico, y en la vigilancia del tratamiento. En suje-



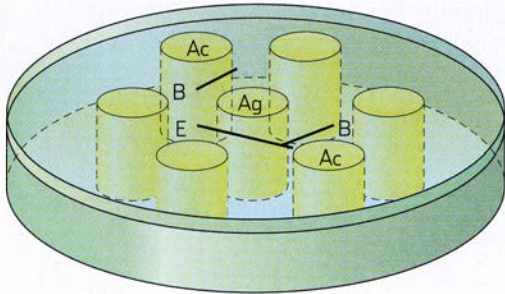
**Figura 18-10.** *P. brasiliensis*, cultivo en fase de levadura.

tos con enfermedad reciente, las concentraciones de IgE, IgG y las fracciones  $\beta$  y  $\alpha_2$  de globulinas son altas, las de IgM son normales, y las de IgA, variables; pueden ser de utilidad como marcadores en el seguimiento.

Las inmunoglobulinas son difíciles de detectar en pacientes con sida. Los antígenos que se derivan de la pared



**Figura 18-11.** Paracoccidioidomicosis. **A)** Granuloma tuberculoides con levaduras PAS-positivas, en "rueda de timón"; **B)** levaduras multigermantes (Gomori-Grocott 40x).



- Ag = paracoccidiodina  
 Ac = antisuero específico  
 B = banda de precipitación para paracoccidiodomicosis  
 E = banda con espolones, positiva pero no específica

**Figura 18-12.** Representación esquemática de la inmunodifusión.

dan mucha reactividad cruzada, por los galactomananos; son más útiles los antígenos derivados de cultivos filtrados o citoplasmáticos. Los antígenos de cultivos filtrados (metabólicos) El y E2 son los más específicos; este último es análogo de la glucoproteína de 43 kDa pero puede mostrar reacción cruzada con *Histoplasma capsulatum* y *Lacazia loboi*.

Las pruebas de precipitación aparecen en etapas tempranas y se negativizan con el tratamiento. La fijación del complemento es de aparición tardía, en pacientes con lesiones activas, los títulos de 1:8 indican infección, y los títulos altos, diseminación; tiene sensibilidad de 70 a 100% y especificidad de 60 a 90% con un valor predictivo positivo de aproximadamente 80%; luego de su disminución con la mayoría, un aumento indica recurrencia.

La inmunodifusión en agar tiene sensibilidad de 90% y especificidad de 100%; es mejor si se realiza con antígeno de la fase de levadura (figura 18-12); una prueba positiva indica infección activa aun en ausencia de síntomas. Se presentan una a tres bandas de precipitación que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y con la fijación del complemento; las bandas 1 y 2 son específicas, y la 3 tiene reacción cruzada con *Coccidioides* sp.; éstas disminuyen en número e intensidad con el tratamiento.

La inmunodifusión y la fijación del complemento tienen sensibilidad de 71 a 100%, pero la especificidad resulta menos satisfactoria; por lo general son útiles para establecer el pronóstico. Ante afección de sistema nervioso central, el líquido cefalorraquídeo puede mostrar leucocitosis con predominio mononuclear, así como las levaduras.

También se pueden realizar inmunoelectroforesis, enzimoinmunoanálisis de absorción (ELISA), inmunoelectrotransferencia Western (*Western blot*), contrainmunolectroforesis, aglutinación e inmunofluorescencia indirecta, antígeno recombinante de 27-kDa para transferencia en mancha (*dot blot*), inmunofluorescencia inversa y amplificación isotérmica mediada por asa (LAMP, del inglés *loop-mediated isothermal amplification*).

En algunos centros hospitalarios se considera a la contrainmunolectroforesis la mejor técnica diagnóstica porque cuenta con sensibilidad de 77 a 100% y especificidad cercana a 100%, además de ser rápida y fácil de ejecutar. La detección de antígenos (Gp43) es importante, en especial en sujetos con inmunodeficiencia (sida); los antígenos también pueden detectarse con anticuerpos monoclonales; se identifican en suero en casos crónicos y agudos, y en orina en casos agudos. La glucoproteína gp43 en pruebas de inmunodifusión es la prueba serológica más usada para el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento, con especificidad de 100% y sensibilidad de 90%; es mejor si se emplean antígenos de la fase de levadura. También se ha empleado inhibición de inmunoensayo enzimático (*enzyme immunoassay inhibition*) con las moléculas de 43 y 70 kDa en lavado bronquial, y estudio de citología exfoliativa de lesiones orales con una sensibilidad de 68 a 100% y especificidad de 92%. En ratones infectados se ha usado blanco de calcoflúor para estudios de fluorescencia.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) es útil para el diagnóstico, así como para estudios epidemiológicos y moleculares.

Las radiografías de tórax muestran infiltrados alveolares intersticiales (70%) o micronodulares bilaterales (25%); el infiltrado moteado se compara con “copos de nieve”; también se puede presentar enfisema, cavitación, adenopatía hiliar o fibrosis (15%). Se observa fibrosis en 50% de los casos crónicos. En huesos se llega a encontrar osteólisis (5%).

Por estudios tomográficos se han identificado nódulos submucosos y engrosamiento de la pared traqueal.

## Diagnóstico diferencial

Tuberculosis pulmonar, histoplasmosis (figuras 17-3 y 17-4) y coccidioidomicosis (figura 16-4). Las lesiones ganglionares, con linfoma de Hodgkin y tuberculosis colicuativa. Las lesiones cutáneas centofaciales, con leishmaniasis cutaneomucosa o esputia, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Hodgkin, linfomas, osteomielitis, neoplasias intestinales, sarcoidosis, actinomicosis (figura 24-1), rinoscleroma, blastomicosis norteamericana (figura 19-2), coccidioidomicosis (figura 16-6), epitelomas, lupus tuberculoso, cromoblastomicosis (figuras 14-7 y 14-8) y esporotricosis (figura 13-9).

Los cultivos se pueden confundir con *Blastomyces dermatitidis* y microscópicamente también con este mismo hongo (figura 19-7), con *C. immitis* o *C. posadasii* (figuras 16-9 a 16-11) y *L. loboi* (figura 15-3).

## Complicaciones

Enfermedad de Addison, que se observa en 3%; puede ser concomitante con histoplasmosis, criptococosis o aspergilosis; es más grave en fumadores crónicos. Puede haber infección bacteriana agregada y estenosis por fibrosis cicatrizal en la boca, la laringe y los pulmones.

## Tratamiento

La forma subclínica cura sola. El fármaco más adecuado es el itraconazol, derivado triazólico de segunda generación, 100

a 300 mg/día durante seis meses a un año; el fluconazol también es eficaz en dosis de 100 a 300 mg/día por lo menos durante cuatro meses; luego se puede disminuir la dosis; son seguros, eficaces y no causan los efectos adversos propios del ketoconazol; no se ha precisado su tiempo óptimo de utilización; se han observado recurrencias después de tratamientos a largo plazo. Cuando los fármacos anteriores no se encuentran disponibles, aún es una alternativa el ketoconazol, 400 mg/día hasta la desaparición de las lesiones; después 200 mg/día durante por lo menos tres años.

La anfotericina B, 0.25 mg/kg/día, debe reservarse para formas graves; si se tolera, se incrementa a 0.5 mg/kg/día, diario o 1 mg/kg/día en días alternos (cap. 35). En casos cerebrales resistentes se recurre a la anfotericina B por vía intratecal. Se ha utilizado con éxito terbinafina a razón de 250 mg dos veces al día durante seis meses. También se ha usado voriconazol con buenos resultados.

Las alteraciones pulmonares pueden mostrar regresión variable, la cual se observa en los primeros seis meses; las lesiones cavitadas tardan 12 meses en involucionar.

No se recomienda suspender la terapéutica sino solamente en ausencia de síntomas durante dos años, con estabilización de las alteraciones radiográficas en el tórax, y con estudio serológico negativo o cicatriz serológica, de ser posible una prueba de paracoccidioidina positiva.

En el IX Consenso Internacional sobre Paracoccidioidomicosis (Brasil, 2005) se recomendó una dosis de trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg, cada 12 horas durante un mes, con reducción posterior a 80/400 mg por tiempo indefinido, o anfotericina B en dosis total de 30 mg/kg, o itraconazol, 100 a 200 mg/día.

En estudios experimentales en ratones, la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol con ajoeno (un agente antimicótico, antiparasitario y antitumoral) ha resultado beneficiosa.

Es esperanzadora la administración coadyuvante de linfocinas e inmunomoduladores, y de un inmunostimulante por vía intravenosa o a base de glucanos, el cual promueve la síntesis de TNF- $\alpha$ .

Se prueba una vacuna a base de Gp43, para estimular la inmunidad protectora contra *P. brasiliensis*.

### Pronóstico

En formas subclínicas es benigno; en casos mucocutáneos es bueno si el tratamiento es oportuno; en casos crónicos, puede haber minusvalidez por las estenosis mencionadas. En casos diseminados juveniles, la enfermedad es grave y puede ser mortal.

## Bibliografía

- ◆ Ameen M, Talhari C, Talhari S. *Advances in paracoccidioidomycosis*. Clin Exp Dermatol 2009;6:576-80.
- ◆ Barbosa MS, Cunha Passos DA, Felipe MS et al. *The glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase homologue is differentially regulated in phases of Paracoccidioides brasiliensis: molecular and phylogenetic analysis*. Fungal Genet Biol 2004;41(7):667-75.
- ◆ Borelli D. *Prevalence of systemic mycoses in Latin America*. En: International Symposium on Mycoses. PAHO Scien Pub. No 205. Washington. WHO 1970;85:28-38.
- ◆ Bozzi A, Reis BS, Goulart MI, Pereira MC, Pedrosa EP, Goes AM. *Analysis of memory T cells in the human paracoccidioidomycosis before and during chemotherapy treatment*. Immunol Lett 2007;114(1):23-30.
- ◆ Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. *Paracoccidioidomycosis: An update*. Clin Microbiol 1993;6:89-117.
- ◆ Caballero S, Arenas R, Vega-Memije ME et al. *Paracoccidioidomycosis: comunicación de un caso tratado con fluconazol*. Medicina Oral 1998;3:1-5.
- ◆ Cacere CR. *Altered ex vivo expression of caspase 8, caspase 9, and BCL-2 is associated with T-cell hyporeactivity in patients with paracoccidioidomycosis*. Clin Vaccine Immunol 2009;16(6):953-955.
- ◆ Conti-Díaz IA. *On the unknown ecological niche of Paracoccidioides brasiliensis. Our hypothesis of 1989: Present status and perspectives*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2007;49(2):131-134.
- ◆ Correa MM, Bedoya AM, Guerrero MP, Mendez J, Restrepo A, McEwen JG. *Diagnosis of paracoccidioidomycosis by a dot blot assay using a recombinant Paracoccidioides brasiliensis p27 protein*. Mycoses 2007;50(1):41-7.
- ◆ Corvino CL, Mamoni RL, Fagundes GZ, Blotta MH. *Serum interleukin-18 and soluble tumour necrosis factor receptor 2 are associated with disease severity in patients with paracoccidioidomycosis*. Clin Exp Immunol 2007;147(3):483-90.
- ◆ Fernández R, Arenas R. *Paracoccidioidomycosis*. Actualización. Dermatología Rev Mex 2009;53(1):12-21.
- ◆ González-Ochoa A, Domínguez-Soto L. *Blastomycosis sudamericana. Casos mexicanos*. Rev Inst Salud Enf Trop 1957;17:97-101.
- ◆ Hebler-Barbosa F, Montenegro MR, Bagagli E. *Virulence profiles of ten Paracoccidioides brasiliensis isolates obtained from armadillos (Dasypus novemcinctus)*. Med Mycol 2003;41(2):89-96.
- ◆ Kalmar EM, Alencar FE, Alves FP, Pang LW, Del Negro GM, Camargo ZP, Shikanai-Yasuda MA. *Paracoccidioidomycosis: an epidemiologic survey in a pediatric population from the Brazilian Amazon using skin tests*. Am J Trop Med Hyg 2004;71(1):82-6.
- ◆ Marchiori E. *Computer tomography findings in patients with tracheal paracoccidioidomycosis*. J Comput Assist Tomogr 2008;32(5):788-791.
- ◆ Marquez A de S. *Serum proteins and fractions, HDL-cholesterol and total IgG and IgE levels in cases of acute and chronic paracoccidioidomycosis*. Rev Soc Bras Med Trop 2009;42(3):245-249.
- ◆ Morejón KM, Machado AA, Martínez R. *Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunode-*

- ficiency virus: a case-control study.* Am J Trop Med Hyg 2009;80(3):359-66.
- ◆ Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Taboada A. *Experiencia terapéutica con el fluconazol en las micosis profundas.* Rev Arg Micol 1990;13:26-31.
  - ◆ Ollague JM, Zurita de AM, Calero G. *Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis) successfully treated with terbinafine: First case report.* Br J Dermatol 2000;143:188-191.
  - ◆ Panagio LA. *Role of interleukin (IL) 18 in experimental paracoccidioidomycosis.* Med Mycol 2008;46(5):435-42.
  - ◆ Pato AM, Giusiano G, Mangiaterra M. *Association of paracoccidioidomycosis with different pulmonary pathologies in a hospital in Corrientes Province, Argentina.* Rev Argent Microbiol 2007;39(3):161-5.
  - ◆ Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT et al. *An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis.* Clin Infect Dis 2007;45(11):1462-9.
  - ◆ Ramos e Silva M, Do Espirito Santo-Saraiva L. *Paracoccidioidomycosis.* Dermatol Clin 2008;26:257-269.
  - ◆ Restrepo A, McEwen JE, Castañeda E. *The habitat of Paracoccidioides brasiliensis: how far from solving the riddle?* Med Mycol 2001;39:233-241.
  - ◆ Sadahiro A, Roque AC, Shikanai-Yasuda MA. *Generic human leukocyte antigen class II (DRB1 and DQB1) alleles in patients with paracoccidioidomycosis.* Med Mycol 2007;45(1):35-40.
  - ◆ San-Blas G, Prieto A, Bernabé M, Ahrazem O, Moreno B, Leal JA. *Alpha-galactose 1-3-6-alpha-mannopyranoside side chains in Paracoccidioides brasiliensis cell wall are shared by members of the Onygenales, but not by galactomannans of other fungal genera.* Med Mycol 2005;43(2):153-9.
  - ◆ Shikanai-Yasuda MA, De Queiroz Telles Filho F, Pôncio Mendes R, Lopes Colombo A, Moretti ML. *Consenso em paracoccidioidomycose.* Rev Soc Bras Med Trop 2006;39(3):297-310.
  - ◆ Talhari S. *Oral exfoliative cytology as a rapid diagnostic tool for paracoccidioidomycosis.* Mycoses 2008;51(2):177-178.
  - ◆ Thomaz L. *Experimental paracoccidioidomycosis: alternative therapy with ajoene, compound from Allium sativum, associated with sulfamethoxazole/trimethoprim.* Med Mycol 2008;46(2):113-118.
  - ◆ Wanke B, Londero AT. *Paracoccidioides brasiliensis.* En: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London. Arnold 1998:396-407.



En 1894, el patólogo Caspar Gilchrist, del Johns Hopkins Hospital en Baltimore, Maryland, creyó encontrar un protozooario en la biopsia de un paciente con diagnóstico de escrofulodermia de la mano; posteriormente lo describió como un parásito blastomicético. En 1896, el mismo autor y W. R. Stokes estudiaron un segundo enfermo con una dermatosis inicial en la cara, y con aspecto de lupus vulgar; aislaron el hongo, y en 1898 lo llamaron *Blastomyces dermatitidis*; también demostraron su patogenicidad experimental. Por ese tiempo, se observaron varios casos en Chicago y en 1901 Howard Taylor Ricketts describió 15 sujetos con oidiomicosis, y llamó al hongo *Oidium dermatitidis*.

En 1907, W. W. Hamburger precisó el dimorfismo del hongo. En 1902, Frank Hugh Montgomery utilizó la radioterapia, y en 1908, el yoduro de potasio. En ese mismo año, junto con O. S. Ormsby, señaló su naturaleza sistémica y las alteraciones histopatológicas básicas. En 1934, Rhoda W. Benham aclaró la confusión entre los hongos levaduriformes que causan micosis profundas, y definió a la perfección *B. dermatitidis*.

En 1951, J. Schwartz y G. L. Baum sugirieron que las formas sistémica y cutánea no son independientes, sino que se adquieren por inhalación y se originan como infección pulmonar. En 1952, R. Broc y N. Haddad publicaron el primer caso fuera de América, en Túnez. En 1957, E. R. Harrell y A. C. Curtis iniciaron el tratamiento con anfotericina B.

En 1961, Fred Denton y Arthur DiSalvo aislaron el hongo de la naturaleza. En 1985, John R. Archer estudió 200 perros con blastomicosis en Wisconsin y, en 1992, W. A. Causey y G. D. Campbell realizaron una revisión muy completa de la enfermedad.

## Sinonimia

Blastomicosis norteamericana, enfermedad de Gilchrist, enfermedad de Chicago.

## Definición

Micosis sistémica causada por el hongo dimorfo *Blastomyces dermatitidis*. Se adquiere por inhalación y origina infección primaria pulmonar, a menudo subclínica. La diseminación a piel y huesos genera lesiones granulomatosas crónicas que predominan en la cara o son muy diseminadas en sujetos con inmunodeficiencia.

## Datos epidemiológicos

No se conoce con exactitud su frecuencia, pues muchos casos son subclínicos. Hasta 1978 se calcularon en 70 años 15 000 enfermos, de ellos 1 500 en Norteamérica, con 200 casos nuevos cada año, y 19 muertes; hasta 1986, se registraron 90 casos en países africanos (figura 19-1). Predomina en varones con proporción de 9:1. Se presenta de los dos meses a los 90 años de edad, con predominio de los 30 a 60 años (60%). Afecta a personas de cualquier raza y estado socioeconómico. La enfermedad es rural y urbana, muchos casos ocurren en agricultores y cazadores. Se han informado epidemias en trabajadores de la construcción y en quienes van de expedición al campo.

Predomina en Norteamérica en la parte central de EUA, se extiende hasta el sur de Canadá; se observa en los estados del Medio Oeste y sudeste, excepto Florida; en la cuenca de los ríos Mississippi, Ohio, Saint Lawrence y Missouri, y en los lagos Michigan y Superior. También en Kentucky, parte central de Carolina, Arkansas, Louisiana, Tennessee, Wisconsin y Minnesota. Se encuentra en África y ocasionalmente en países del este de Europa, Israel, India y Polonia. Se ha puesto en duda la existencia en Centroamérica y Sudamérica, y sólo se han diagnosticado dos casos no autóctonos en México. Parece más frecuente en estaciones frías y húmedas.

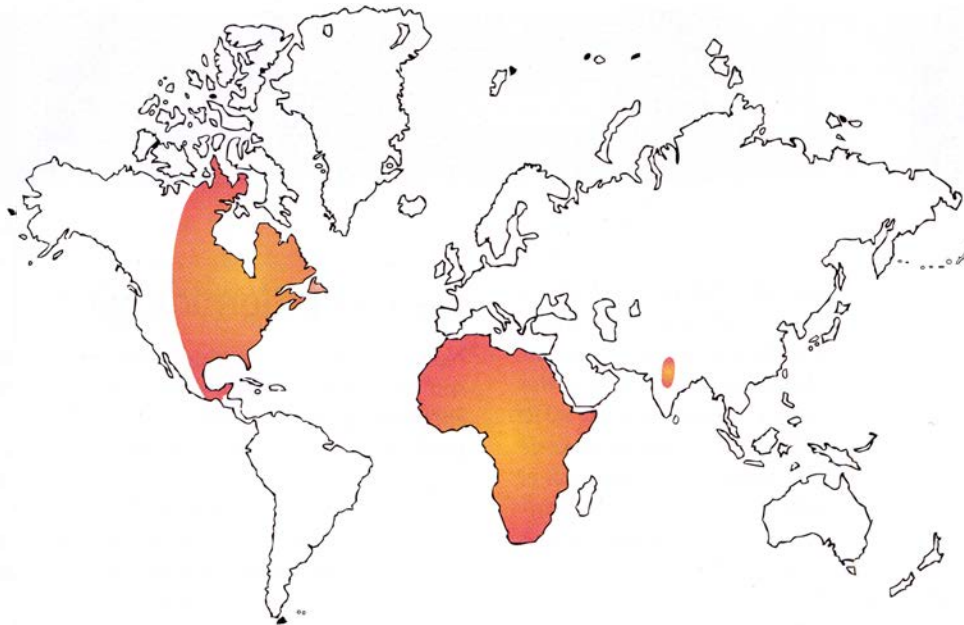
En perros, la distribución por área geográfica es similar a la humana; en estos animales se presenta una enfermedad semejante, y sin duda está relacionada con el padecimiento en seres humanos; es probable que se adquiera de una fuente común. Es excepcional en otros animales.

## Etiopatogenia

Se origina por un hongo dimorfo térmico, *Blastomyces dermatitidis* (Gilchrist, Stokes, 1898), del cual se conocen dos serotipos; ese nombre se ha consagrado por el uso, pero es incorrecto. La especie africana tal vez esté relacionada con un diferente serotipo, no produce los exoantígenos A, y algunas cepas tienen conidios equinulados.

Su forma perfecta o teleomorfa pertenece a Arthrodermataceae; se trata de un ascomiceto de la familia Gymnoascaceae, *Ajellomyces dermatitidis* (McDonough, Lewis, 1968); presenta gimnotecios de 200 a 350 micrómetros con hifas en espiral, y hay ascas con ocho ascosporas.

La forma micelial se ha tratado de incluir en el género *Chrysosporium*; tiene una pared constituida por 60% de  $\alpha$ -glucanos y 40% de  $\beta$ -glucanos y elabora más enzimas pro-



**Figura 19-1.** Distribución geográfica de la blastomicosis norteamericana.

teolíticas. La fase de levadura contiene más quitina y lípidos. Ambas fases producen etileno. El descubrimiento del antígeno y la adhesina, una glucoproteína de 120 kDa/WI-1 en la fase parasitaria, ha dilucidado las bases moleculares de las interacciones huésped-parásito. Se desconoce cuál es el hábitat natural de la forma saprofitica; se cree que corresponde a los suelos con materia orgánica en descomposición y excretas de animales, en general, con alto contenido de nitrógeno. El nicho ecológico se ha relacionado con el agua.

En personas inmunocompetentes el hongo se adquiere por inhalación de los conidios, que son fagocitados por macrófagos, lo cual, aunado a la acción del surfactante pulmonar, inhibe la transformación de la fase de hifa a levadura. Se produce reacción inflamatoria con alveolitis inicial y formación de granulomas en etapas tardías; la infiltración pulmonar se acompaña de linfangitis y adenopatía regional; puede haber caseificación y fibrosis sin calcificaciones. Cuando los mecanismos de defensa locales de las vías respiratorias son incapaces de contener la infección, sobreviene diseminación linfohematógena. La modalidad cutánea primaria depende de inoculación accidental; hay casos adquiridos de animales enfermos o por manejo de cadáveres de animales que murieron por blastomicosis. En el suero se encuentra un factor inhibidor de la migración de neutrófilos.

La respuesta mediada por citocinas de tipo Th1 controla la enfermedad; además de que se ha identificado que dicha respuesta se dirige de manera específica contra un antígeno identificado como WI-1, que es una proteína secretada por el hongo en fase de levadura, la cual se integra a la pared de las células fúngicas mediante la unión con factores de crecimiento. Como resultado de esta interacción, a este complejo se le conoce como **BAD-1** (del inglés *Blastomyces adhesion*

1). Este complejo (WI-1/BAD-1) desempeña una función importante en la patogenia de la infección, al promover la adhesión e invasión; asimismo, es un inmunomodulador que favorece la síntesis de factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ , del inglés *transforming growth factor- $\beta$* ) y la regulación a la baja de la producción de citocinas de tipo Th1, aunque no se han esclarecido por completo los mecanismos por los cuales actúa. Queda inmunidad a la reinfección. La inmunidad humoral no confiere resistencia.

En sujetos con inmunodeficiencia, se comporta como infección oportunista y se debe a reactivación endógena de enfermedad sistémica en áreas endémicas; también se ha relacionado con la administración de medicamentos biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ .

## Clasificación

Véase el [cuadro 19-1](#).

## Cuadro clínico

El periodo de incubación varía desde 1 a 3 semanas hasta tres meses, en promedio 45 días. En la forma sintomática pulmonar hay tos seca, disfonía, dolor pleural y febrícula; 54% de los afectados presenta curación espontánea; en el resto se incrementan los síntomas y aparece la forma progresiva neumónica o bronconeumónica, que puede acompañarse de afección pleural. La presentación crónica es supurativa, y el aspecto radiográfico dependiente de su extensión se conoce como en “pinzas de cangrejo”. Se manifiesta por tos productiva mucopurulenta y hemoptoica con dolor torácico que se

• **Cuadro 19-1.** Clasificación de la blastomycosis

Primaria	Pulmonar	Asintomática Sintomática resolutiva Progresiva
	Cutánea (?)	
Secundaria	Crónica tegumentaria	Cutánea Ósea
	Sistémica generalizada	

acompaña de fiebre, mialgias, artralgias y pérdida de peso. Rara vez se acompaña de eritema nudoso.

Hay lesiones cutáneas en 50 a 80% de los afectados; son localizadas o diseminadas. Afectan la cara, las manos, las muñecas, extremidades inferiores o áreas mucocutáneas, como la boca, la lengua, el esófago y la laringe (figuras 19-2 y 19-3). En estas localizaciones pueden simular un carcinoma epidermoide. Las lesiones son papulopústulas con aspecto furunculoide y costras negruzcas o nódulos y verrugosidades que forman placas de bordes elevados y serpiginosos, y centro crateriforme; a veces se ulceran y dejan zonas de atrofia.

Cuando existe afección multisistémica, se observan más a menudo las afecciones pulmonar y cutánea; le siguen en frecuencia los sistemas musculoesquelético, genitourinario y nervioso central (SNC).

En 25 a 50% de los pacientes hay afección ósea. Predomina en vértebras, costillas, cráneo, así como en huesos largos y cortos. Origina abscesos fríos y fístulas secundarios; a veces hay artritis monoarticular o zonas osteolíticas ocultas.

Sobreviene afección urogenital en 2 a 5% de los enfermos, principalmente en el epidídimo, los testículos, la pró-



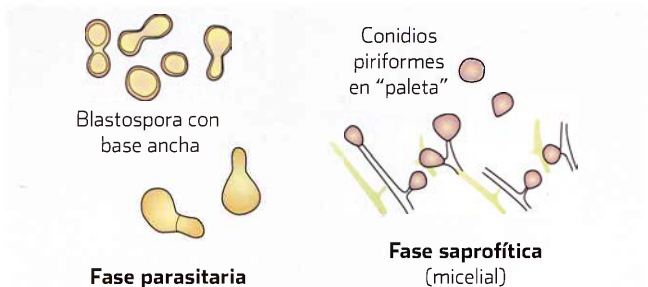
**Figura 19-2.** Blastomycosis. Lesión verrugosa nasal.



**Figura 19-3.** Blastomycosis. **A)** Lesión temprana en antebrazo; **B)** lesión ulcerosa infantil, segundo caso mexicano.

tata y el escroto; del SNC en 3 a 10%, y casi nunca de las glándulas suprarrenales, el hígado, el bazo y el aparato digestivo; sólo en 10 pacientes se han informado lesiones en los ojos, y varían desde queratitis y uveítis hasta panoftalmítis. Puede haber lesiones en cualquier sitio, con excepción del estómago y pelo.

La forma cutánea primaria causa un chancro ulcerado, por lo general en una mano; se acompaña tanto de linfangitis como de adenopatía regional, y cura sola. En las modalidades secundarias no hay adenopatías; la diferenciación puede ser muy difícil. De una manera práctica, es posible clasificarla en cutánea y sistémica. La primera puede ser por inoculación primaria, casi siempre accidental y con lesión única, o ser secundaria a diseminación hematogena de una forma sistémica, por eso las lesiones son múltiples. La presentación sistémica inicia por lesiones pulmonares; puede haber reactivación de formas subclínicas a veces sólo evidentes por estudios antigénicos específicos, pruebas serológicas o estudios radiográficos y de imágenes.



**Figura 19-4.** *Blastomyces dermatitidis*, fases parasitaria y saprofitica.

En pacientes con inmunodeficiencia por un trastorno maligno hematológico o que reciben glucocorticoides, ocasiona enfermedad diseminada con lesiones cutáneas muy polimorfas y extensión hacia el SNC; se han informado casos de pustulosis generalizada. Se ha observado poco en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la enfermedad es fulminante y rápidamente progresiva. En individuos con inmunosupresión puede coexistir con micosis respiratorias, como histoplasmosis y criptococosis.

## Estudio micológico

Para el examen directo se obtiene el primer esputo de la mañana, lavado bronquial o pus; se practica con solución salina o hidróxido de potasio. Se observa una levadura de 8 a 15 o hasta 30 micrómetros de diámetro, que presenta un brote germinativo de base muy ancha (4 a 5 micrómetros); la blastospora por lo general crece sin separarse de la célula madre y se presenta en pares (figura 19-4). Las células presentan citoplasma granular, con gran cantidad de corpúsculos refringentes. Es posible practicar citodiagnóstico y tinción de Papanicolaou.

La intradermorreacción por lo general muestra reacción cruzada con *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Se encuentra en estudio un derivado purificado para crear una mejor prueba cutánea.

El hongo es sensible a cicloheximida. El estándar para el diagnóstico es el cultivo, el cual se lleva a cabo en gelosa glucosada de Sabouraud, en medio de Emmons modificado que tiene antibacterianos (como cloranfenicol o estreptomycin) y pocos azúcares, o en Lactrimel o agar sangre a temperatura ambiente (25 °C), de preferencia en cajas de Petri; crece lentamente de 2 a 4 semanas hasta 2 a 3 meses. Al final de la primera semana aparecen en la superficie del medio agrupaciones micelianas (sinemas o coremios) en forma de espículas. El aspecto de las colonias es muy variado; pueden ser lisas y planas o finamente vellosas, blanquecinas o de color café (marrón), con círculos concéntricos (figura 19-5).

En la microscopia, al principio se encuentra un micelio hialino, delgado, ramificado, y después conidios ovoides o piriformes de 2 a 10 micrómetros de diámetro, laterales o terminales que semejan una "paleta" (figuras 19-4 y 19-6); los conidios se pueden encontrar en conidióforos laterales.



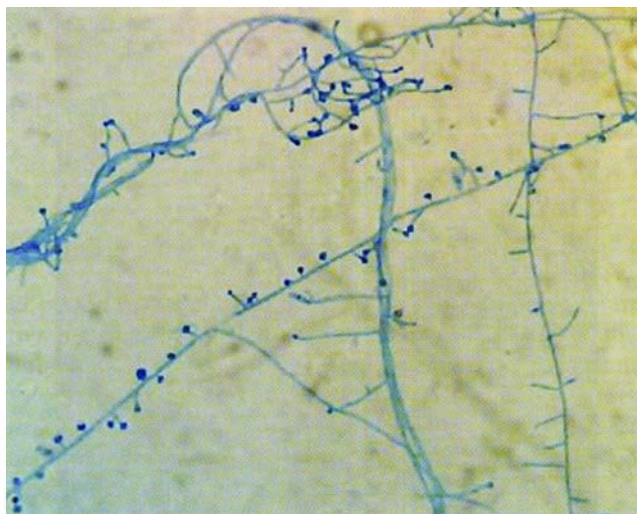
**Figura 19-5.** *B. dermatitidis*, fase micelial.

Con el tiempo, se producen clamidosporas y hay pleomorfismo. Estos cultivos deben manejarse con precaución pues son infecciosos (Medidas de seguridad, cap. 5).

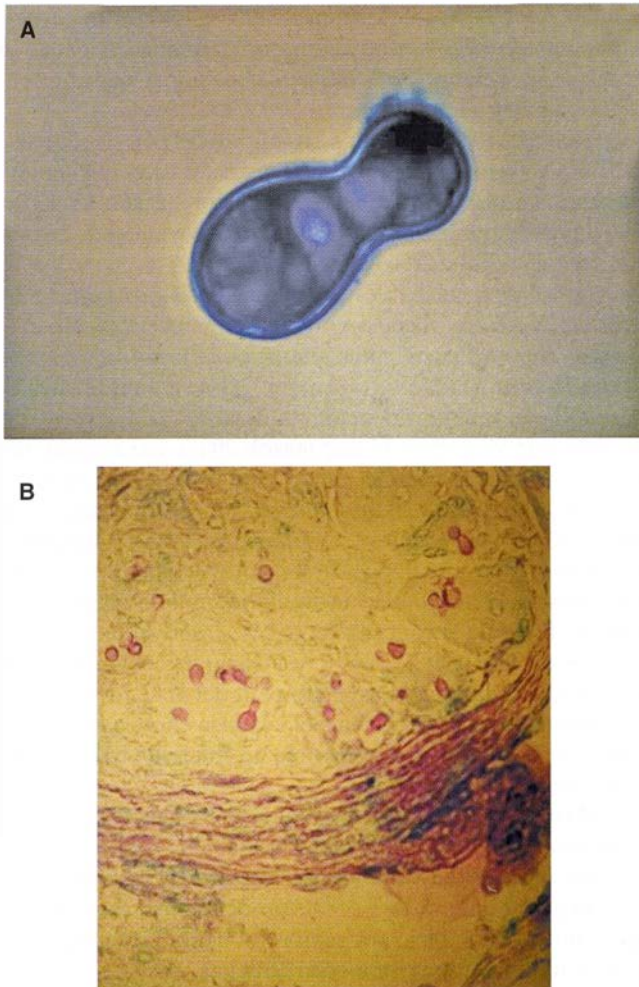
*Blastomyces dermatitidis* se demuestra por conversión térmica hifa-levadura o viceversa. La fase de levadura se logra en pocos días al sembrar la colonia filamentososa en agar nutritivo, en agar sangre o cerebro-corazón a 37 °C. La colonia es plana, cremosa y plegada, con un tono ligeramente amarillento; en el estudio al microscopio se encuentran levaduras de 8 a 15 micrómetros, multinucleadas, con blastosporas de base ancha (figura 19-7), aunque se han descrito formas grandes y pequeñas.

Otro medio de cultivo útil es el agar levadura-fosfato de amonio, con el cual se puede hacer el aislamiento a partir de esputo. En la forma micelial, es factible detectar exoantígenos por doble difusión en agar.

La forma sexuada se obtiene a 25 °C en gelosa con extracto de levadura al 15% y polvo de hueso o en agar hari-



**Figura 19-6.** *B. dermatitidis*, cultivo a 25 °C, filamentos y conidios en "paleta".



**Figura 19-7.** *B. dermatitidis* en fase de levadura. **A)** Levaduras de base ancha. **B)** Biopsia (PAS 40×).

na de maíz (*corn meal*); la colonia produce cleistotecios de 200 a 350 micrómetros de diámetro y ascosporas de 1.5 a 2 micrómetros de diámetro.

La patogenicidad experimental se establece en tres a cuatro semanas al inocular hámsteres (cricetos) dorados o conejillos de Indias (cobayos, cuyos) por vía intratesticular, ratones por vía intravenosa, intraperitoneal o intranasal, o incluso perros y murciélagos.

## Datos histopatológicos

Es probable que haya hiperplasia pseudoepiteliomatosa con granulomas supurativos o tuberculoides constituidos preferentemente por polimorfonucleares, linfocitos e histiocitos, con vasodilatación importante. A veces hay caseosis, necrosis o fibrosis. En las formas crónicas se encuentran pocos microorganismos, y en las sistémicas son abundantes y hay necrosis. Las levaduras miden 8 a 15 micrómetros, tienen tamaño uniforme, son multinucleadas y muestran pared gruesa con doble contorno; lo más característico correspon-

de a las blastosporas de base ancha, que tienen aspecto de una “huella de zapato”; se observa citoplasma retraído dentro de la pared celular. No se tiñen con hematoxilina ni eosina, pero sí con Gram, metenamina de plata de Grocott (GMS), Gridley, PAS (ácido peryódico de Schiff), Papanicolaou, Gomori-Grocott y rojo Congo (figura 19-7).

En la microscopia electrónica se observan las levaduras con dos capas separadas por una zona clara.

## Datos de laboratorio

Se encuentran anemia microcítica, leucocitosis con neutrofilia, y sedimentación globular acelerada. Los estudios serológicos son poco sensibles y poco específicos, como fijación del complemento (que presenta muchos resultados positivos falsos) e inmunodifusión (más sensible y específica, de 80% en ambas con sueros recién obtenidos); el inmunoensayo enzimático (EIA, del inglés *Enzyme Immuno Assay*) tiene sensibilidad de 100% y especificidad de 85.6%. La sensibilidad del enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*) es de 77%. En laboratorios de referencia en EUA se lleva a cabo una prueba directa de anticuerpos fluorescentes en estudios serológicos, y se puede realizar también en cortes de tejidos y cultivos levaduriformes. El inmunoensayo enzimático en “sándwich” (*sandwich immunoassay*) tiene sensibilidad de 88% y especificidad de 100%, y el radioinmunoensayo con antígeno de 120 kDa tiene sensibilidad de 85% y especificidad de 100%. La inhibición del inmunoensayo enzimático (*enzyme inhibition immunoassay*) tiene sensibilidad de 93%. Todas estas pruebas tienen sensibilidad y especificidad aceptables, pero la gran desventaja de reacciones cruzadas con *Histoplasma*. Se puede determinar antígeno urinario,  $\beta$ -glucanos, y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*).

No hay pruebas cutáneas estandarizadas; por lo general muestran reacción cruzada con *Histoplasma capsulatum*, y en Estados Unidos no están disponibles. La detección de BAD-1, que es una proteína y no un carbohidrato, no presenta dicha reacción cruzada.

Las alteraciones radiográficas pulmonares dependen del estadio y de las formas de infección; hay infiltrados difusos bilaterales, lesiones nodulares hiliares o miliares y, en 25%, cavitación (las opacidades en ocasiones se confunden con neoplasias); en huesos se observan lesiones osteolíticas y osteoblásticas que pueden pasar inadvertidas, por lo que se recomienda un estudio óseo completo. Los estudios radiográficos con broncoscopia fibróptica han mejorado el diagnóstico, así como la tomografía computarizada (TC, TAC helicoidal).

La aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido es una herramienta diagnóstica alterna.

Hay sondas de ácidos nucleicos para formas micelial y levaduriforme. Las sondas de DNA (Gene-probe) se pueden combinar con quimioluminiscencia; son prácticas pues la detección sólo requiere dos horas, y la sensibilidad es de 87.8 a 100 por ciento.

## Diagnóstico diferencial

La presentación pulmonar, con neumonías bacterianas, tuberculosis, histoplasmosis (figura 17-3), silicosis, sarcoidosis, coccidioidomicosis (figura 16-4), nocardiosis y, sobre todo, neoplasias. Las lesiones cutáneas, con tuberculosis colicuativa o luposa, micobacteriosis, bromoderma y yododerma, sífilis tardía, leishmaniasis, granuloma inguinal, coccidioidomicosis (figuras 16-6 y 16-7), esporotricosis (figura 13-7), cromoblastomicosis (figura 14-7) y pioderma gangrenoso. Las formas óseas, con tuberculosis y coccidioidomicosis (figura 16-5B).

En los estudios micológicos debe distinguirse de *Coccidioides* sp. (figuras 16-9 a 16-11), *C. neoformans* (figura 21-8), *P. brasiliensis* (figura 18-8), *H. capsulatum* var. *duboisii* (figura 17-2) y *Chrysosporium* o *Scedosporium* (cap. 31).

## Complicaciones

Puede coexistir con tuberculosis, histoplasmosis, candidosis (candidiasis), infecciones bacterianas y carcinoma broncogénico.

## Tratamiento

En formas localizadas cutáneas o pulmonares leves, se recomienda drenaje o intervención quirúrgica. El medicamento más adecuado es la anfotericina B, la cual es curativa pero tóxica; se recomienda una dosis total en promedio de 2 g. Cuando hay afección meníngea, se aplica por vía intratecal (cap. 35); en ésta, así como en las formas ocular y tiroidea se emplean de preferencia (si están disponibles) las presentaciones liposomales y, una vez que se alcanza la mejoría, se continúa a largo plazo con derivados azólicos como itraconazol, fluconazol o voriconazol.

En niños con enfermedad pulmonar limitada se recomienda dihidroxiestilbamidina, 50 a 225 mg en 200 ml de

solución glucosada al 5%, sin pasar de 8 g; los efectos colaterales son náuseas, vómitos, así como toxicidad hepática y renal; se ha abandonado la estilbamidina por su relación con neuropatía periférica.

También están indicados los imidazoles por vía sistémica. El miconazol es tóxico y las recurrencias son frecuentes. El ketoconazol por vía oral se administra a razón de 400 a 800 mg/día durante seis meses; hay buenos resultados iniciales, pero el índice de recurrencias es alto.

Los efectos colaterales dependen de las dosis altas y la utilización a largo plazo; éstos comprenden cefalea, ginecomastia, impotencia, así como alteraciones hepáticas y hematológicas reversibles. El itraconazol, 200 a 400 mg/día, es el mejor medicamento en casos moderados, con índices de curación de 90 a 95%. El fluconazol, 200 a 400 mg/día, no resulta tan activo y genera índices de curación de 65 a 87%. Para el seguimiento, después del tratamiento inicial con anfotericina B se recomienda voriconazol, 200 a 300 mg dos veces al día durante varios meses. En pacientes con sida u otra causa de inmunodeficiencia, al principio se utiliza anfotericina B y, para el control a largo plazo, derivados azólicos.

De acuerdo con las revisiones Cochrane, el voriconazol es una nueva alternativa ante afección del SNC (debido a la poca penetración del itraconazol y la baja eficacia del fluconazol), y es posible su empleo tras un inicio de tratamiento con anfotericina B.

Hasta el momento no hay suficiente experiencia con el posaconazol.

En animales hay una vacuna que protege contra enfermedad pulmonar mortal y se está probando una vacuna dirigida contra el complejo antigénico WI-1/BAD-1, aunque no genera inmunidad mayor a ocho semanas.

## Pronóstico

Sin tratamiento y en inmunodeficientes, la forma sistémica es mortal en 92%, en 2 a 7 años. La forma cutánea es benigna.

## Bibliografía

- ◆ Axelson GK, Giordadze T, Younberg GA. *Evaluation of the use of Congo red staining in the differential diagnosis of Candida vs various other yeast-form fungal organisms.* J Cunan Pathol 2008;35:27-30.
- ◆ Bariola JR. *Blastomycosis of the central nervous system: a multicenter review of diagnosis and treatment in the modern era.* Clin Infect Dis 2010;50(6):797-804.
- ◆ Bradsher RW, Chapman SW, Pappas PG. *Blastomycosis.* Infect Clin Dis North Am 2003;17:21-40.
- ◆ Burgess JW, Schwan WR, Volk TJ. *PCR-based detection of DNA from the human pathogen Blastomyces dermatitidis from natural soil samples.* Med Mycol 2006;44(8):741-8.
- ◆ Causey WA, Campbell GD. *Clinical aspects of blastomycosis.* En: Al-Doory Y, DiSalvo AF (eds). *Blastomycosis.* New York. Plenum Medical Book 1992:165-188.
- ◆ Fisher K, Baselski V, Beard G, Chesney TM et al. *Pustular Blastomycosis.* J Am Acad Dermatol 2009;61:355-58.
- ◆ Garvey K, Hinshaw M, Vanness E. *Chronic disseminated cutaneous blastomycosis in an 11-year old, with a brief review of the literature.* Pediatr Dermatol 2006;23(6):541-5.
- ◆ Girouard G, Lachance C, Pelletier R. *Observations on (1-3)-beta-D-glucan detection as a diagnostic tool in endemic mycosis caused by Histoplasma or Blastomyces.* J Med Microbiol 2007;56(Pt 7):1001-2.
- ◆ Kauffman CA. *New developments in therapy for endemic mycosis.* Clin Infect Dis 1994;19:528-532.
- ◆ Kruse AL. *Primary blastomycosis of oral cavity.* J Craniofac Surg 2010;21(1):121-123.

- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica, procedimientos para el diagnóstico de laboratorio* 2a ed. México. Trillas 2006:94-97.
- ◆ Martínez-Báez M, Reyes-Mota A, González-Ochoa A. *Blastomycosis norteamericana en México*. Rev Inst Enf Trop 1954;14:225.
- ◆ Mason AR, Cortes GY, Cook J, Maize JC. *Cutaneous blastomycosis: a diagnostic challenge*. Int J Dermatol 2008;47(8):824-30.
- ◆ McKinnell JA, Pappas PG. *Blastomycosis: new insights into diagnosis, prevention, and treatment*. Clin Chest Med 2009;30(2):227-39.
- ◆ Saccente M, Abernathy RS, Pappas PG et al. *Vertebral blastomycosis with paravertebral abscess: Report of eight cases and review of the literature*. Clin Infect Dis 1998;26(2):413-418.
- ◆ Saccente M. *Clinical and laboratory update in blastomycosis*. Clin Microbiol Rev 2010;23(2):367-381.
- ◆ Sugar AM. *Taxonomy and biology of Blastomyces dermatitidis*. En: Al-Doory Y, DiSalvo AF (eds). *Blastomycosis*. New York. Plenum Medical Book 1992:9-22.
- ◆ Ta M, Flowers SA, Rogers PD. *The role of voriconazole in the treatment of central nervous system blastomycosis*. Ann Pharmacother 2009;43(10):1696-700.
- ◆ Tarr M, Marcinak J, Mongkolrattanothai K, Burns JL, Wheat LJ, Durkin M, Ismail M. *Blastomyces antigen detection for monitoring progression of blastomycosis in a pregnant adolescent*. Infect Dis Obstet Gynecol 2007;2007:89059.
- ◆ Wakamoto A, Abuodeh RO, Scalarone GM. *Comparative studies on the detection of antibodies and delayed hypersensitivity responses with 10 Blastomyces dermatitidis lysate antigens*. Mycoses 1997;40(5-6):147-152.
- ◆ Wineland A, Siegel E, Francis C et al. *Fine needle aspiration diagnosis for thyroid blastomycosis*. Endocr Pract 2008;14(2):224-228.





# Sección V

## Micosis oportunistas

### Contenido

20 Candidosis (candidiasis)

21 Criptococosis

22 Zigomicosis

23 Aspergilosis

Desde hace más de 30 años se utiliza el término “micosis oportunistas” para designar a un grupo de infecciones por hongos que viven normalmente como saprobios en el ambiente o en cavidades naturales de seres humanos, son termotolerantes, y tienen la propiedad de presentar cambios bioquímicos y morfológicos en contacto con personas que tienen defectos en sus mecanismos de defensa. Los hongos clásicos son *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y zigomicetos (*Zygomycetes*), pero en un momento dado, cualquier hongo saprofito puede transformarse en patógeno secundario.

La incidencia de estas infecciones muestra aumento constante en presencia de anomalías de la inmunidad, sea celular (caquexia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]) o humoral (leucemia, mieloma); por alteraciones de la fagocitosis (lupus, diabetes); granulocitopenia (citotóxicos, radioterapia) o en inmunodepresión consecutiva a uso de glucocorticoides y quimioterapia, principalmente en receptores de trasplante; también se observan en quienes sufren quemaduras graves, así como en pacientes con hiperalimentación parenteral y con catéteres intravasculares. Algunas de estas micosis no se diagnostican sino hasta el momento de la autopsia.

Esta curva seguirá en aumento debido a los siguientes factores: incremento de la esperanza de vida y, como consecuencia, de las enfermedades geriátricas; uso de inmunosupresores cada vez más potentes y con más efectos colaterales,

así como utilización de antibióticos de amplio espectro y biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés *tumor necrosis factor*) (infiximab y rituximab); complicaciones de las técnicas quirúrgicas modernas o que sobrevienen en unidades de cuidado intensivo, y presencia de sida en el cual se ha observado la proporción que sigue: neumocistosis, 32%; candidosis (candidiasis), 31.1%; criptococosis, 29%, e histoplasmosis, 9.6 por ciento.

Las micosis oportunistas pueden ser cutáneas, subcutáneas y sistémicas; estas últimas generan mortalidad alta y se observan en 10 a 50% de los pacientes neutropénicos o con trasplante de médula ósea. Por este motivo, es prioritario tomar medidas profilácticas generales que incluyan actividades higiénicas personales estrictas, así como ambientales. Sin embargo, el diagnóstico de estas micosis invasivas sigue siendo difícil, dada la baja sensibilidad de los hemocultivos aun para infecciones frecuentes, como candidemia y, sobre todo, para infecciones por hongos filamentosos, como aspergilosis, salvo en infecciones por *Fusarium*. En presencia de fiebre persistente, neutropenia y sospecha de infección micótica por lo general se ofrece terapéutica antifúngica empírica. Por ahora se dispone de anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol, ravuconazol, posaconazol, equinocandinas como caspofungina, micafungina y anidulafungina, y nuevos antifúngicos que parecen prometedores.

Hipócrates (460 a 377 a.C.) describió placas blanquecinas en la boca de pacientes debilitados y en recién nacidos. Galeno (130 a 200 d.C.) las observó en niños enfermizos. En el siglo XVIII era muy frecuente en Europa, y se identificó en recién nacidos. En 1835, S. Véron en su *Memoire sur le muguet* postuló la transmisión intrauterina y describió el primer paciente con candidosis (candidiasis) esofágica. En 1837, J. Parrot y A. Trousseau reconocieron la forma oral y, en 1839, Bernhard Rudolph Conrad von Langenbeck realizó el descubrimiento del organismo causal al aislar un hongo en un paciente con aftas. En 1841, F. T. Berg demostró el origen fúngico de las lesiones bucales y reprodujo el padecimiento en niños sanos. En 1842, David Gruby describió este hongo, lo presentó ante la Academie de Sciences, de París como “*le vrai muguet des enfants*” (el verdadero muguet de los niños); asimismo, postuló la transmisión intrauterina y comunicó la primera candidosis (figura 1-3); en 1847, el mismo autor clasificó al microorganismo como *Sporotrichum*. Más tarde, se confundió con *Monilia candida*, aislada de vegetales en descomposición. En 1844, J. H. Bennett, en Edimburgo, aisló el hongo conocido hoy como *Candida albicans* en el esputo de un paciente tuberculoso. En 1846, F. T. Berg, en Estocolmo, reconoció las enfermedades debilitantes como el principal factor predisponente. En 1849, J. S. Wilkinson describió la localización vaginal.

En 1853, Charles Phillippe Robin, en París, denominó al hongo *Oidium albicans* y señaló la enfermedad sistémica, también en pacientes debilitados. En 1861, Zenker, en Alemania, observó un sujeto con infección cerebral por diseminación hematogena. En 1875, D. Hausmann notó el vínculo entre candidosis vaginal de la madre, y bucal del recién nacido. En 1877, P. Grawitz describió el carácter dimórfico de esta levadura. En 1870 y 1877, J. Parrot caracterizó en lactantes las modalidades intestinal y pulmonar, respectivamente. En 1877, Granitz describió la morfología de *C. albicans*. En 1890, Wilhelm Zopf aceptó como agente del algodoncillo un hongo del género *Monilia*, que se había aislado con anterioridad a partir de vegetales y que hoy se sabe que no pertenece al género *Candida*. Lo denominó *Monilia albicans* e inició una gran confusión terminológica en la literatura médica, esto debido en parte a que Castellani aceptó el mismo término.

En la literatura alemana, en 1890, Christian Georg Schmorl informó la afección mucocutánea; en 1904, E. Dubendorfer, la inguinal y, en 1907, Jacobi, la cutánea. En 1909, J. G. Forbes, en Londres, estudió a una niña de tres y medio años de edad con afección de lengua y uñas, que tal vez corresponde al primer caso mucocutáneo crónico.

Durante la primera mitad del siglo XX se identificaron prácticamente todas las demás localizaciones.

En 1923, Christie Marie Berkhout, 70 años después de los estudios de Robin, transfirió las especies al género *Candida* y dio fin a muchos errores de nomenclatura; 14 años después, D. S. Martin especificó las levaduras pertenecientes a este género. Es interesante señalar que tan sólo N. J. W. Kregger-van Rij en el libro *The yeasts* (1984), un tratado de levaduras, lista por lo menos 100 sinónimos para *C. albicans*. En 1954, en el VIII Congreso de Botánica, se aceptó oficialmente el género *Candida*. En 1958, K. Benirschke y S. I. Raphael comunicaron por vez primera la candidosis congénita. En 1995, D. J. Sullivan y colaboradores identificaron *C. dubliniensis* en candidosis oral en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

## Sinonimia

Candidiasis, moniliasis, muguet, algodoncillo.

## Definición

Micosis primaria o secundaria ocasionada por levaduras endógenas y oportunistas del género *Candida*, especialmente *C. albicans*. Las manifestaciones clínicas son localizadas, diseminadas o sistémicas; pueden afectar piel, mucosas, estructuras profundas y órganos internos. Las alteraciones histopatológicas varían desde inflamación mínima hasta supuración o granuloma. La evolución es aguda, subaguda o crónica.

## Datos epidemiológicos

Es cosmopolita. Se considera una de las infecciones oportunistas más frecuentes en seres humanos. La incidencia ha aumentado durante los últimos 30 años. Entre las micosis, abarca 7.45% y constituye 25% de las micosis superficiales. Afecta a individuos de cualquier edad, grupo étnico o sexo. No tiene relación con el clima, la situación geográfica ni el estado socioeconómico; sin embargo, se han encontrado algunas diferencias regionales, por ejemplo, la candidosis interdigital de los pies es más frecuente en lugares tropicales, y la onicomiosis sin paroniquia, en lugares más fríos. Se presenta en 4 a 18% de los recién nacidos; se han comunicado las modalidades congénitas en prematuros de menos de 1 500 g al nacer; la forma bucal predomina en menores de 10 años de edad y en mayores de 60, en especial mujeres.

*C. albicans*, la especie más importante, forma parte de la flora normal de las vías gastrointestinales, las mucosas bucal (31 a 55%) y vaginal (13% de las mujeres), así como de la piel periorificial de individuos sanos (25 a 50%). *Candida* vive en equilibrio con otros microorganismos del cuerpo humano, y coexiste como comensal, pero cuando este equilibrio se pierde, se torna patógena y causa afección mucocutánea.

Las onicomicosis y los intertrigos (afección de pliegues cutáneos) predominan en mujeres. La vulvovaginitis explica 20 a 30% de las enfermedades ginecológicas; 50% de los casos se observa entre los 20 y 30 años de edad; afecta a 13 a 21% de quienes usan anticonceptivos hormonales y a 15 a 47% de las embarazadas, con predominio durante el tercer trimestre. No obstante, en la mayoría no se encuentran factores predisponentes. En 10 a 20% de las mujeres con vaginitis complicada o recurrencias, éstas se deben a *Candida* no *albicans*, en especial *C. glabrata*. La balanitis predomina en adultos y ancianos.

De las formas cutaneomucosas, 35% afecta uñas, 30% piel y 20% mucosas; en el servicio de dermatología del autor, se ha observado la siguiente frecuencia: uñas, 51%; pies y pliegues interdigitales, 18%; área del pañal, 12%; mucosa bucal, 4.3%, y grandes pliegues, 4%. Las formas profundas y sistémicas son poco frecuentes. Se presentan en 80 a 90% de los enfermos con sida y predominan en boca y esófago. En 1 a 16% de los pacientes que tienen catéteres colocados, aparece fungemia relacionada con los mismos.

En animales domésticos y salvajes se presenta infección natural digestiva, respiratoria, cutánea o mamaria. En los animales puede ser parte de la microbiota normal del tubo digestivo, como en cerdos y cabras. En aves, puede formar parte de la biota digestiva y la enfermedad depender de la inmunocompetencia afectada por factores ambientales, como estrés y cautiverio. Cuando hay mastitis, es autolimitada. La infección urogenital se ha relacionado con abortos en bovinos, y reducción de la fertilidad en caballos; también afecta gansos y pavos.

## Etiopatogenia

Los agentes causales son levaduras anascosporadas, cuyo estado anamorfo pertenece a la subdivisión Deuteromycotina, y su estado teleomorfo puede ser Ascomycotina. Se han descrito más de 190 especies, de las cuales las principales especies patógenas son *C. albicans*, *C. (Torulopsis) glabrata*, *C. krusei* y su teleomorfo *Issatchenkia orientalis*; *C. kefyri* y su teleomorfo *Kluyveromyces marxianus*; *C. guilliermondii* y su teleomorfo *Pichia guilliermondii*; *C. pseudotropicalis*, *C. zeylanoides*, *C. rugosa*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, y *C. lusitaniae* y su teleomorfo *Clavispora lusitaniae*. Todas son de distribución universal con excepción de *C. viswanatii* que sólo se encuentra en India. *Candida* es una levadura con capacidad para producir filamentos; en sentido amplio es un hongo dimorfo.

## Taxonomía

Clase Blastomycetes; orden Moniliales; familia Cryptococcales. *Candida albicans* ([Robin] Berkhout, 1923).

### Levaduras del género *Candida*

- C. albicans* ([Robin] Berkhout, 1923).
- C. krusei* ([Castellani] Berkhout, 1923).
- C. tropicalis* ([Castellani] Berkhout, 1923).
- C. kefyri (pseudotropicalis)* ([Castellani] Basgall, 1931).
- C. (Torulopsis) glabrata* (Lodder, De Vries, 1938).
- C. guilliermondii* ([Castellani] Langeron, Guerra, 1938).
- C. stellatoidea* ([Jones y Martin] Langeron, Guerra, 1939).
- C. parapsilosis* ([Ashford] Langeron, Talice, 1959).
- C. dubliniensis* (Sullivan et al., 1995).

Los cambios recientes en la nomenclatura de estas levaduras se basan en estudios de biología molecular y análisis de isoenzimas. *C. albicans* y *C. stellatoidea* son sinónimos; se reconocen dos serotipos (A y B) de acuerdo con sus componentes en mananos; A se relaciona desde el punto de vista antigénico con *C. tropicalis*, y B con *C. stellatoidea*. *C. guilliermondii* tiene una variedad *guilliermondii* y una variedad *carphophila*. *C. torulopsis (Torulopsis glabrata)* es una levadura no dimórfica, comensal y patógena que produce levaduras pequeñas y a 37 °C no genera pseudofilamentos; hasta antes del advenimiento de la biología molecular, la terminología estuvo en controversia, pues el término que se acuñó primero fue “*torulopsis*”; empero, las técnicas moleculares, como la recombinación genética, han permitido demostrar que *C. glabrata* durante su evolución se asocia desde el punto de vista genético a *Saccharomyces cerevisiae* debido a su cercanía filogenética. *C. pseudotropicalis* fue transferida a *C. kefyri* y su correspondiente teleomorfo, *K. fragilis*, a *K. marxianus*. *C. tropicalis* es sinónimo de *C. paratropicalis*. Se ha sugerido que *C. krusei* se transfiera a un género diferente.

Estos hongos se encuentran ampliamente distribuidos en la Naturaleza, pero *C. albicans*, la más frecuente, sólo se encuentra como endosaprofito del tubo digestivo de mamíferos y aves; la segunda es *C. tropicalis*, se aísla de la orofaringe y *C. glabrata* de vagina. En seres humanos, son comensales de la cavidad bucal (1.5 a 41.4% [*C. albicans*, 75%; *C. tropicalis*, 8%, y *C. krusei*, 3 a 6%]), aparato digestivo (0 a 55% [*C. albicans*, 50%]), mucosa vaginal (2.2 a 68% [*C. albicans*, 75%; *C. tropicalis*, y *C. parapsilosis*]). La mayoría de las levaduras también se encuentra en piel sana, excepto *C. albicans* y *C. tropicalis*, que llegan a aislarse de la región perianal, peribucal y de dedos. En seres humanos, también se ha aislado *C. lusitaniae* y, recientemente, *C. dubliniensis* en pacientes con sida.

Estos hongos son oportunistas y se convierten en patógenos: cuando hay alteraciones de la inmunidad celular, como en inmunodeficientes; como consecuencia de cambios fisiológicos de la flora normal, por ejemplo, durante la instalación de la flora residente en recién nacidos o eliminación de la flora bacteriana habitual; por cambios en el metabolismo de carbohidratos; incluso se agrega a una dermatitis irritativa iniciada por oclusión cutánea.

En vagina el principal mecanismo de extensión de las lesiones es la autoinoculación a partir de la región anorrectal por una mala técnica de aseo personal. Otros factores que influyen son la diabetes, inmunodepresión (corticosteroides, medicamentos inmunosupresores), embarazo, tratamientos hormonales, uso de ropas sintéticas ajustadas, traumatismos, y desgarros vinculados con el coito. La frecuencia de episodios recurrentes se relaciona con cifras altas de hialuronato, y son secundarios al incremento de interleucina (IL)-12 e IL-23 presentes en el flujo vaginal (éstas poseen acción bacteriostática, fungistática e inflamatoria). Cuando se establece la infección, las concentraciones de hialuronato aumentan y se relacionan con síntomas locales como prurito o ardor.

En diabéticos, las alteraciones metabólicas conllevan una mayor concentración de glucosa que favorece la proliferación de la levadura en mucosas; asimismo, la glucosilación no enzimática de las proteínas por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos propicia las infecciones diseminadas, y en la vagina promueve cambios del pH local que propician el desarrollo de *Candida*. Otras alteraciones en la diabetes no controlada son la disminución en la capacidad quimiotáctica y fagocítica de los neutrófilos.

La forma congénita puede ocurrir por invasión ascendente con afección de la membrana corioalantoidea. *C. glabrata* no es dimórfica y tiene un genoma haploide; en vaginitis por esta especie, está disminuida la sensibilidad a los azoles, seguramente relacionada con las dosis bajas y los ciclos cortos de tratamiento tópico o sistémico; se ha encontrado también en ubicaciones esofágicas, urinarias y sistémicas a menudo nosocomiales, pero no se ha probado mayor susceptibilidad en pacientes positivos para VIH.

*Candida* causa 10 a 16% de los casos de sepsis en unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN). Esta incidencia es inversamente proporcional al peso del recién nacido.

Los factores predisponentes son múltiples y muchas veces pueden combinarse; por ejemplo, en la boca se relacionan con aplicación local de antibióticos o pérdida del espacio interdentario por uso de prótesis inapropiadas; las formas intestinales, con el consumo de dietas abundantes en frutas; el intertrigo y la onicomiosis de manos, con humedad, contacto con alimentos que tienen alto contenido de azúcares (como en pasteleros, cocineros, “despatadoras” de fresa, empacadores de fruta, manipuladores de comestibles o despachadores de tiendas de alimentos, en cuyo caso es una enfermedad ocupacional), hábito de chuparse el dedo, o acudir al manicuro; las lesiones en pliegues o pies, con prendas de material sintético como fajas, botas de plástico y pañales desechables, y las formas graves y diseminadas, con intervención quirúrgica cardiovascular o uso de drogas por vía intravenosa, como heroína (cuadro 20-1).

La gravedad de la infección depende sobre todo de las alteraciones primarias del huésped más que de las propiedades patógenas del hongo. El microorganismo causal más frecuente y virulento es *C. albicans* (90%); son menos patógenas *C. stellatoidea* (*C. albicans* serotipo B) y *C. tropicalis*. *C. albicans* serotipo A es más prevalente que la B, pero esta última predomina en inmunodeficientes con sida, y al parecer no

• Cuadro 20-1. Factores que predisponen a candidosis

Estados fisiológicos	Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Infancia y vejez	
Embarazo	
Factores locales	Enfermedades relacionadas con VIH
Humedad	Sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)
Exposición ocupacional	Medicamentos y otros tratamientos
Oclusión cutánea	Hormonas sexuales (anticonceptivos)
Prótesis	Antibióticos de amplio espectro
Heridas y quemaduras	Glucocorticoides
Hemostasis	Inmunosupresores
Endocrinopatías y enfermedades metabólicas	Citotóxicos
Diabetes	Radioterapia
Obesidad	Intervenciones quirúrgicas y otras medidas
Hiperuricemia	Intervención quirúrgica
Síndrome de Cushing	Hiperalimentación parenteral
Insuficiencia tiroidea	Cateterismo
Acrodermatitis enteropática	Traqueostomía
Deficiencia de hierro	Consumo de drogas por vía intravenosa (IV) (heroína)
Poliendocrinopatía	
Enfermedades debilitantes	
Neoplasias	
Infecciones	
Inanición	

son cepas en particular virulentas, lo cual explica la menor virulencia de *C. stellatoidea*. *C. guilliermondii* se ha aislado de las manos del personal de hospitales; *C. kefyr* casi nunca genera enfermedad en seres humanos.

En el tubo digestivo, es un reservorio para las vaginitis y las infecciones del área del pañal. Pero también puede haber diseminación hematológica después de daño de la mucosa gastrointestinal inducido por tratamientos anticancerosos (como radioterapia o quimioterapia) o intervención quirúrgica mayor; también puede cruzar la mucosa por un fenómeno de “perabsorción”. Se cree que en la candidosis sistémica se liberan antígenos indefinidos, probablemente glucoproteínas, y se producen también antígenos específicos, como enolasa, que pueden ayudar a distinguir entre colonización e invasión.

La infección quizá también provenga de fuentes exógenas, como ocurre con catéteres intravenosos o prótesis cardíacas, sobre todo cuando se aplican en inmunodeficientes. Las infecciones por *Candida* representan 70 a 90% de las micosis invasivas en UCI, y recientemente se ha observado un cambio en la prevalencia de sus especies: *C. albicans* causa dos terceras partes de los casos, y los restantes se producen por especies no *albicans*; la frecuencia con la cual se identifican es: *C. albicans*, 57%; *C. glabrata*, 16.7%; *C. parapsilosis*, 7.5%; *C. krusei*, 5.2%, y *C. tropicalis*, 4.9%. Quienes presentan candidemia tienen una mortalidad de hasta 60%. Además, se ha observado que 17% es resistente a fluconazol, sin duda por la amplia difusión de este fármaco como terapia empírica. Otros factores de riesgo son: empleo de antibióticos de amplio espectro, neutropenia, intervención quirúrgica reciente, así como neoplasias de órganos sólidos y hematológicas.

• **Cuadro 20-2.** Relación entre especie de *Candida* y localización específica

Especie	Oniquia	Paroniquia	Vaginitis	Endocarditis	Otras
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>		+		+	
<i>C. tropicalis</i>	+		+		Otitis externa, intestinal, broncopulmonar, sistémica
<i>C. guilliermondii</i>	+			+	Cutánea
<i>C. pseudotropicalis</i>			+		
<i>C. krusei</i>			+	+	
<i>C. zeylanoides</i>	+				
<i>C. stellatoidea</i>			+		

La transmisión de una persona a otra ocurre en el recién nacido a partir de la madre que padece vaginitis, o puede ser de transmisión sexual a la pareja.

En el **cuadro 20-2** se señalan algunas especies y sus localizaciones observadas más a menudo.

*Candida* es un comensal, la mayor parte de las infecciones son endógenas, y el episodio clave parece ser un cambio en la relación entre la levadura y el huésped. El proceso de infección comienza con la adherencia del microorganismo comensal a las células de la mucosa o queratinocitos, que interactúan en la relación de la pared fúngica de polisacáridos (mananos) con un receptor en la célula epitelial. Se han reconocido como adhesinas putativas los mananos, las manoproteínas y la quitina.

Aunque *in vivo* la situación es más compleja que en estudios experimentales, se han postulado los siguientes mecanismos de virulencia: capacidad de adhesión; producción de enzimas proteolíticas, en especial proteasas y fosfolipasas, las cuales facilitan la penetración y la degeneración de queratina y colágeno; transformación morfológica de levadura en hifa, lo que también favorece la penetración y permite evadir el sistema de defensa, pues la hifa libera mayor cantidad de fosfolipasas y es más resistente a la fagocitosis; efectos inmunorreguladores de determinantes fúngicos que contribuyen a disminuir la actividad de las defensas del huésped; cambios fenotípicos, que permiten al hongo adaptarse a condiciones diferentes o cambiantes.

La pared celular de *C. albicans* está constituida por  $\beta$ -(1,3)-D-glucano (50 a 70%), manano (20%), quitina (10 a 20%), proteínas (3 a 6%) y lípidos (1 a 5%). Estudios con microscopía electrónica indican diferencias en la organización y la composición de la pared celular en las dos diferentes formas morfológicas de esta levadura. Los hongos que presentan mutaciones se expresan con adherencia disminuida y son menos patógenos. La adhesión depende de condiciones ambientales, pero también es influida por factores del huésped, como: hidrofobicidad; mimetismo de las proteínas de superficie que puede afectar la unión a neutrófilos y, por tanto, la fagocitosis; el tipo de medio para su crecimiento y condiciones del mismo, así como las alteraciones hormonales e inmunitarias. Se ha propuesto al tigmotropismo como un mecanismo que permite la invasión de las invaginaciones de

los tejidos, pues *in vitro* los filamentos siguen la superficie de las membranas, mientras que el quimiotropismo explicaría la invasión por las hifas, tanto en endotelios como en epitelios.

Los mecanismos de defensa son diversos y complejos. La primera defensa es la inmunidad innata que se relaciona con integridad de los epitelios, factores humorales inespecíficos y sistema inmunitario humoral o celular. Se le atribuye a la piel una actividad inflamatoria-inmunitaria, además de su función de barrera, donde intervienen las células de Langerhans y los queratinocitos como células presentadoras de antígenos que afectan la fagocitosis, o la producción de citoquinas, o ambas. Hay también una función de las proteínas ligadas a hierro, como transferrina y lactoferrina. La segunda línea de defensa después de la penetración fúngica está dada por la fagocitosis y la actividad candidicida de polimorfonucleares, la cual involucra mieloperoxidasa, superóxidos o proteínas catiónicas. Tales infecciones muestran vínculo sobre todo con neutropenia e inactividad de polimorfonucleares. Los neutrófilos constituyen el principal mecanismo de defensa en candidosis diseminada e invasiva; participan de manera importante en el reclutamiento de polimorfonucleares, el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, del inglés *granulocyte colony-stimulating factor*).

*Candida*, en la piel, al encontrar pérdida de la barrera epidérmica se adhiere a las células epiteliales e invade la capa córnea por medio de un proceso de lisis tisular epitelial mediante enzimas queratolíticas, proteolíticas y fosfolipasas, lo que produce una reacción inflamatoria local. El polisacárido manosa de la pared de *C. albicans*, patrón molecular asociado al patógeno (PAMP) de ésta, es reconocido por los receptores tipo Toll (TLR, del inglés *Toll-like receptors*) 2 y 4, lo cual activa este sistema de emisión de señales y la respuesta inmunitaria innata de piel y mucosas. Esto lleva a la activación de la vía alterna del complemento, con generación de productos, como C5a, que inducen la quimiotaxis de neutrófilos, la opsonización y la fagocitosis de las levaduras circulantes o alojadas en los tejidos. *Candida*, en la mucosa bucal, estimula la secreción local de numerosas citoquinas proinflamatorias e inmunorreguladoras por parte de las células epiteliales. Estas citoquinas estimulan la quimiotaxis y la inmunidad innata o adaptativa, o ambas, con infiltración

local de neutrófilos y linfocitos T, por lo cual bajas concentraciones de éstas conferirían alta susceptibilidad a infecciones bucales por *Candida*.

En general, los linfocitos T son importantes en la resistencia; Th1 libera citocinas que activan macrófagos y neutrófilos con acción candidicida; el desarrollo de Th2 subraya la susceptibilidad a la infección porque las citocinas que originan estas células inhiben tanto a Th1 como el efecto fagocítico. Los anticuerpos IgG e IgM se encuentran en candidosis mucocutánea crónica y candidosis profundas, excepto cuando la inmunodepresión es grave. La IgM indica infección reciente; a bajos títulos, se puede encontrar en colonización asintomática; la IgA se ubica en el suero y las secreciones vaginales en la vulvovaginitis, y la IgE se asocia con alergia. La inmunidad celular tiene acción sobresaliente en la defensa en candidosis mucocutánea, los macrófagos poseen un efecto candidicida después de activación con interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) producido por los linfocitos CD4+ Th1. La fagocitosis y la muerte de *Candida* incluyen complemento, anticuerpos y citocinas como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ .

La candidosis mucocutánea se ha relacionado con un defecto genético de la dectina-1, un receptor de  $\beta$ -glucano, asociada con disminución de Th17, que es crucial en la defensa fúngica en mucosas, aunque también se ha especulado que no es necesaria en la defensa de *C. albicans*. Por otra parte, la dectina-2 induce Th17. En una familia con candidosis mortal se ha encontrado recientemente una mutación en el gen CARD9.

Se han identificado tres genotipos de *C. albicans*: A, sin intrones; B, con contenido de intrones, y C, mixto, con y sin contenido de intrones de genes 26S rRNA. La relevancia de estos genotipos radica en la relación con sus dos principales factores de virulencia: la proteinasa extracelular y la actividad de fosfolipasa, ya que el genotipo B tiene mayor acción de proteinasa y fosfolipasa que los genotipos A y C, y muestra, por tanto, mayor virulencia.

La mayoría de las especies de *Candida* es susceptible al fluconazol, pero *C. glabrata* y *C. krusei* tienen una susceptibilidad hereditaria reducida. Los mecanismos de resistencia se deben a alteración del blanco enzimático, sobreproducción de enzima blanco y permeabilidad disminuida. Son resistentes a fluconazol *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. albicans* en pacientes con sida y con candidosis recurrentes en mucosas. Otras especies no *albicans* desarrollan resistencia especialmente en neutropénicos. *C. lusitaniae* presenta resistencia hereditaria a la anfotericina B.

Recientemente se han estudiado nuevos mecanismos por los cuales las especies de *Candida* pierden susceptibilidad a los antifúngicos o desarrollan polimorfismos fenotípicos. Éstos incluyen alteraciones de la heterocigosidad (como pérdida de heterocigosidad [LOH, del inglés *loss of heterozygosity*]), recombinación homóloga (que origina alelos recombinantes o nuevas combinaciones de alelos de los genes localizados en el mismo cromosoma) y el desarrollo de un ciclo parasexuado (que implica la conjugación de dos células diploides, lo que proporciona una fuente adicional de variabilidad, puesto que genera nuevas combinaciones de

cromosomas). Además, la recombinación homóloga es crucial en la reparación del daño del DNA.

Se ha documentado que *C. albicans* puede tolerar en forma adecuada el paso a un estado aneuploide, lo cual le permite crecer en medios venenosos (como sorbosa) y condiciones muy adversas (en medios con fluconazol).

## Cuadro clínico

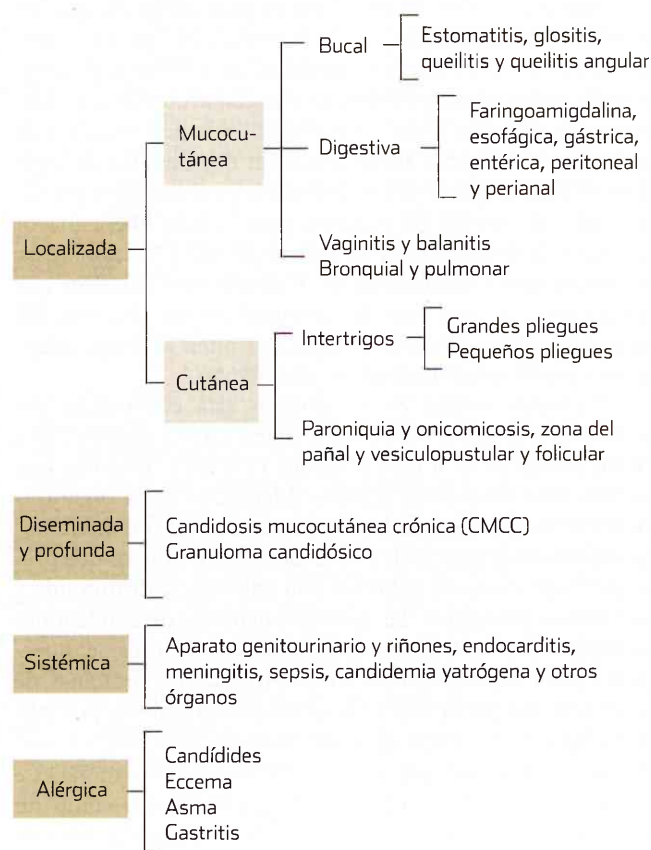
Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación. Hay formas localizadas, diseminadas y profundas, sistémicas y alérgicas. En cada ubicación hay diferentes modalidades clínicas (cuadro 20-3).

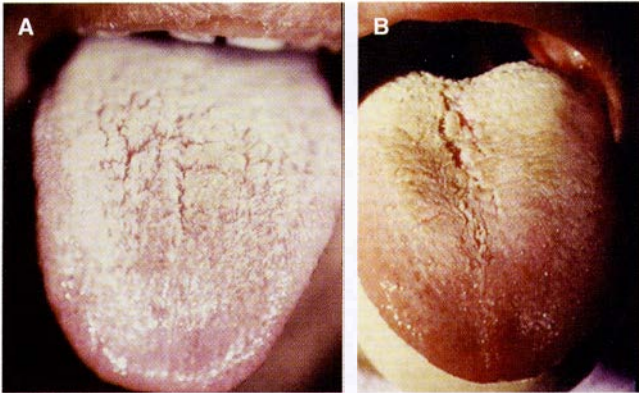
En la boca (muguet o algodoncillo), quizá sea difusa o se limite a una sola región y afecte el velo del paladar, los carrillos y las encías; aparecen enrojecimiento y placas mucosas blanquecinas y adherentes que dan el aspecto de natas de leche. Las lesiones son asintomáticas o se acompañan de sensación de quemadura, resequead de boca y sabor metálico. La evolución es aguda o crónica.

Según el aspecto, se han descrito diferentes presentaciones clínicas:

- Seudomembranosa aguda. Presenta placas blanquecinas fácilmente desprendibles en un epitelio infiltrado; se acompaña de dificultad para la deglución (figura 20-1).

### • Cuadro 20-3. Clasificación de candidosis





**Figura 20-1.** Glositis por *Candida*. **A)** Seudomembranosa; **B)** lengua negra vellosa.

- Seudomembranosa crónica. Es una forma semejante a la anterior, pero persistente; se observa en pacientes con sida, y muestra resistencia al tratamiento.
- Eritematosa (atrófica) aguda. No se forman placas, pero la superficie mucosa es roja y brillante; la modalidad crónica es persistente, se acompaña de inflamación y boca ardorosa o glosodinia.
- Crónica en placas. La lengua y otras áreas de la boca muestran placas blanquecinas que no se desprenden; se presenta más en fumadores.
- Nodular crónica. La mucosa tiene aspecto de empedrado.
- Glositis romboidal media. Afecta el dorso de la lengua y toma el aspecto de trocisco.
- Erosiva o dolorosa. Afecta cualquier región, predomina en ancianos y a menudo se relaciona con prótesis dentarias, en cuyo caso suele acompañarse de estomatitis por debajo de la placa.
- Lengua negra vellosa. Se manifiesta por hipertrofia de las papilas y color negro verdusco dado por la presencia de *Candida* y otros hongos como *Geotrichum* (figura 20-1).
- Queilitis angular (boqueras). Afecta las comisuras bucales, se manifiesta por un triángulo de base externa, constituido por eritema y fisuras (figura 20-2).

La queilitis propiamente dicha puede tener aspecto atrófico o granular; hay descamación fina o grandes escamas blanquecinas de aspecto micáceo (figura 20-3). La candidosis bucal puede ser primaria o aparecer ante anomalías del epitelio, como hiperqueratosis y ulceración, o asociarse con liquen plano, pénfigo y nevo esponjoso.

En las vaginitis se presentan: inflamación; leucorrea (flujo) blanquecina, espesa y grumosa; prurito intenso, sobre todo premenstrual; disuria, y extensión de las lesiones hacia la vulva y el periné, con edema y eritema locales (figura 20-4); en ocasiones hay dolor y dispareunia. La mucosa vaginal muestra placas blanquecinas, amarillentas o pseudomembranosas. La evolución de la enfermedad es impredecible, casi siempre ocurre un episodio aislado, otras veces puede

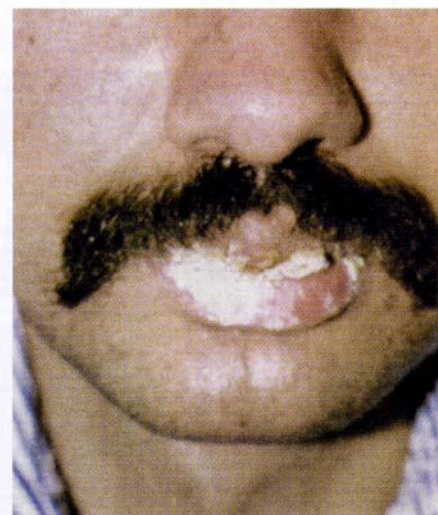


**Figura 20-2.** Queilitis angular por *Candida*, favorecida por pérdida del espacio interdentario.

haber episodios recurrentes o la enfermedad puede ser persistente. Se han descrito una forma aguda pseudomembranosa o eritematosa, una modalidad crónica recurrente, una forma persistente, y vaginitis consecutiva a enfermedad mucosa de base, como penfigoide, liquen plano y enfermedad de Behçet.

En la balanitis o balanopostitis, la piel del glande está macerada, con placas blanquecinas, vesículas o pústulas y erosiones secundarias; si se acompaña de uretritis, hay eritema del meato, con disuria y polaquiuria (figura 20-5).

Los intertrigos son primarios o dependen de extensión de una localización en mucosas; afectan grandes pliegues, como los axilares (figura 20-6), submamaros (figura 20-7),



**Figura 20-3.** Queilitis micácea por *C. albicans*; diabética.



**Figura 20-4.** Vaginitis por *Candida*, afección perigenital.

inguinales, o el surco interglúteo, o los pequeños espacios interdigitales de manos y pies (*erosio interdigitale blastomycetica*) (figura 20-8). Se caracterizan por eritema, descamación y piel macerada, bordes marcados por un collarite de escamas y lesiones satélite papulares, vesiculares o pustulosas (figura 20-9). Se acompañan de prurito o dolor. La afección de grandes pliegues es más frecuente en diabéticos, pero también complica al eccema y la psoriasis. En los espacios interdigitales de las manos casi siempre hay exposición ocupacional, y en los pies hay relación con trabajo militar en trópicos, o con ocupaciones similares; a veces acompaña a una infección dermatofítica.

La afección de la zona del pañal se presenta sobre todo durante el segundo o tercer mes de vida; es primaria o consecutiva a una dermatitis por contacto o seborreica; se observan áreas denudadas o placas eritematoescamosas, con pápulas o pústulas satélite (figura 20-10). Puede extenderse a cabeza, tronco y extremidades, con un patrón psoriasiforme que simula enfermedad de Leiner.



**Figura 20-5.** Balanopostitis candidósica.



**Figura 20-6.** Intertrigo candidósico.

La forma neonatal se puede presentar como consecuencia de dos mecanismos: 1) cuando la madre tiene infección vaginal antes del parto, con el consiguiente paso del hijo a través de este canal y 2) por contaminación "exógena" desde personal sanitario colonizado. Otros factores que influyen sobre la aparición de candidemia neonatal son la rotura prematura de membranas de larga evolución, tratamiento de la madre con esteroides o con antibióticos, y corioamnionitis. Los sitios anatómicos que se colonizan más pronto después del nacimiento son el aparato gastrointestinal y la piel, lo cual puede manifestarse como muguet o con lesiones vesiculares o pustulosas diseminadas que afectan sobre todo el tronco; a veces aparece exantema maculopapular o erosiones con aspecto de quemaduras de primer grado; aparece desde el nacimiento, las lesiones se extienden con rapidez y curan solas en 1 a 4 semanas; en ocasiones persisten varios meses. Predominan en recién nacidos prematuros y con peso extremadamente bajo al nacer (menor de 1 000 g). Hay dos formas clínicas: una sistémica invasiva mortal que se observa



**Figura 20-7.** Candidosis submamaria en obesidad.





**Figura 20-8.** *Erosio interdigitale blastomycetica.*

sobre todo en recién nacidos con un recuento de neutrófilos menor a  $1500 \text{ células/mm}^3$ , y una cutánea de evolución benigna, que se manifiesta 3 a 7 días posparto con candidosis bucofaringea y del área del pañal.

### Candidosis perinatales

Llegan a manifestarse por lesiones cutáneas y sistémicas; son más frecuentes en prematuros y generan mortalidad alta; pueden ser congénitas y neonatales. La cutánea congénita ocurre *in utero* una semana previa al parto por corioamnionitis ascendente; las lesiones se observan en el momento del nacimiento o durante las primeras horas; hay pustulosis neonatal y luego descamación, afección palmoplantar, paroniquia y onicodistrofia; el pronóstico es bueno, salvo en presencia de neumonía o sepsis. La candidosis neonatal es una infección adquirida en el canal del parto o posnatal; aparece a partir del séptimo día, y se manifiesta por candidosis bucal y de la zona del pañal; es más rara la afección sistémica, y el pronóstico puede variar si hay inmunosupresión.

El granuloma glúteo infantil (Teppener, 1971) afecta las nalgas, los muslos o los genitales; se caracteriza por nódulos ovoides de 0.5 a 3 cm de diámetro, bien definidos y de consistencia firme; se relaciona con la aplicación de glucocorticoides tópicos y presencia de *Candida*.

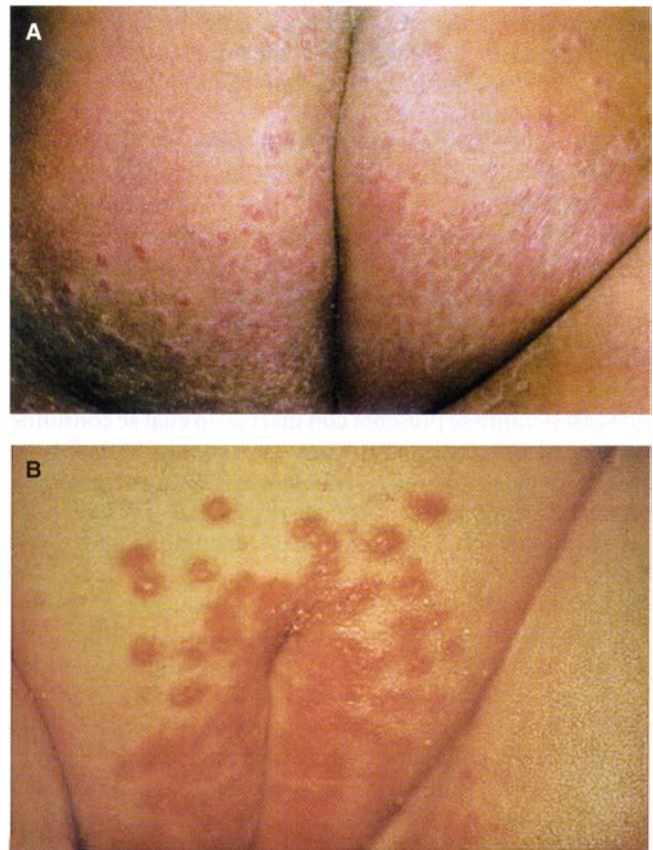
En individuos que abusan de sustancias por vía intravenosa predominan las lesiones pustulosas foliculares en la



**Figura 20-9.** Candidosis inguinal, pápulas y pústulas satélite.

cabeza, cara y extremidades inferiores; también hay formas secundarias en grandes quemaduras.

La paroniquia (perionixis) es una inflamación periungueal dolorosa, a veces con salida de pus a la presión; des-



**Figura 20-10.** Candidosis de la zona del pañal. **A)** Lesiones en nalgas. **B)** Lesiones en genitales.



**Figura 20-11.** Paroniquia candidótica con afección ungueal.



**Figura 20-12.** Uña negra y onicólisis por *Candida*.

pués sobreviene la afección ungueal (figura 20-11) que puede ser aguda o crónica. Se presenta en quienes sumergen las manos en agua durante periodos prolongados o cocinan; puede coexistir con infecciones por gramnegativos. Si afecta uñas, ocurre onicólisis, engrosamiento consecutivo a la invasión, presencia de estrías transversales, y cambios de color que van del blanco-amarillento al verde, café (marrón) o negro (figura 20-12); puede haber hiperqueratosis y destrucción, sobre todo en individuos que padecen fenómeno de Raynaud o síndrome de Cushing.

La localización en esófago es consecuencia de extensión a partir de la cavidad bucal; hay estenosis, disfagia, náuseas y vómitos; además, se acompaña de ardor y dolor que dificultan la ingestión, y en casos graves se presenta sangrado del tubo digestivo. La afección gástrica es excepcional y sólo se observa como parte de una candidosis sistémica; si hay perforación, puede sobrevenir peritonitis. La candidosis entérica es un cuadro clínico que se presenta con frecuencia en pacientes con sida en estadio C y se sospecha poco, dado que casi siempre se presenta con diarrea, lo cual se confunde con cuadros gastrointestinales parasitarios (amebiasis, infecciones por *Cryptosporidium*, etc.). Esta presentación clínica y la candidosis bucofaríngea son de las más frecuentes en pacientes con sida, leucemia o candidosis mucocutánea crónica.

Las formas broncopulmonares son frecuentes en individuos con inmunosupresión y niños con fibrosis quística. Tiene una evolución prolongada que se manifiesta por tos constante con expectoración gelatinosa. No afecta el estado general, pero en ocasiones genera cuadros de alergia.

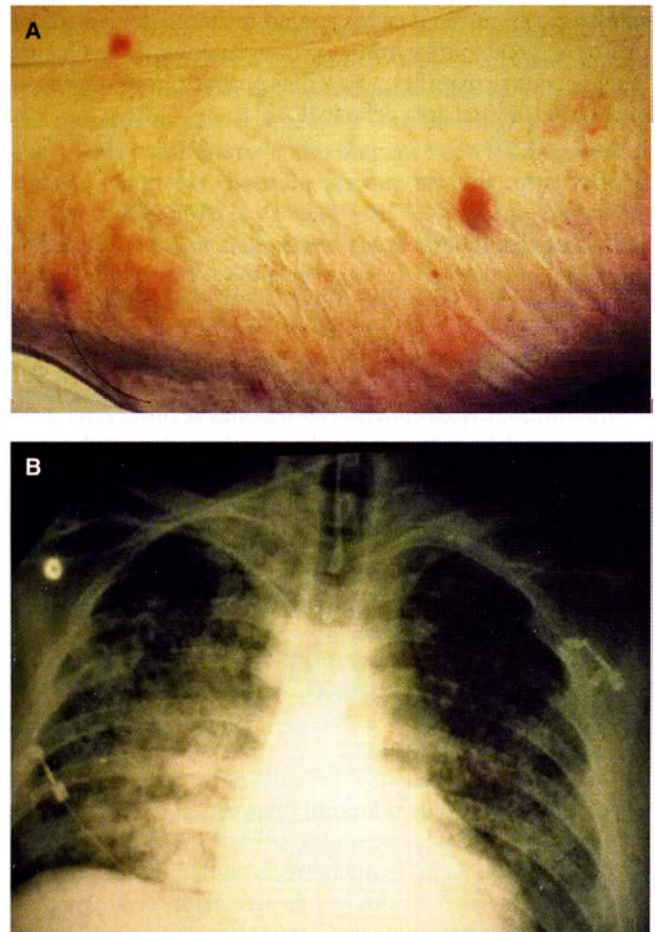
Las formas pulmonares graves se manifiestan con gran ataque al estado general, tos frecuente con abundante expectoración mucosanguinolenta, disnea, dolor torácico y fiebre de hasta 40 °C con predominio nocturno.

La localización perianal causa placas eritematosas con prurito intenso, que se acentúa por el calor o el reposo en

camas; no siempre coexiste con enfermedad intestinal. La forma bronquial y pulmonar ocasiona tos con expectoración, a veces hemoptoica, así como disnea, febrícula y pérdida de peso.

Las infecciones del sistema genitourinario se observan más a menudo en diabéticos, y en quienes reciben corticoterapia o tienen sondas. Predomina en mujeres, con una proporción de 4:1. Puede afectar riñones, en cuyo caso genera pielonefritis.

La candidosis diseminada constituye una infección multiorgánica que afecta las vías urinarias, los riñones, el endocardio (que se manifiesta por fiebre, soplos, esplenomegalia y tendencia a la formación de émbolos) y meninges (cuyas manifestaciones incluyen cefalea, rigidez de nuca, fiebre intermitente, hemiparesia, vértigo, signos de Kernig y Brudzinski, y estupor que puede llegar a coma); incluso con probable candidemia, aunque los hemocultivos no siempre resultan positivos. La candidemia puede presentarse con síntomas inespecíficos, incluso fiebre, pero la presencia de lesiones cutáneas nodulares y de lesiones blancas en retina “en algodón” es muy sugestiva cuando no se obtiene el cultivo (figura 20-13).



**Figura 20-13.** Candidosis sistémica. **A)** Lesiones cutáneas diseminadas. **B)** Afección pulmonar.



**Figura 20-14.** A) Candidosis mucocutánea en un síndrome genético; B) granuloma candidósico.

Las lesiones oculares pueden comprender conjuntivitis, queratitis, blefaritis y canaliculitis; por lo general se asocian a traumatismo ocular, herpes o tratamiento con glucocorticoides y antibióticos.

La candidosis mucocutánea crónica (CMCC) se inicia en la lactancia o la niñez (figura 20-14); las lesiones pueden aparecer en la piel, las mucosas y las uñas; en la boca hay lesiones pseudomembranosas o en placa; en la piel surgen otras escamocostrosas, verrugosas o de aspecto nodular, sobre todo en cabeza y cara, y se conocen como granuloma candidósico; en las uñas de las manos se observa afección de pliegues ungueales y la región periungueal, y hay una verdadera onicomiosis grave que se acompaña de dedos en palillo de tambor. Puede ser congénita y heredada en forma autosómica dominante o recesiva. Quizá se asocie con poliendocrinopatía (hipoparatiroidismo, hipoadrenocorticismo) o tal vez sea idiopática.

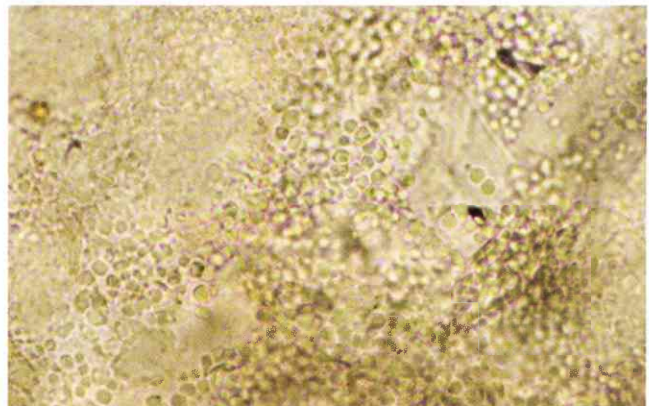
Se ha mencionado vínculo de la CMCC con agenesia o displasia del timo, con hipotiroidismo o con agammaglobulinemia y la consiguiente disfunción linfocitaria, y con anomalías de la función de leucocitos o deficiencia de cinc. Cuando se presenta en adultos, afecta a mayores de 35 años de edad y se relaciona con enfermedades malignas internas, como timoma o con lupus eritematoso sistémico. Tal vez se relacione con infecciones por virus del papiloma humano y dermatofitosis; por lo general, hay bronquiectasias y, en las etapas avanzadas, se puede relacionar con tuberculosis pulmonar. La CMCC puede clasificarse en cuatro tipos: 1) relacionada con inmunodeficiencia mortal, generalmente limitada a la cavidad bucal; la muerte ocurre antes de los dos años de edad; 2) relacionada con inmunodeficiencias no mortales, de la cual hay dos variantes: asociada a endocrinopatía, y granuloma candidósico; 3) tardía, vinculada con timoma, y 4) relacionada con sida. Hay pacientes que tienen mejorías espontáneas; en otros, la muerte depende principalmente del padecimiento fundamental.

Las presentaciones alérgicas no están bien estudiadas; pueden ser candidides, que a veces son lesiones vesiculares estériles en manos, o se manifiestan por urticaria, eccema, asma y gastritis.

## Estudio micológico

El examen directo se practica a partir de exudado, esputo, escamas, raspado de uñas o centrifugado de orina. Se efectúa con hidróxido de potasio o con solución de yodopovidona (Lugol) o fisiológica. También se puede realizar frotis y colorearlo con tinción de Gram, de Giemsa o de Wright, y azul de metileno, PAS o Papanicolaou. Se observan abundantes esporas redondeadas u ovals de 2 a 4 micrómetros de diámetro, blastosporas y seudohifas, o hifas verdaderas (figura 20-15). Lo más característico es la presencia de hifas y grupos de blastosporas en diferentes trayectos de las mismas.

La observación se mejora al utilizar blanco de calcoflúor y un microscopio de fluorescencia, dada su afinidad de este fluorocromo por quitina y glucanos.



**Figura 20-15.** Blastosporas en examen directo.



**Figura 20-16.** Colonias blancas de *Candida* spp. en agar de Sabouraud y colonias azules de *C. albicans* en el sistema Candida-ID.

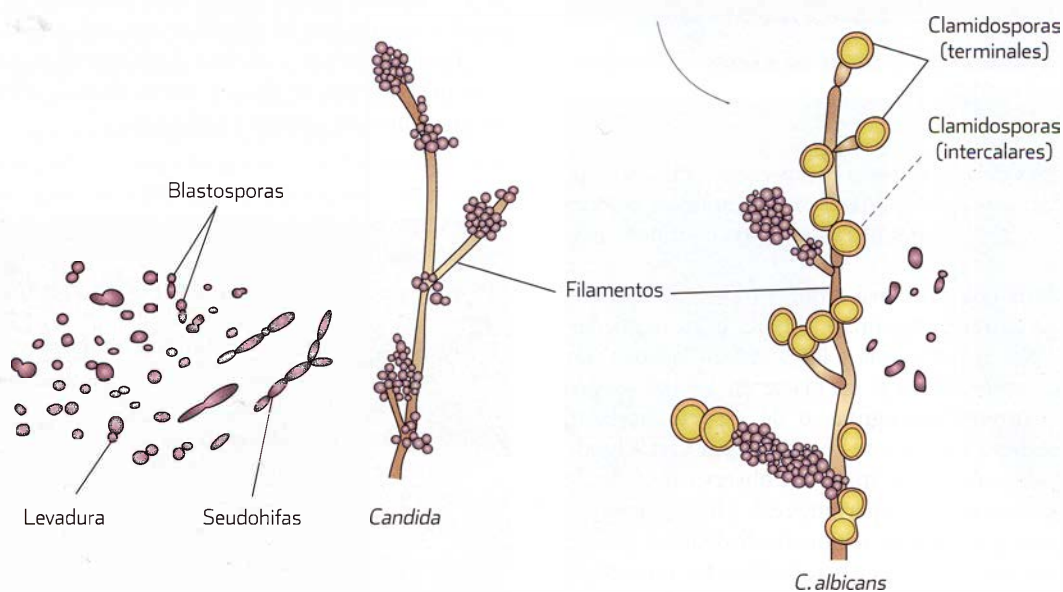
El cultivo se logra a la temperatura ambiente y en los medios habituales, como medio de Sabouraud simple o con cloranfenicol y cicloheximida (Actidione), o en extracto de malta (figura 20-16); sólo son sensibles a la cicloheximida: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. zeylanoides* y *C. parapsilosis*. El cultivo debe realizarse a la brevedad posible luego de obtener los especímenes para evitar contaminaciones. Con el propósito de confirmar la patogenicidad de las levaduras aisladas, es necesario obtener colonias abundantes o que los cultivos resulten repetidamente positivos, porque *Candida* es un saprofito habitual de cavidades. En algunos laboratorios se realizan estudios cuantitativos; si la afección se presenta en

boca, se considera como portadores a quienes tienen menos de 400 colonias, mientras que se clasifica como enfermos a las personas que presentan una cifra mayor.

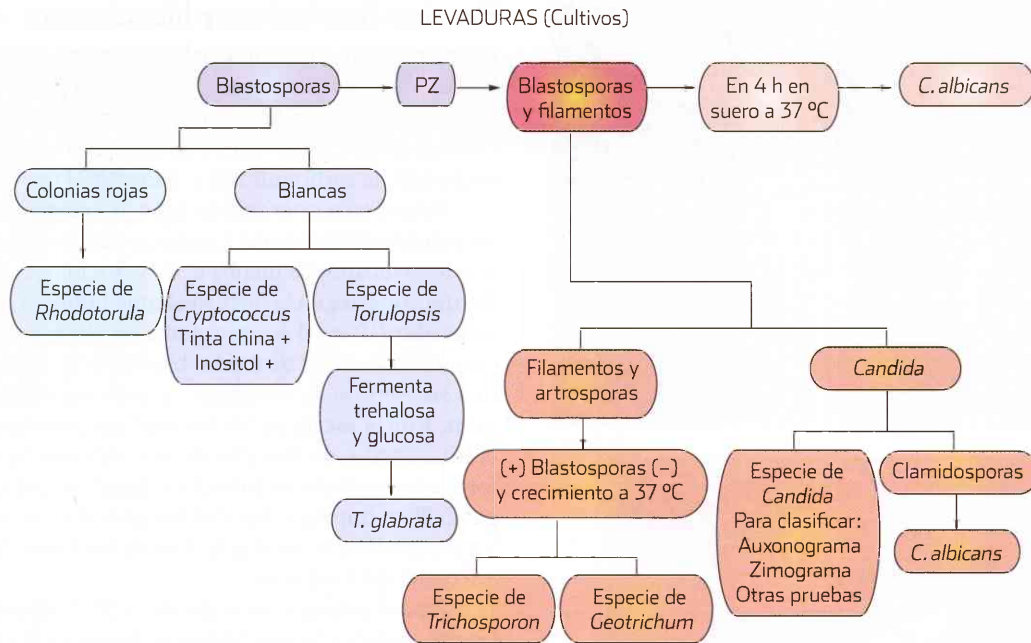
La identificación de *C. albicans* es más trascendental que la de otras especies; por ejemplo, en piel y uñas no se encuentra en forma saprofitica; lo mismo sucede en una muestra de sangre o de orina obtenida con técnica estéril; en estos casos, tiene significado patológico.

Los hongos crecen rápidamente a 37 °C y en 24 a 48 h se obtienen colonias lisas, blandas, brillantes, de color blanco o ligeramente beige; con el tiempo se hacen plegadas, rugosas o membranosas, y a simple vista se observa el micelio sumergido (figura 20-16).

En el examen al microscopio se encuentran microorganismos unicelulares esféricos u ovoides, de paredes delgadas, de 4 a 10 micrómetros de diámetro, gemantes, con pseudomicelio o micelio escaso o ausente (figura 20-17). La presencia de filamentos es característica del género *Candida*; su producción se estimula en medios sin carbohidratos, como el agar papa o el papa-zanahoria (PZ). *C. (Torulopsis) glabrata* no produce filamentos ni pseudohifas y es una levadura muy pequeña. Todavía no hay un consenso para la identificación de *C. dubliniensis*; en CHROMagar, produce colonias de color verde intenso; no crece a temperaturas de 45 °C, y se hacen pruebas de clamidosporulación en medio RAT (*rice agar tween*) y Staib, con cariotipificación electroforética en este último medio, e hibridación con sondas específicas; para la mayoría, la única manera válida de identificación es la biología molecular. Es muy importante la diferenciación de las diversas levaduras, dado su parecido macroscópico y micromorfológico (figura 20-18). Para distinguir *C. albicans* de las otras especies, se practican las pruebas siguientes:



**Figura 20-17.** Identificación microscópica de *Candida*. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris. Maloine 1979.)



**Figura 20-18.** Algoritmo para la identificación de levaduras. (Modificada de Cours Supérieur de Mycologie Médicale. Paris. Institut Pasteur 1980.)

### Filamentación en suero

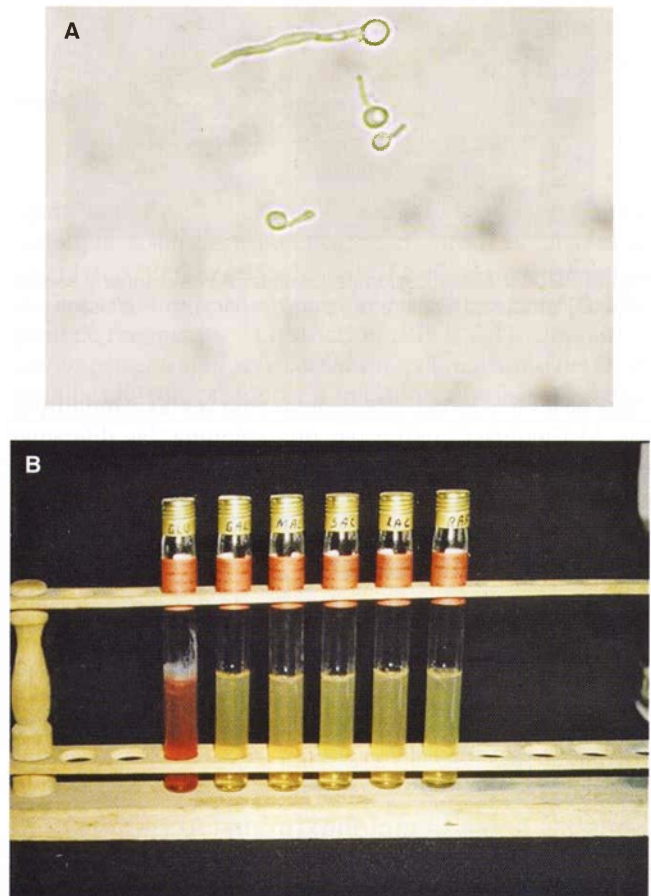
Se toma un inóculo de la colonia y se coloca en 0.5 ml de suero, se incuba a 37 °C; *C. albicans* o *C. stellatoidea* genera tubos germinativos en 2 a 4 h. Otras especies lo hacen, pero en un tiempo mayor (figura 20-19).

### Medios de cultivo

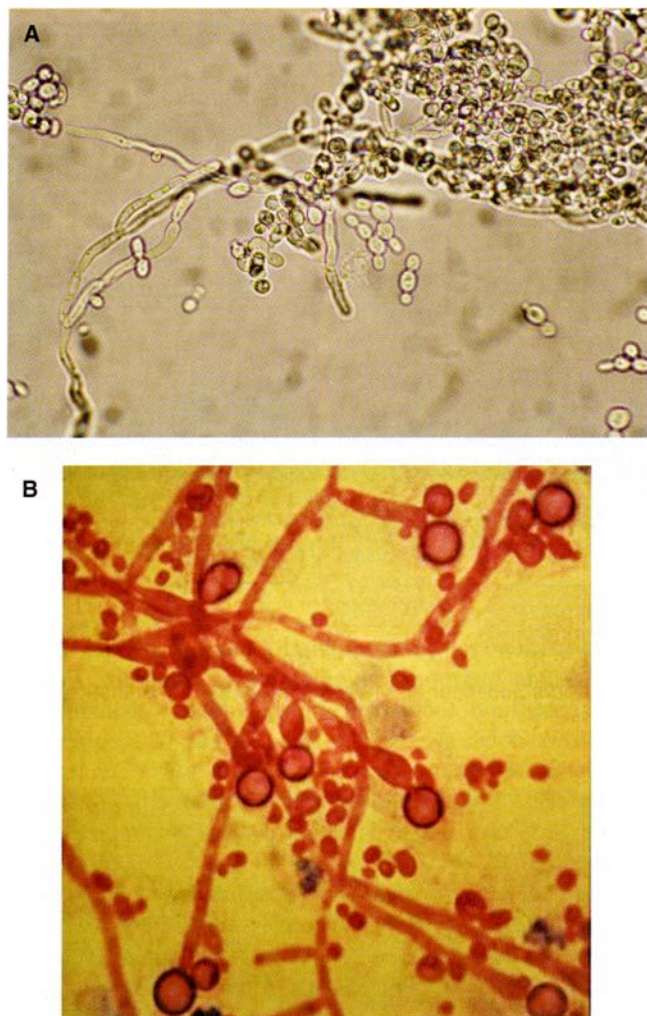
Resiembra de los cultivos en agar harina de maíz (*corn meal*), agar arroz con tween 80 o en agar papa-zanahoria. También se obtienen buenos resultados con el oxall-agar (a base de sales biliares), agar tomate, agar tabaco y medio de cereal, entre otros.

La levadura se siembra haciendo algunas estrías en el fondo del tubo y luego una estría longitudinal profunda; en 24 a 48 h se toma un fragmento de la gelosa donde se aprecie el desarrollo de filamentos en profundidad. Se colocan una gota de colorante y un cubreobjetos sobre el fragmento, y se observa para ver cómo se producen rápidamente pseudohifas y racimos de blastosporas en verticilo y, sobre todo, las clamidosporas características de *C. albicans*, que son grandes, esféricas, de 8 a 12 micrómetros de diámetro, de pared gruesa y con distribución intercalar o terminal (figuras 20-17 y 20-20). Salvo estas estructuras, la estructura macroscópica y microscópica de *Candida* es simple y uniforme: colonias blancas y brillantes que producen levaduras, hifas o pseudohifas.

También se puede sembrar en agar harina de maíz en placas de Petri, haciendo dos incisiones con 1 cm de separación; sobre las incisiones se coloca el cubreobjetos, se incuba a temperatura ambiente por 18 a 24 h; se retira la tapa de la caja de Petri, se coloca una gota de colorante y se observa



**Figura 20-19.** A) Filamentación en suero; B) zimograma, fermentación de azúcares.



**Figura 20-20.** Identificación de *Candida*. **A)** Levaduras y pseudo-hifas; **B)** levaduras, filamentos y clamidosporas en *C. albicans*.

cerca de los bordes del cubreobjetos para ver las clamidosporas. El Candifast® indica, en una columna, las diferentes especies según los cambios de color y, en la otra, la sensibilidad a antifúngicos.

### Reducción de tetrazolio

Para esta prueba se prepara el medio de Pagano Levine que es a base de agar de Sabouraud con 0.1% de cloruro de trifeniltetrazolio. Este medio es incoloro y, si se reduce, adopta color rosado a rojo-púrpura de acuerdo a las diferentes especies de *Candida*; sin embargo, no es una prueba muy precisa (figura 20-19).

### Sensibilidad a la cicloheximida (Actidione)

Se practica en medio de Sabouraud con cicloheximida (Actidione, 0.5 g% [g/100 ml]). Los resultados se observan en 24 h. Son sensibles: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. zeylanoides* y *C. parapsilosis*.

### Pruebas fisiológicas y bioquímicas

Permiten la identificación de las especies por el uso de carbohidratos y sustancias nitrogenadas específicas. La identificación bioquímica se basa en la fermentación o anaerobiosis (zimograma) y utilización (oxidación) o asimilación (auxonograma) de carbohidratos (cuadro 20-4).

Para el auxonograma en tubo se agregan dos gotas de la suspensión de levaduras a cada uno de los tubos que contienen los azúcares. Se incuba a 37 °C y a los tres días se hace la lectura con base en la turbiedad, que indica el crecimiento de la levadura. Para el auxonograma en placa, se vierten en una caja de Petri 25 ml de medio base a 50 °C. Se agrega 1 ml de una suspensión de levaduras (a una concentración del tubo núm. 1 de la escala de McFarland) preparada a partir de un cultivo puro y de tres días de crecimiento. Se distribuye en forma homogénea el inóculo y luego se colocan discos de papel filtro impregnados con los azúcares. Se incuba a 37 °C y a los tres días se hace la lectura de los halos de crecimiento alrededor de los discos.

Para el zimograma se incuba a 37 °C durante siete días; las propiedades fermentativas se basan en la producción de ácido y gas. La primera se demuestra por el cambio de color del indicador de pH de verde a amarillo, y la segunda por el desplazamiento hacia arriba del tapón (de vaselina y parafina a partes iguales) o la acumulación de gas en una campana de Durham.

El auxonograma clásico de Wickerham es preciso pero laborioso; ha sido reemplazado por métodos modificados (API 20C, API 32C, ViteK®, Uni-Yeast-Tek®, Minitek®, Yeast-Ident®, MicroScan® [figura 20-21]), incluso se simplifica la lectura por medio de computadora. En las pruebas clásicas de fermentación se usan medios líquidos con diferentes carbohidratos; el color mide cambios de pH y formación de ácido y producción de gas. La mayoría de las presentaciones comerciales actuales son muy simplificadas.

El medio de agar Biggy Nickerson a base de sulfito de sodio y citrato de bismuto permite identificar las especies según los cambios de color que dependen de la reducción de estas sales y que van desde gris, pasando por café (marrón), hasta negro; depende de apreciación subjetiva, por lo que no parece útil ni práctico.

Hay pruebas bioquímicas comercializadas que se basan en la reacción de enzimas específicas de las diferentes especies y sustratos cromógenos que dan colonias de colores diferentes (CHROMagar-Candida®) (figura 20-22); identifican *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata*; por ejemplo, esta última da colonias de color rosado intenso a púrpura brillante, *C. albicans*, azul-verdosas; *C. tropicalis*, azul, y *C. krusei*, rosa mate; también permiten la identificación de otros microorganismos levaduriformes, como *Trichosporon*, *Geotrichum* y *Cryptococcus* (Auxacolor).

Se ha perfeccionado una técnica de dilución en CHRO-Magar-Candida® usando platos impregnados de fluconazol para simultáneamente detectar resistencia e identificar especies. Candida-ID® y Fluoroplate® detectan *C. albicans* debido a la incorporación de sustratos de hexosaminidasa, el primero, por cambios al color azul (figura 20-16) y, el segun-

• Cuadro 20-4. Características fisiológicas para la identificación de *Candida*

	Morfología			Auxonograma										Zimograma					Otras características				
				Indispensable					Electivo														
	Micelio o pseudomicelio	Clamidosporas	Filamentación en suero a 37 °C, 4 h	Glucosa	Maltosa	Sacarosa	Galactosa	Lactosa	Rafinosa	Inositol	Celobiosa	Xilosa	Trehalosa	Glucosa	Maltosa	Sacarosa	Galactosa	Lactosa	Rafinosa	Ureasa	Reducción tetrazolo	Resistente a cicloheximida (Actidione) (crecimiento)	Utilización de KNO <sup>3</sup>
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	±	+	-	-	-	B	+	-
<i>C. stellatoidea</i>	+	±	±	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	R	+	-
<i>C. tropicalis</i>	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	V	+	+	+	+	+	-	-	-	-	Vi	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	R	-	-
<i>C. krusei</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	B	-	-
<i>C. pseudotropicalis</i>	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	V	-	+	-	+	+	+	+	-	R	+	-
<i>C. guilliermondii</i>	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	R	+	-
<i>C. zeylanoides</i>	+	-	-	+	+	+	V	-	-	-	-	+	-	V	-	-	-	-	-	-	R	-	-

+, positivo; -, negativo; ±, casi siempre es positivo; B, blanco; R, rosado; V, variable; Vi, violeta.

do, por fluorescencia de las colonias bajo lámpara de luz ultravioleta (366 nm). Estos métodos son muy prácticos por la identificación rápida de las especies en el primoaislamiento, así como por la detección de infecciones mixtas.

Hoy en día se cuenta con sistemas de cultivos sanguíneos altamente sensibles para pacientes con sospecha de candidemia o candidosis diseminada, que incluyen lisis por centrifugación bifásica media y métodos no radiométricos automatizados (BACTEC®).

### Enfermedad experimental

Es un estudio de investigación. El animal más sensible es el conejo; la inyección intravenosa de *C. albicans* provoca la muerte en tres a siete días; hay lesiones pulmonares, renales y meníngeas. Se induce con mayor rapidez en animales inmunodeficientes. *C. glabrata* es poco virulenta en animales, pero muy patógena en infecciones diseminadas en seres humanos.

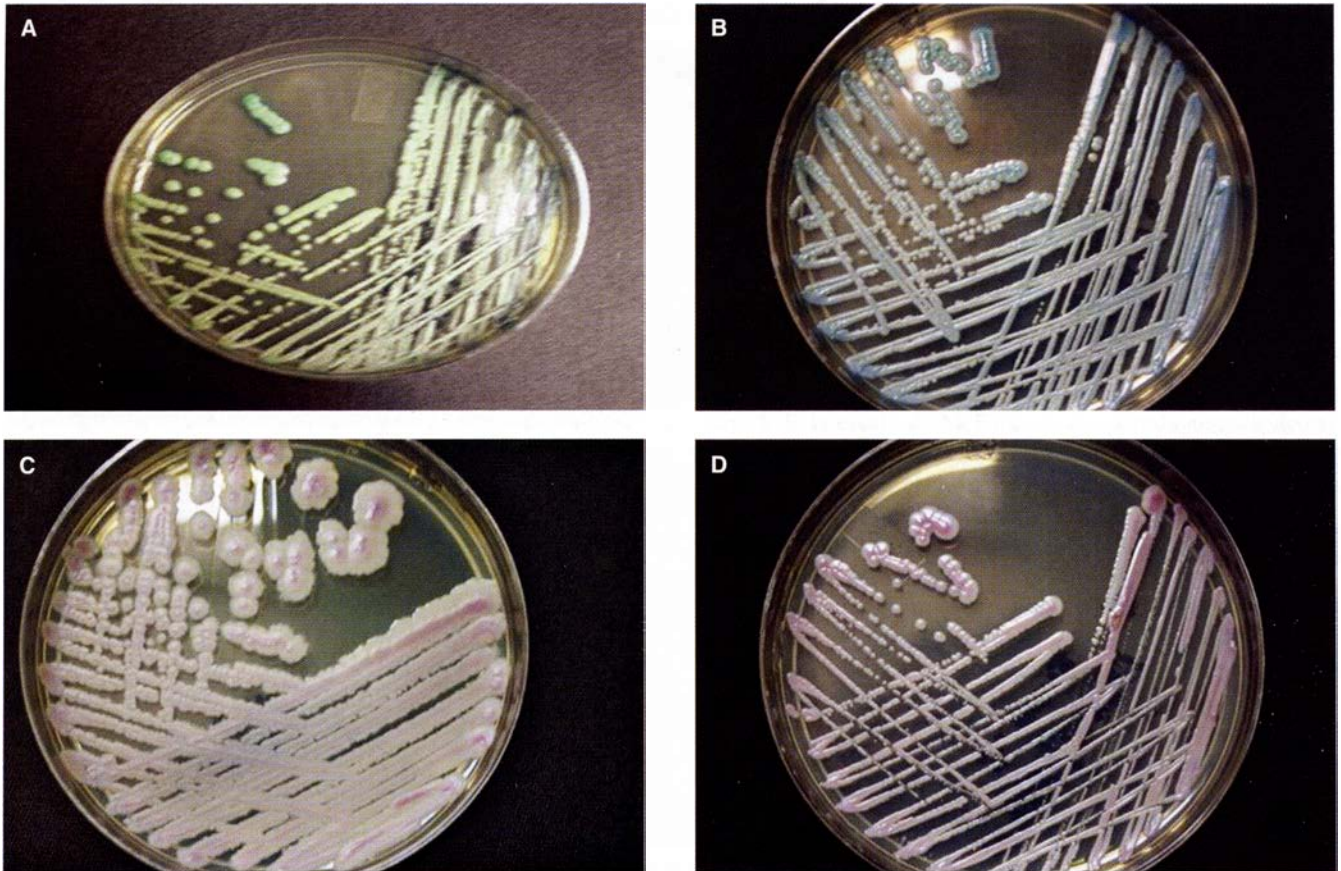
### Técnicas de genética molecular

Se usan sondas de ácido desoxirribonucleico (DNA) específicas, patrones electroforéticos de DNA y ácido ribonucleico (RNA), análisis de restricción enzimática y proteína C reactiva (PCR, no confundir con la prueba molecular). Para la

tipificación de *C. albicans* se han usado sistemas como cariotipificación electroforética, electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE, del inglés *pulsed field gel electrophoresis*), biotipificación por determinación del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*), polimorfismo del DNA amplificado con cebadores o iniciadores (*primers*) arbitra-



Figura 20-21. Identificación de levaduras con MicroScan®.



**Figura 20-22.** Medio cromogénico de CHROMagar-Candida®. **A)** *C. albicans*, verde; **B)** *C. tropicalis*, azul; **C)** *C. krusei*, rosa mate; **D)** *C. glabrata*, rosa brillante.

rios (RAPD, del inglés *random amplified polymorphic DNA*), así como los patrones de hibridación de las enzimas de restricción del DNA. Este último permite la estandarización de huellas dactilares genéticas o huellas digitales por PCR (*fingerprinting*) de DNA en *C. albicans*, asistida por computadora para cuantificación de las diferencias. *C. glabrata* es distinguible de *C. albicans* por su pequeña subunidad ácido ribonucleico ribosomal (rRNA).

Estas técnicas moleculares también han sido útiles en la caracterización de *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. parapsilosis*. La electrotransferencia Southern (*Southern blot*) es el procedimiento de referencia ideal para estudiar las características epidemiológicas de las infecciones por *Candida*. La PCR es una técnica más sensible que el cultivo para la detección de *C. albicans*, pero por ahora se limita su uso al diagnóstico de candidosis sistémica. Se han utilizado secuencias que califican citocromo P-450, lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa, DNA mitocondrial (mtDNA), y aspartiloproteinasa secretada.

Se ha creado una PCR en tiempo real para detectar *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* en suero. Se han desarrollado dos kits para este propósito: uno que identifica la región variable de la subunidad 18S del DNA ribosomal (rDNA), y otro que identifica los espaciadores transcritos internos (ITS, del inglés *Internal Transcribed*

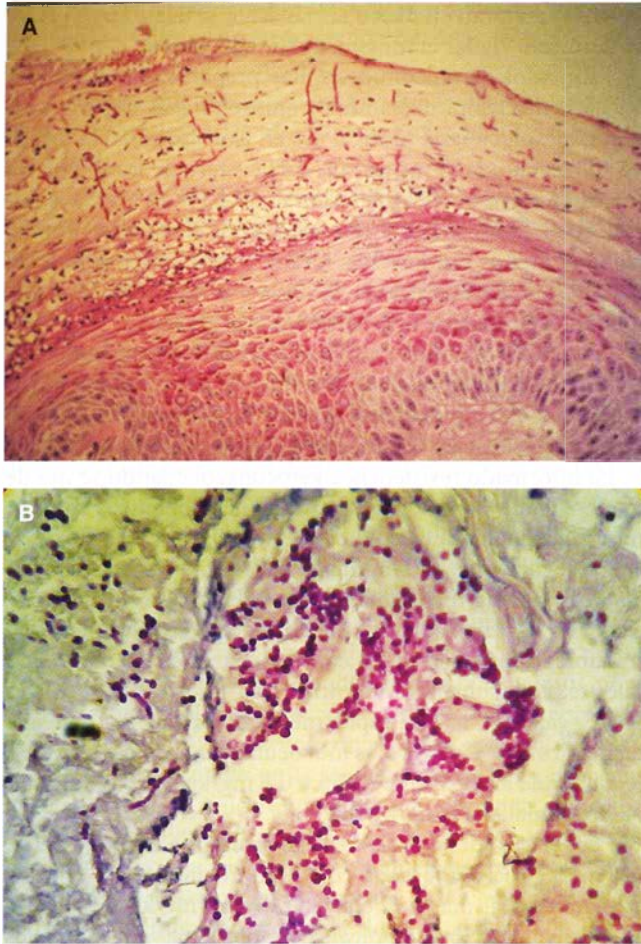
*Spacers*) lo cual puede ser de utilidad para identificar especies resistentes a fluconazol.

Se ha mostrado por RFLP de mtDNA que los patrones de enzimas de restricción son diferentes en *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. maltosa*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. shehatae*. En Japón y EUA se han encontrado 19 tipos de *C. albicans*, y con base en la combinación de RFLP con HaeIII, BamHI y baI, se ha mostrado su distribución universal y su relación cercana, excepto el tipo 19. En *C. parapsilosis* se han encontrado tres tipos y, en *C. guilliermondii*, cuatro tipos sin una relación muy cercana y genéticamente heterogéneos; *C. albicans* y *C. tropicalis* tienen ocho tipos relacionados y genéticamente homogéneos.

## Datos histopatológicos

En las modalidades superficiales, puede haber hiperqueratosis y paraqueratosis, y en ocasiones presencia de neutrófilos; en la capa córnea se observan blastosporas de 4 a 7 micrómetros de diámetro y filamentos; se visualizan mejor con tinción de PAS, Gomori-Grocott, Gridley, Gram y metenammina de plata de Grocott (GMS). No es ácido-resistente y no se tiñe con rojo Congo. En dermis puede haber edema leve e infiltrado de linfocitos y células plasmáticas (figura 20-23).





**Figura 20-23.** Estudio histopatológico en candidosis. **A)** Filamentos y esporas PAS-positivos; **B)** esporas abundantes, filamentos escasos (PAS 40x).

En formas profundas, en etapas iniciales se hallan abscesos, y en las crónicas, granulomas con histiocitos y células gigantes; puede haber hiperplasia pseudoepiteliomatosa.

## Datos de laboratorio

La intradermoreacción con candidina (polisacárido de *N*-acetil glucosamina) resulta positiva en quienes han tenido contacto previo con el hongo; no indica enfermedad; en adultos resulta positiva en 60%. En casos diseminados puede ser negativa. Los individuos alérgicos muestran manifestaciones de hipersensibilidad.

Aun en los casos graves de candidemia, menos de la mitad de los hemocultivos resulta positivo, lo cual dificulta el diagnóstico cuando no se dispone de otras herramientas.

Las radiografías son útiles en formas pulmonares (figura 20-13); hay engrosamiento hiliar y peribronquial, opacidades nodulares en “bolas de algodón”, imagen neumónica e incluso cavitación.

Para detectar antígenos se han creado las pruebas Canditec® (Ramco Lab, Houston), y Pastorex® (Sanofi-Pasteur,

Francia); se usan líquidos corporales, como suero y orina. El papel de estos estudios es limitado puesto que sólo en 42% de los pacientes con candidemia la detección de mananos resulta positiva.

Las pruebas serológicas no son sistemáticas; son modos de inmunodiagnóstico que permiten detección de anticuerpos en suero. Se encuentran anticuerpos por inmunodifusión; la presencia de dos arcos de precipitación indica infección profunda. También se practican aglutinación de partículas de látex (puede resultar positiva con formas superficiales de candidosis, pero los títulos de 1:4 o mayores indican infección sistémica), fijación de complemento y enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*). Se investigan las técnicas de anticuerpos anticitoplasmáticos y anticuerpos fluorescentes; en formas septicémicas y viscerales hay títulos de anticuerpos de 1/160 a 1/1280. En estas modalidades, se considera que lo más recomendable es combinar contraelectroforesis e inmunofluorescencia indirecta. La cromatografía de gases también tiene utilidad diagnóstica en la candidosis sistémica.

Se ha propuesto el empleo de técnicas que detectan beta-glucanos como pruebas de vigilancia tanto en candidosis sistémica como en hospitalizados que tienen riesgo de presentarla, pero la sensibilidad varía de 58 a 87% y la especificidad de 75 a 92%.

## Diagnóstico diferencial

Leucoplasia, liquen plano, pénfigo, nevo esponjoso, herpes o aftas bucales; vaginitis por tricomonas, gonococos o *Gardnerella vaginalis*; tiña inguinal (figura 6-13), submamaria, o de los pies (figura 6-15); eritrasma (figura 27-1); intertrigo por contacto o bacteriano; onicomicosis por dermatofitos (figura 6-18), fenómeno de Raynaud; melanoma subungueal; dermatitis de la zona del pañal; psoriasis invertida; dermatitis seborreica; balanitis herpética o luética, y síndromes dermatológicos genéticos. En la forma congénita y neonatal, con descamación fisiológica, eritema tóxico, melanosis pustulosa transitoria y pustulosis estafilocócica.

Desde el punto de vista microscópico, con *Malassezia* spp. (figuras 7-8), dermatofitos (figura 6-20), *Cryptococcus* (figura 21-8), *Blastomyces dermatitidis* (figura 19-7), *P. brasiliensis* (figura 18-8) e *Histoplasma capsulatum* (figura 17-8).

## Complicaciones

Infección bacteriana agregada. Las recurrencias dependen de fracaso terapéutico o reinfección.

## Tratamiento

Eliminar factores predisponentes. En la candidosis bucal es útil la solución acuosa de violeta de genciana al 1%, pero es antiestética y puede producir necrosis del epitelio; las pince-

ladas de permanganato de potasio o tintura de Castellani plantean el mismo inconveniente. Los colutorios con bicarbonato son eficaces, baratos y fáciles de aplicar; en caso de usarse prótesis dentarias, éstas también se deben colocar en esta misma solución o en clorhexidina al 2%. En algunos países están disponibles trociscos de anfotericina B y nistatina.

En regiones genitales, pliegues y zona del pañal, se aplican “fomentos” con vinagre o ácido acético, 1 a 2 cucharadas diluidas en 1 L de agua, o con solución de Burow; en casos crónicos, sobre todo en vulvovaginitis, algunos recomiendan aplicar lactobacilos (yogur).

En las modalidades superficiales y localizadas, se recomienda aplicar 1 a 2 veces al día cualquier imidazol tópico: miconazol, clotrimazol, isoconazol, tioconazol, ketoconazol, econazol, sulconazol o bifonazol.

En vaginitis no complicadas o debidas a especies sensibles de *Candida*, se dispone de terconazol en crema y óvulos, aunque su acción *in vitro* no se ha podido confirmar *in vivo*; también se recomienda fluconazol, 150 mg/día por siete días o 200 a 300 mg/día en dosis semanal, mientras que en casos de vaginitis resistentes por *C. glabrata* se ha usado anfotericina B, 5-fluorocitosina o ácido bórico en cápsulas de gelatina de 600 mg por vía intravaginal, una vez al día por 16 días, o crema de fluocitosina diariamente por 14 días; los dos primeros medicamentos pueden ser tóxicos. El ketoconazol se recomienda a 200 mg dos veces al día durante cinco días. También es posible utilizar itraconazol, 400 a 600 mg en dosis única, o 200 mg/día por tres a cinco días, y en presentaciones crónicas, 200 mg/día durante tres días, seguidos por 200 mg cada primer día del ciclo menstrual durante seis meses; otra alternativa es 100 mg/día durante un mes.

A fin de tratar la enfermedad en esta misma localización y entre los medicamentos clásicos, también son útiles el clioquinol (Vioformo®) en crema al 3%, el tolclicato o la pirrolnitrina en crema o solución, en aplicaciones dos veces al día. Tiene actividad específica la nistatina en presentación de ungüento, gotas, gel o suspensión (200 000 U/ml), talco, tabletas orales (500 000 U) o vaginales (100 000 U); se seleccionan según la localización y se aplican o administran 2 a 3 veces al día, durante siete días a varias semanas.

Para el tratamiento de formas orofaríngeas se cuenta con una presentación de miconazol en gel, o pueden usarse tabletas vaginales de nistatina (las cuales se chupan hasta disolver en la boca); también se puede prescribir clotrimazol, 10 mg/día, divididos en cinco tomas, o nistatina cuatro veces al día.

Las infecciones en otras áreas del aparato digestivo también pueden tratarse con nistatina, que no se absorbe por la mucosa gastrointestinal, por lo que el suministro en tabletas sólo se emplea en candidosis en esta localización o en la esterilización intestinal en presentaciones perianales, vulvovaginales, diseminadas o en pacientes con sida. En candidosis esofágica también es útil el fluconazol, 100 a 300 mg/día durante cinco días.

Ante afección de piel, mucosas y uñas o en formas crónicas y profundas (véase más adelante), se recomienda ketoconazol, 200 mg/día por vía oral. Las localizaciones en piel y

mucosas mejoran en días o semanas. Si se usa a largo plazo, es necesario vigilar el funcionamiento hepático.

En casos de onicomycosis, hay preparaciones tópicos o barnices de ciclopiroxolamina y amorolfina; es útil en paroniquia la solución de timol al 4% en cloroformo, o la loción de sulfacetamida, o incluso un corticosteroide local; por vía tópica también es eficaz la terbinafina al 1% en crema, solución o gel. El itraconazol, 100 mg/día por vía oral; se proporciona al menos durante seis meses, o tres meses si se usan 200 mg/día. En otros casos, la dosis y la duración del tratamiento dependen de la localización y la gravedad.

En las formas mucocutáneas crónicas se usan ketoconazol (en las dosis señaladas); itraconazol, 100 a 200 mg/día, o fluconazol 400 mg/día hasta obtener la remisión; si hay recurrencia se aconsejan tratamientos cortos por tres a siete días. Se ha informado resistencia a ketoconazol cuando se usa de manera continua. Una alternativa en neutropénicos con formas mucocutáneas es el fluconazol, 800 mg como dosis de carga, seguidos de 400 mg/día (y más recientemente el voriconazol, 400 mg/día); también en pacientes con sida; no obstante, en aquellos sujetos con candidosis bucofaríngea con tratamientos a largo plazo con fluconazol se ha observado que tras la resolución de la infección inicial, hay recidivas por *C. glabrata*, la cual rápidamente desarrolla resistencia a dicho fármaco. Para formas mucocutáneas crónicas graves se recomienda anfotericina B, 0.5 a 0.7 mg/kg/día o anfotericina liposomal, 3 a 5 mg/kg/día.

En el caso de infección ocular se emplea anfotericina B, 0.7 mg/kg/día combinada con 5-fluorocitosina, 25 mg/kg, cuatro veces al día, o fluconazol, 6 a 12 mg/kg/día. Como alternativas pueden emplearse anfotericina de complejos lipídicos, 3 a 5 mg/kg/día, o voriconazol, 6 mg/kg cada 12 h. En casos muy graves también se recomienda el tratamiento quirúrgico conjunto.

En pacientes con infecciones de las vías urinarias y candiduria es importante eliminar antibacterianos innecesarios o sondas; se pueden usar irrigaciones con anfotericina B y combinar con fluconazol, 200 mg/día, por un tiempo mínimo de dos semanas en caso de cistitis; mientras que para el tratamiento de pielonefritis se recomiendan dosis de 200 a 400 mg/día por el mismo tiempo. En “bolas fúngicas” urinarias se aconseja la remoción quirúrgica lo antes posible, seguida de fluconazol, 200 a 400 mg/día, o anfotericina B desoxicolato, 0.5 a 0.7 mg/kg/día; ambos con o sin 5-fluorocitosina, 25 mg/día divididos en cuatro dosis.

En caso de endocarditis se administra anfotericina B 0.6 a 1 mg/kg/día con o sin 5-fluorocitosina, 25 mg/kg/día en cuatro dosis. Si está disponible, se emplea anfotericina liposomal, 3 a 5 mg/kg/día.

En artritis séptica y osteomielitis se usa fluconazol, 400 mg/día durante 6 a 12 meses, o anfotericina B liposomal, 3 a 5 mg/kg/día por varias semanas.

Para meningitis se administra anfotericina B (liposomal, 3 a 5 mg/kg, o desoxicolato, 0.6 a 1 mg/kg) con 25 mg/kg de 5-fluorocitosina divididos en cuatro dosis al día. Como alternativa puede emplearse alguna equinocandina, como caspofungina, 70 mg el primer día, y posteriormente 50 mg/día; la

duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica, en promedio 14 días. Ante insuficiencia hepática se recomienda disminuir la dosis a 35 mg/día.

La caspofungina tiene buena acción en candidosis invasivas por especies resistentes a fluconazol, como *C. glabrata* y *C. krusei*.

En modalidades profundas y sistémicas o en candidemia, se utiliza anfotericina B, 0.25 a 0.6 mg/kg de peso corporal, sin sobrepasar una dosis total de 1 a 3 g; en formas graves se puede emplear hasta 1 mg/kg/día teniendo en cuenta los riesgos que esto conlleva; también se usa 5-fluorocitosina, 150 mg/kg/día (en general hay resistencia, por lo que se debe combinar con la anterior) (cap. 35). De ser posible, se prefiere usar anfotericina B liposomal o de complejos lipídicos; esta última en dosis de 3 a 4 mg/kg/día ha mostrado eficacia similar a la anfotericina ordinaria, pero las toxicidades renal y hepática son más bajas. De acuerdo con las guías francesas para tratamiento de candidosis sistémica, es el mejor fármaco en neutropénicos, sobre todo en casos resistentes a azoles o en quienes hayan recibido previamente tratamientos empíricos con fluconazol, siempre y cuando no haya deterioro de la función renal; el fluconazol sólo se reserva para quienes presentan candidemia con recuentos normales de neutrófilos, sujetos no tratados previamente con derivados azólicos, o aquellos con especies susceptibles.

De acuerdo con las guías terapéuticas, se han propuesto a la caspofungina, micafungina y anidulafungina como los mejores tratamientos en candidosis invasiva por especies resistentes a azoles en pacientes neutropénicos o no, especialmente en presencia de *C. glabrata*; el fluconazol se reserva para *C. parapsilosis*, con una dosis inicial de 800 mg el primer día, seguidos de 400 mg/día, y el voriconazol, para *C. krusei*. Cuando estos compuestos no se toleran o están contraindicados puede administrarse anfotericina B.

En niños menores de un año de edad o recién nacidos de bajo peso que presentan candidosis, se recomienda el tratamiento con anfotericina B, 1 mg/kg/día, aunque una alternativa razonable es el fluconazol, 2 a 12 mg/kg/día, hasta 50 mg, por un mínimo de tres semanas; de preferencia se vigilan las concentraciones plasmáticas.

En neutropénicos, además de utilizar alguna de las equinocandinas, se aconseja combinar con voriconazol; éste se puede continuar como terapia de mantenimiento una vez que el estado clínico mejora y los cultivos se hacen negativos. En infecciones sistémicas por *C. parapsilosis* en pacientes neutropénicos, la primera opción será la anfotericina B liposomal, 3 a 5 mg/kg/día, mientras que en candidemia por *C. krusei* los mejores fármacos pueden ser equinocandinas, voriconazol o anfotericina B.

En los pacientes con sida, las dosis de ketoconazol e itraconazol deben duplicarse, pues la aclorhidria afecta la absorción; en estos enfermos se recomienda suspender el tratamiento ante la remisión del cuadro, y reiniciarlo ante las recurrencias; el ketoconazol se utiliza en dosis de 400 mg/día, y el itraconazol, de 200 mg/día, que también se puede proporcionar en una solución en ciclodextrinas, que se absorbe mejor (2.5 mg/kg/día), pero ya no está disponible con facilidad.

## Otras alternativas

Como tratamientos más novedosos se han utilizado factor de transferencia, transferencia de leucocitos e implantes de timo fetal; en candidosis mucocutánea crónica se ha llegado a dar cimetidina, 300 mg cuatro veces al día, y la anfotericina B en liposomas (cap. 35).

Se han creado tres nuevos triazoles con actividad antimicótica de amplio espectro: voriconazol, ravuconazol y posaconazol. El voriconazol tiene gran biodisponibilidad y está indicado en pacientes inmunodeficientes con infecciones micóticas invasivas; el ravuconazol es eficaz en candidosis, en sujetos inmunodeficientes y en inmunocompetentes con onicomosis, y el posaconazol está indicado en infecciones micóticas invasivas, incluida la candidosis bucofaringea.

Se están desarrollando vacunas contra hongos causantes de infecciones sistémicas, entre ellos *Candida*; están elaboradas a partir de fracciones ribosomales o extractos con células vivas atenuadas; su finalidad es estimular la inmunidad mediada por anticuerpos, y la inmunidad celular, respectivamente. Asimismo se han sintetizado preparados de anticuerpos contra:  $\beta$  1-3 glucanos, péptido HSP-90, manoproteínas, mananos y dominios Sap2 y MP65, con actividad inhibitoria del crecimiento de estas levaduras, fungicida, opsonizadora, y neutralizante de la adhesión y de acciones enzimáticas. Es muy probable que en un futuro cercano estas modalidades innovadoras queden disponibles como parte del arsenal terapéutico, aunadas a los antifúngicos existentes, especialmente en sujetos con alteraciones inmunitarias.

### Infecciones por *Rhodotorula*

Se originan por el género *Rhodotorula*, que agrupa ocho especies, en particular *R. rubra*, hongo que se aísla de alimentos, soluciones en hospitales, esputo e incluso piel y anexos; puede causar enfermedad de pulmones, riñones, endocardio, sistema nervioso central, o fungemia. En el medio hospitalario se han aislado de hemocultivos en pacientes con leucemia o con infección por VIH. Se observa mejor con blanco de calcoflúor bajo fluorescencia. El hongo es una levadura mucoide con pigmento carotenoides que le confiere color rojo-anaranjado (figuras 20-18, y 31-1). Al microscopio se observan levaduras ovoides o esféricas. Utilizan diferentes azúcares, pero no los fermentan. Otras especies son *R. glutinis*, *R. graminis* y *R. araucariae*.

## Pronóstico

Depende de la presentación clínica, de la gravedad de la misma, y de los factores predisponentes. En recién nacidos es benigna; muchas veces cura sola. La forma sistémica es mortal en 56%. En un futuro cercano se deberán practicar más pruebas de sensibilidad a los antifúngicos dada la resistencia

a anfotericina B y azoles. Los principales factores de mal pronóstico en candidosis sistémica en UCI son neutropenia, inmunodepresión, ventilación mecánica y diabetes tipo 1; por otra parte, la extracción de los catéteres venosos centrales sólo tiene repercusiones beneficiosas importantes en el contexto de infecciones sistémicas debidas a ellos, y cuando esto se realiza dentro de las primeras 24 h después de reconocida la asociación.

## Prevención

Control de diabetes o enfermedad de base, curación de la pareja en modalidades genitales de ambos, eliminación de

catéteres; en inmunodeficientes tiene importancia reducir la colonización del tubo digestivo para disminuir el riesgo de infección, con nistatina o triazólicos, o con azoles sistémicos. El fluconazol es eficaz y se tolera bien en la profilaxis de infecciones localizadas y sistémicas, incluso en niños, ancianos e individuos con alteraciones inmunitarias, especialmente en leucémicos, receptores de trasplante de médula ósea, y en recién nacidos en unidades de cuidado intensivo. El segundo fármaco más adecuado es el itraconazol, sobre todo en solución oral.

## Bibliografía

- ♦ Arenas R. *Onicomicosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos*. Gac Méd Méx 1990;126(2):84-91.
- ♦ Aristimuño M, Arenas R. *Candidosis. Experiencia en un servicio de dermatología*. Dermatol Rev Mex 1998;42(5):190-194.
- ♦ Armstrong C. *Practice Guidelines-IDS Updates Guideline on treatment of candidiasis*. Am Pham Phy 2009;80(5):525-530.
- ♦ Axelson GK, Giorgadze T, Younberg GA. *Evaluation of the use of Congo red staining in the differential diagnosis of Candida vs various other yeast-form fungal organisms*. J Cutan Pathol 2008;35:27-30.
- ♦ Bonifaz A. *Micología médica básica*, 3a ed. México. McGraw-Hill 2010:279-302.
- ♦ Calderone RA, Fonzi WA. *Virulence factor of Candida albicans*. Trends Microbiol 2001;9(7):327-335.
- ♦ Carrara M, Bazotte R, Donatti L, Svidzinski T, Consolaro M, Patussi E, Batista M. *Effect of experimental diabetes on the development and maintenance of vulvovaginal candidiasis in female rats*. Am J Obstet Gynecol 2009;200:659e1-659e4.
- ♦ Cassone A. *Fungal vaccines: real progress for real challenges*. Lancet Infect Dis 2008;8:114-124.
- ♦ Contreras C, Gutiérrez P. *Levaduras de Rhodotorula aisladas en muestras clínicas*. Dermatol Rev Mex 2000;44(2):55-59.
- ♦ Dodgson A, Pujol C, Pfaller M. *Evidence for recombination in Candida glabrata*. Fung Gen Biol 2005;42:233-243.
- ♦ Dupont B. *Clinical efficacy of amphotericin B colloidal dispersion against infections caused by Candida spp*. Chemotherapy 1999;45(Suppl 1):27-33.
- ♦ Editorial. *Changing epidemiology of invasive candidiasis in intensive care units-Much ado about nothing?* Crit Care Med 2008;36(7):2188-2189.
- ♦ Eggmann P, Garbino J, Pittet D. *Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients*. Lancet Infect Dis 2003;3(11):685-702.
- ♦ Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS et al. *Human Dectin-1 Deficiency and Mucocutaneous Fungal Infections*. N Engl J Med 2009;361:1760-67.
- ♦ Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M et al. *A Homozygous CARD9 Mutation in a Family with Susceptibility to Fungal Infections*. N Engl J Med 2009;361:1727-35.
- ♦ Gubbins PO, McConnell SA, Penzak SR. *Current management of funguria*. Am J Health Syst Pharm 1999;56(19):1929-1935.
- ♦ Gupta A, Tomas E. *New antifungal agents*. Dermatol Clin 2003;21(3):565-576.
- ♦ Hay RJ. *The management of superficial candidiasis*. J Am Acad Dermatol 1999;40(6 Pt 2):S35-S42.
- ♦ Jones JM. *Laboratory diagnosis of invasive candidiasis*. Clin Microbiol Rev 1990;3:379-388.
- ♦ Larriba-Calle G, García-Prieto F, Andaluz E, Bellido A, Ciudad T, Gómez-Raja J, Cueva R, Espinoza-Taxis A. *Variabilidad genética y adaptación de Candida albicans*. En: Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F (eds.). *Actualidades en micología médica 5a ed*. México. Editorial de la Facultad de Medicina UNAM 2010:249-257.
- ♦ Leroy O, Gangneux JP, Montravess P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim J, Regnier B, Lortholary O (all from the AmarCand Study Group). *Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006)*. Crit Care Med 2009;37(5):1612-1618.
- ♦ Lodder J. *The Yeasts. A taxonomic study*. Amsterdam. North Holland Pub 1970.
- ♦ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica, procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*, 2a ed. México. Trillas 2006:99-107.
- ♦ Mahieu L, Gasse N, Wildemeersch D, Jansens H, Even M. *Number of sites of perinatal Candida colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient*. Pediatr Crit Care Med 2010;11(2):240-245.
- ♦ Mariat F, Drouhet E. *Las levaduras de importancia médica y veterinaria*. Dermatol Rev Mex 1996;40:31-42.
- ♦ Martin MV. *The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of Candida albicans infections: A review*. J Antimicrob Chemother 1999;44(4):429-437.
- ♦ Moalic V, Moalic E, Bellein V et al. *Premiere identification de Candida dubliniensis au Centre Hospitalier Universitaire de Brest (France). Résultat d'une étude prospective de six mois*. J Mycol Med 2001;11:32-37.

- ◆ Netea MG, Gow NA, Munro CA. *Immune sensing of Candida albicans requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors*. J Clin Invest 2006;16(6):1642-1650.
- ◆ Odds FC. *Candida and candidosis*. 2nd ed. London. Bailliere-Tindal 1988.
- ◆ Ortega-Hernández E, Capó de Paz V, Pérez ML. *Micosis oportunistas invasivas en el SIDA. Un estudio de 211 autopsias*. Rev Iberoam Micol 1998;15:33-35.
- ◆ Owen MK, Clenney TL. *Management of vaginitis*. Am Fam Phys 2004;70(11):2125-2132.
- ◆ Posteraro B, Tumbarello M, La Sorda M. *Azole resistance of Candida glabrata in a case of recurrent fungemia*. J Clin Microbiol 2006;44(8):3046-3047.
- ◆ Rao S, Ali U. *Systemic fungal infections in neonates*. J Postgrad Med 2005;1:S27-S29.
- ◆ Sagie A, Nyirjesy P, Tarangelo N, Bongiovanni AM, Bayer C, Linhares I, Giraldo P, Ledger W, Witkin S. *Hyaluronan in vaginal secretions: association with recurrent vulvovaginal candidiasis*. Am J Obstet Gynecol 2009;201:206e1-206e5.
- ◆ Saijo S, Ikeda S, Yamabe K et al. *Dectin-2 recognition of alpha-mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against Candida albicans*. Immunity 2010;32(5):681-91.
- ◆ Schwarze R, Penk A, Pittrow L. *Administration of fluconazole in children below 1 year of age*. Mycoses 1999;42(1-2):3-16.
- ◆ Segretain G, Drouhet E, Mariat F. *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale*. Paris. Maloine 1979:68-81.
- ◆ Senn L, Robinson JO, Schmidt S. *1-3 Beta D-Glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia*. Clin Infect Dis 2008;46(6):878-885.
- ◆ Smith PB, Steinbach WJ, Benjamin DK. *Neonatal candidiasis*. Inf Dis Clin North Am 2005;19(3):603-615.
- ◆ Sobel JD. *Vulvovaginitis due to Candida glabrata*. An emerging problem. Mycoses 1998;41(Suppl 2):18-22.
- ◆ Société Française d' Anesthésie et de réanimation, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Française d' Hématologie, Société Française de Mycologie Médicale, Société Française de Greffe de Moelle: *Management of invasive candidiasis and aspergillosis in adults*. Rev Pneumol Clin 2004;60:289-293.
- ◆ Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA et al. *Candida dubliniensis sp. nov. phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals*. Microbiology 1995;141:1507-1521.
- ◆ Tiffany KE, Smith PB, Benjamin DK. *Neonatal candidiasis: Prophylaxis and treatment*. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(10):1647-1655.
- ◆ Vázquez J, Sobel J. *Mucosal candidiasis*. Infect Dis Clin North Am 2002;16(4):793-820.
- ◆ Villanueva-Reyes J, Arenas R. *Candidiasis. Una revisión*. Rev Mex Micol 2007;25:91-104.
- ◆ Wengenack N, Binnicker M. *Fungal Molecular Diagnostics*. Clin Chest Med 2009;30:391-408.

En 1894, F. Sanfelice, fundador del *Istituto di Igiene de la Università di Cagliari* en Italia, informó la presencia de una levadura encapsulada en el jugo fermentado de duraznos (melocotones); al año siguiente produjo en conejillos de Indias (cobayos, cuyos) de experimentación la enfermedad cerebral que origina ese hongo, y lo llamó *Saccharomyces neoformans*. En Alemania, en 1894, Otto Emil Franz Ulrich Busse y, en 1895, Abraham Buschke, de manera independiente describieron el primer caso en seres humanos con lesiones cutáneas y óseas; el primero observó la levadura en una muestra de tejido tomada de una lesión seudosarcomatosa en la tibia de una mujer, y la llamó *Saccharomyces*. En 1896, Ferdinand Curtis, en Francia, comunicó un caso similar al aislar el microorganismo tras drenar un absceso inguinal en un paciente originario de Lille, y logró producir lesiones tumorales en pulmones, bazo y riñones de animales de experimentación; denominó al agente patógeno *Saccharomyces subcutaneous tumefaciens*. En 1901, Jean Paul Vuillemin clasificó la levadura aislada en estos pacientes en el género *Cryptococcus* al no encontrar en este hongo las ascosporas características del género *Saccharomyces*, además de que no observó fermentación de carbohidratos; llamó *Cryptococcus hominis* al hongo aislado por Busse, mientras que denominó *Cryptococcus neoformans* al hongo descubierto por Sanfelice.

Aunque se ha sugerido que Zenker estudió el primer caso de meningitis por *Cryptococcus* en 1861, no se obtuvo cultivo, por lo que este hecho se atribuye a David Paul von Hansemann, quien en 1905 observó a un paciente que murió por meningitis y, en 1914, Verse reconoció la enfermedad *in vivo* en una mujer con leptomeningitis. En 1916, J. L. Stoddard y E. C. Cutler consideraron que la cápsula del *Cryptococcus* era una cavidad lítica provocada por digestión y llamaron al hongo *Torula histolytica*. Estos nombres crearon confusión, hasta que en 1950, Rhoda Benham, tras prolongados estudios con más de 40 cepas que incluían las originales de Sanfelice, Busse y Curtis, concluyó que sólo hay una especie patógena de *Cryptococcus* y propuso conservar el nombre propuesto por Vuillemin; 15 años antes, diferenció la blastomycosis europea (criptococosis) de la americana. En 1950, E. E. Evans y colaboradores, en la University of Los Angeles, Los Ángeles, CA, prosiguiendo con los estudios de Benham, encontraron diferencias serológicas en los aislados e identificaron tres serotipos: A, B, y C. En 1951, Chester Wilson Emmons aisló *C. neoformans* del suelo y posteriormente de nidos y excretas de palomas, y de otras fuentes. En 1955, R. D. Baker y R. K. Haugen demostraron la presencia de la cápsula y, en 1962, F. Staib descubrió que *C. neoformans*

producía colonias con pigmento café (marrón) en un medio que contenía *Guizotia abyssinica*, y en 1970, J. Lodder y N. J. W. Kreger-van Rij establecieron la prioridad del término *C. neoformans* y en ese mismo año, Gatti aisló en el líquido cefalorraquídeo de un niño de Zaire con meningoencefalitis una variedad de *Cryptococcus* a la que Roger Vanbreuseghem denominó *C. neoformans* var. *gattii*. En 1976, Kwon-Chung caracterizó la forma teleomorfa y la llamó *Filobasidiella neoformans*. En 1999, Sarah P. Franzot, Ira F. Salkin y Arturo Casadevall propusieron considerar a *C. neoformans* var. *grubii* una variante genotípica, lo cual apoyó la variedad fenotípica previamente propuesta. En el año 2003 se terminó de secuenciar su genoma.

En 1955, Antonio González Ochoa hizo mención del primer caso en México; en 1959, Amado González Mendoza, Fuentes y Ruy Pérez Tamayo estudiaron una forma generalizada; en 1961, Dominique Vérut, Josefa Novales y Pedro Lavalley, una modalidad cutaneomucosa, y en 1997, Rubén López-Martínez y G. Barriga-Angulo informaron el primer caso de infección por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* en un paciente con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

## Sinonimia

Enfermedad de Busse-Buschke, blastomycosis europea, torulopsis, enfermedad señal, despertar del gigante en enfermedades micóticas.

## Definición

Micosis oportunista causada por una levadura capsulada: *Cryptococcus* spp *complex* de origen exógeno (*C. neoformans* y *C. gattii*); se adquiere por vía respiratoria, y es pulmonar en 90%; puede afectar cualquier víscera, músculo, hueso, piel y mucosas, pero tiene afinidad particular por el sistema nervioso central (SNC). La evolución es aguda, subaguda o crónica. La diseminación ocurre en pacientes debilitados o con inmunodeficiencia.

## Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita. Hasta 1955 se habían descrito 300 casos en la literatura médica mundial. En Estados Unidos en el decenio de 1990-1999 se calculaban 200 a 400 casos de la forma cerebromeningea, y sólo en Nueva York, 15 000 infecciones subclínicas al año. Se presentaba en 6 a 13 y hasta 50%

de los pacientes con sida; era la cuarta infección más importante en infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); después de la terapia antirretroviral muy activa (HAART, del inglés *Highly Active AntiRetroviral Treatment*) ha disminuido a cifras de 0.2 a 0.9 casos por 100 000 habitantes. En África, junto con la tuberculosis, es la infección oportunista más importante, pero muchos casos se han informado mediante los registros nacionales en Francia y Atlanta.

No tiene predilección por sexo o hay ligero predominio en varones. Es más frecuente en personas de 30 a 60 años de edad, y rara en niños. Afecta más a individuos debilitados por enfermedad de Hodgkin, leucemia, diabetes, sarcoidosis, colagenopatías, así como a sujetos en tratamiento con antibióticos, glucocorticoides o inmunosupresores, o bien trasplante de órgano, y fundamentalmente en pacientes con SIDA. La mortalidad es de 15 a 30%. Es más frecuente en personas expuestas a excremento de palomas o a aire acondicionado contaminado con éste, por lo que puede adquirirse en el lugar de trabajo. En pacientes con SIDA, 80% de los casos se debe a *C. neoformans* var. *neoformans* (D) o *grubii* (A); en Estados Unidos y el Reino Unido se produce sobre todo por el serotipo A (83% en comparación con 12.5%), pero en el resto de Europa el serotipo observado es D; este último parece tener predilección por la piel y por pacientes de mayor edad; esta preferencia geográfica y dermatotropismo parecen relacionados con la sensibilidad térmica, ya que el serotipo D es más susceptible al calor. En África, antes de la epidemia de sida, 90% de las infecciones era por la variedad *gattii*; ahora, con el sida, la causa es la variedad *neoformans*. Esto quizá se deba a que la enfermedad es urbana y los pacientes no están expuestos a la fuente del ambiente o porque esta variedad es más virulenta en personas con infección por VIH. Se observan casos por *C. neoformans*, *C. gattii* y *C. neoformans* var. *grubii*, incluso en México.

## Etiopatogenia

Se propone denominar al agente causal *Cryptococcus species complex*; es una levadura capsulada, no micelial, de 20 a 30 micrómetros de diámetro, *C. neoformans* (Sanfelice; Vuillemin, 1901), cuyo estado perfecto o teleomorfo es el Basidiomycete, *Filobasidiella neoformans*. Por estudios moleculares se consideran especies distintas y no variedades *C. neoformans* y *C. gattii* (Kwon-Chung, 1976), e igualmente separados sus respectivos estados teleomorfos: *F. neoformans* var. *neoformans* y var. *bacillispora* (Kwon-Chung, 1975 y 1976).

En seres humanos se han informado cinco serotipos y tres variedades distintas desde el punto de vista biológico: *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipos D y AD) y var. *grubii* (A), y *C. gattii* (serotipos B y C). Los serotipos se basan en epítopes y reacciones de aglutinación capsular. Casi todos los microorganismos aislados de nichos aviarios e infecciones humanas son tipo A o D, que se han informado en todo el mundo y su nicho ecológico se encuentra en el guano de palomas, pollos, canarios, loros y otras aves, o en madera en descomposición; *C. gattii* tiene distribución geográfica res-

tringida, prevalece en regiones tropicales y subtropicales, y se ha aislado particularmente en Australia; Papúa, Nueva Guinea; California, y más recientemente en la isla de Vancouver (esta es la localización más al norte en el mundo); se relaciona con la presencia de eucaliptos (*Eucalyptus camaldulensis*) y árboles gomíferos de color rojo (*E. tereticornis*, *E. gomphocephala*). La diseminación en el mundo puede relacionarse con la exportación de los árboles.

Se ha postulado que en *Cryptococcus gattii* las teleosporas o micelio dicariótico “hibernan” en los anteridios de retoños de los árboles *Eucalyptus camaldulensis* y *E. tereticornis*. Con el florecimiento de la planta, las estructuras maduran para generar basidiosporas, las cuales se liberan hacia el ambiente.

Hay 37 especies del género, pero otras especies casi nunca producen enfermedad en seres humanos, como *C. laurentii* y *C. albidus*; se caracterizan porque no son fermentativas, asimilan inositol y por lo general producen ureasa. La cápsula está constituida por polisacáridos, como los glucuronoxilmananos (xilosa, manosa y ácido glucurónico) los cuales determinan su virulencia por evasión de la fagocitosis y por cambios fenotípicos, así como por la producción de melanina y el crecimiento a 37 °C; también disminuyen el complemento y la respuesta de anticuerpos, alteran la producción de citocinas, interfieren con la presentación de antígenos, y tienen toxicidad local. La generación de melanina depende de la enzima fenoloxidasas que convierte compuestos fenólicos en melanina. Esta enzima puede utilizar otros sustratos fenólicos, como catecolaminas, dopamina y adrenalina; esta capacidad quizá proteja la levadura en el SNC y explique su virulencia o neurotropismo. Estos microorganismos también evaden la respuesta inmunitaria por medio de la síntesis de superóxido dismutasa, tiorredoxina reductasa y manitol, que neutralizan las moléculas efectoras de la inmunidad innata. Otros factores de virulencia son la fosfolipasa, la cual desestabiliza las membranas celulares de las células inflamatorias, la ureasa (que altera el pH), y proteasas.

Los mutantes hipocapsulados o acapsulados son menos virulentos, así como los que carecen de actividad de fenoloxidasas. Ya se han donado los genes que codifican la producción de cápsula y las enzimas. Los mutantes que no crecen a 37 °C son avirulentos; de hecho, *C. gattii* es más sensible a altas temperaturas que la variedad *neoformans*.

El hongo se encuentra como saprofito en frutas o sus jugos, leche de varios animales, productos de madera, suelo, pasto, establos y, sobre todo, en el excremento de algunas aves, como las palomas (*Columba livia*); en estas últimas, pasa por el tubo digestivo pero no causa enfermedad, quizá por su temperatura corporal de 42 °C. Tras la exposición, el hongo penetra por inhalación de las basidiosporas (las cuales miden en promedio 2 micrómetros), y en 90% de los afectados se limita a pulmones; produce infección subclínica que cura sola; pocas veces entra por ingestión; la inoculación cutánea es poco frecuente y controvertida, y se ha señalado como accidente de laboratorio.

No se conocen bien las características fisiopatológicas; el hongo penetra por inhalación a través de los alvéolos, y



**Figura 21-1.** Criptococosis, lesiones necróticas en cara.

por eso se ha creído que las formas infectantes son basidiosporas. La respuesta inmunitaria es iniciada por los macrófagos y los linfocitos CD4+ y CD8+. La presencia de linfocitos CD4+ es crucial para el éxito de la defensa en personas inmunocompetentes, pero los linfocitos CD8+ pueden participar en la activación de citocinas con efecto anticriptocócico.

En 10% de los afectados ocurre diseminación hematogena, principalmente en sujetos debilitados, en particular con sida por la falta de inmunidad celular eficaz (linfocitos CD4 <100). Puede afectar cualquier órgano, preferentemente el cerebro y las meninges; se cree que esta afinidad se debe a la baja respuesta fagocítica y presencia de factores nutricionales en esos órganos o a la ausencia de factores inhibitorios séricos. En las últimas etapas de fungemia, puede haber criptocomas en los pulmones y el cerebro. Las lesiones en la piel tal vez precedan hasta por dos a ocho meses a las manifestaciones sistémicas.

En inmunodeficientes, los principales factores de mortalidad son síncope, enfermedades respiratorias previas o concomitantes (neumonía) y admisiones en unidades de cuidado intensivo.

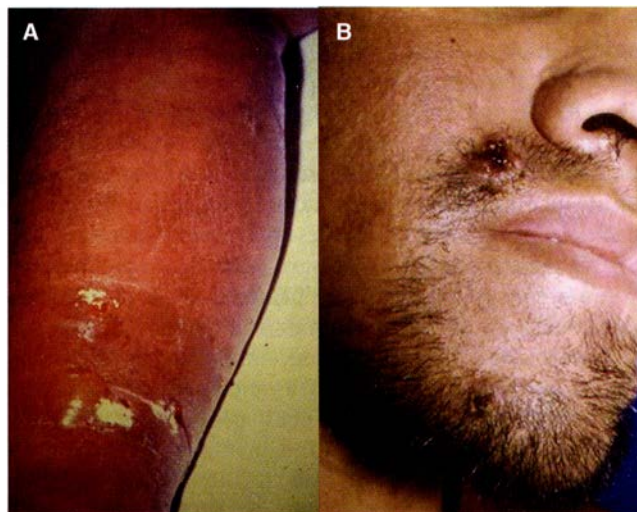
Los criadores de palomas tienen infección demostrada por las concentraciones altas de anticuerpos, mas no por enfermedad. Se ha descrito esta micosis en koalas y se ha postulado que también en sus excretas se puede encontrar a este hongo, tal como ocurre con las palomas.

## Clasificación

Pulmonar, meningocerebral, cutánea y mucocutánea, ósea y visceral.

## Cuadro clínico

La afección pulmonar por lo general es asintomática; hay manifestaciones clínicas en 35 a 77%, a veces hay tos seca; en ocasiones hay expectoración, hemoptisis, dolor torácico y



**Figura 21-2.** A) Paniculitis por *Cryptococcus*. B) SIDA, pápulas, aspecto de molusco contagioso.

fiebre. En casos graves se produce síndrome de dificultad respiratoria.

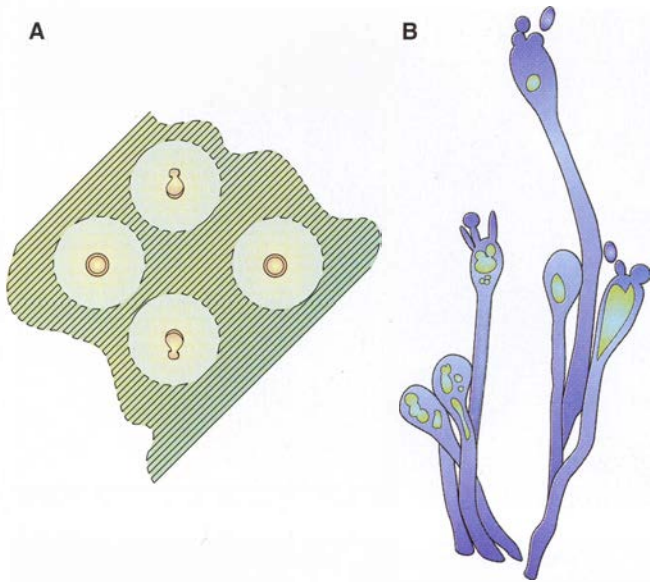
Se disemina hacia cualquier órgano, en especial el SNC (60% en pacientes con SIDA), hígado, riñón, próstata, huesos o articulaciones y ojos. El SNC es el primer sitio al cual hay diseminación tras la infección pulmonar; se manifiesta por cefalea frontotemporal y retroocular (75%), náuseas y vómitos (10%), confusión mental, psicosis, visión borrosa, fotofobia y nistagmo; después hay rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski (50%).

Las lesiones cutáneas se presentan en 10 a 15% de los enfermos; son únicas o múltiples; se encuentran en cualquier ubicación, pero predominan en la cara, el cuello y el tórax (figura 21-1). El aspecto morfológico es muy variado; hay pápulas; papulopústulas acneiformes, furunculoides o moluscoides; nódulos; placas verrugosas, de celulitis o de hipodermatitis (paniculitis), incluso con vesículas, lesiones purpúricas o úlceras con bordes violáceos y dolorosos a la palpación, que pueden llegar a tejido celular subcutáneo y están cubiertas de costras o escaras; cicatrizan de manera espontánea o persisten con tendencia a fistulizar (figura 21-2).

Por lo general hay fiebre (65%) y poco ataque al estado general; la evolución es crónica, lenta, con remisiones parciales; a veces cura sola.

En pacientes con sida, las manifestaciones pulmonares son raras (2%); sobreviene meningoencefalitis en 60%, y es de evolución muy rápida; en dos semanas la mortalidad es muy alta (15 a 30%). La afección cutánea se presenta en 10 a 20%; incluso se ha dicho que la criptococosis cutánea es centinela de las manifestaciones meníngeas, diseminadas y sistémicas, sobre todo en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ menores de 100. Puede haber infecciones concomitantes por *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Histoplasma capsulatum*. La afección ocular puede ser consecutiva a otras localizaciones, y relacionarse con trasplante de córnea o queratoplastia.





**Figura 21-3.** **A)** *Cryptococcus neoformans*, representación esquemática del examen con tinta china. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. *Diagnostique de Laboratoire en Mycologie Médicale*. Paris. Maloine, 1979.) **B)** Representación esquemática de *Filobasidiella neoformans*.

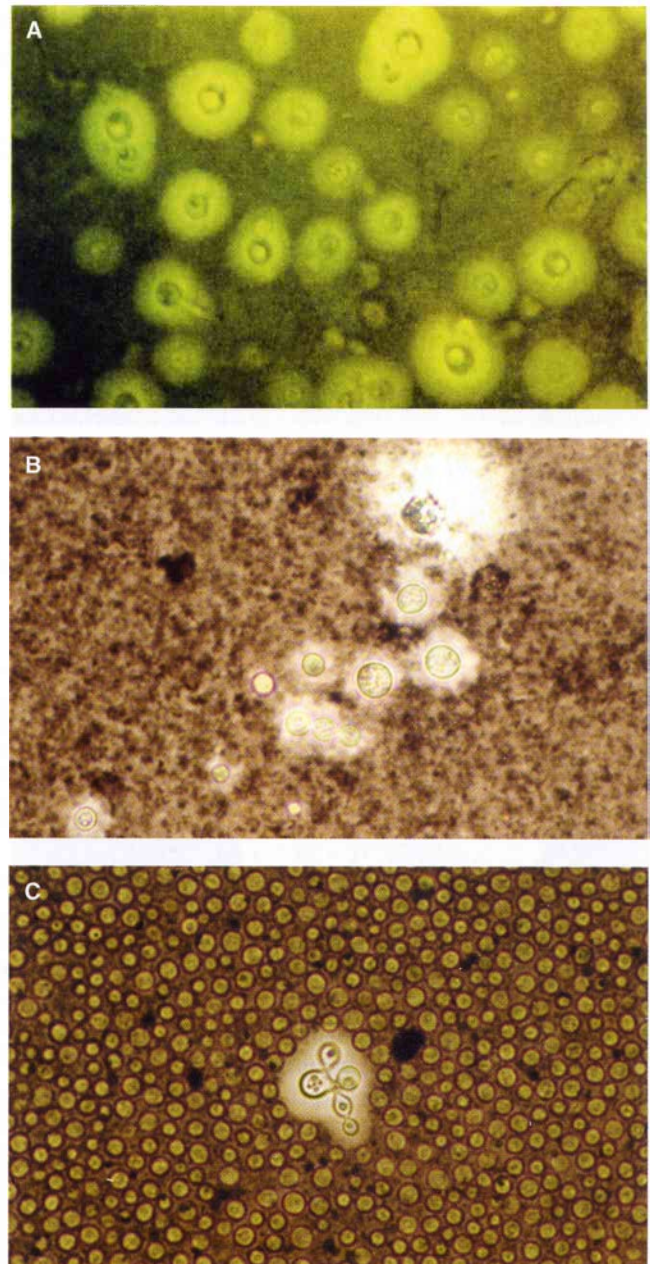
## Estudio micológico

Para el examen directo se obtiene exudado, esputo o tejido cerebral (con KOH se hacen menos densos); si se trata de líquido cefalorraquídeo (LCR) u orina, deben centrifugarse previamente; se realiza con tinta china sola o diluida en agua (1:5), y el criptococo se demuestra fácilmente como levaduras de 4 a 8 micrómetros de diámetro, rodeadas por una cápsula mucoide de 1 a 10 micrómetros de espesor, que no se colorea con la tinta y semeja un espacio claro; ocasionalmente hay seudofilamentos (figuras 20-18, 21-3 y 21-4).

También son útiles el citodiagnóstico de Tzanck, y el examen directo con hidróxido de potasio que ayuda a destruir otros microorganismos, células y artefactos que pueden confundirse con la levadura. Los frotis son menos eficaces, pueden teñirse con PAS o técnica de Papanicolaou, se observan las levaduras rodeadas de una cápsula que capta poco el colorante.

Los cultivos deben llevarse a cabo en medio de Sabouraud u otros medios de cultivo sin cicloheximida (Actidione) que inhibe su crecimiento; el desarrollo es óptimo entre los 32 y 37 °C, y se inhibe a 40 °C. Para evitar contaminación se usan medios con antibióticos antibacterianos. En general, el hemocultivo resulta positivo, así como el cultivo de orina y de secreción prostática obtenida por masaje.

En primocultivos, las colonias se desarrollan en 48 h, las cuales son blancas, amarillentas o café (marrón) muy claro, lisas y brillantes; en cinco a ocho días adoptan una apariencia mucosa, se oscurecen y recuerdan el aspecto de la leche condensada (figura 21-5B). Al examen microscópico de la colonia con tinta china se observan levaduras redondas de 7

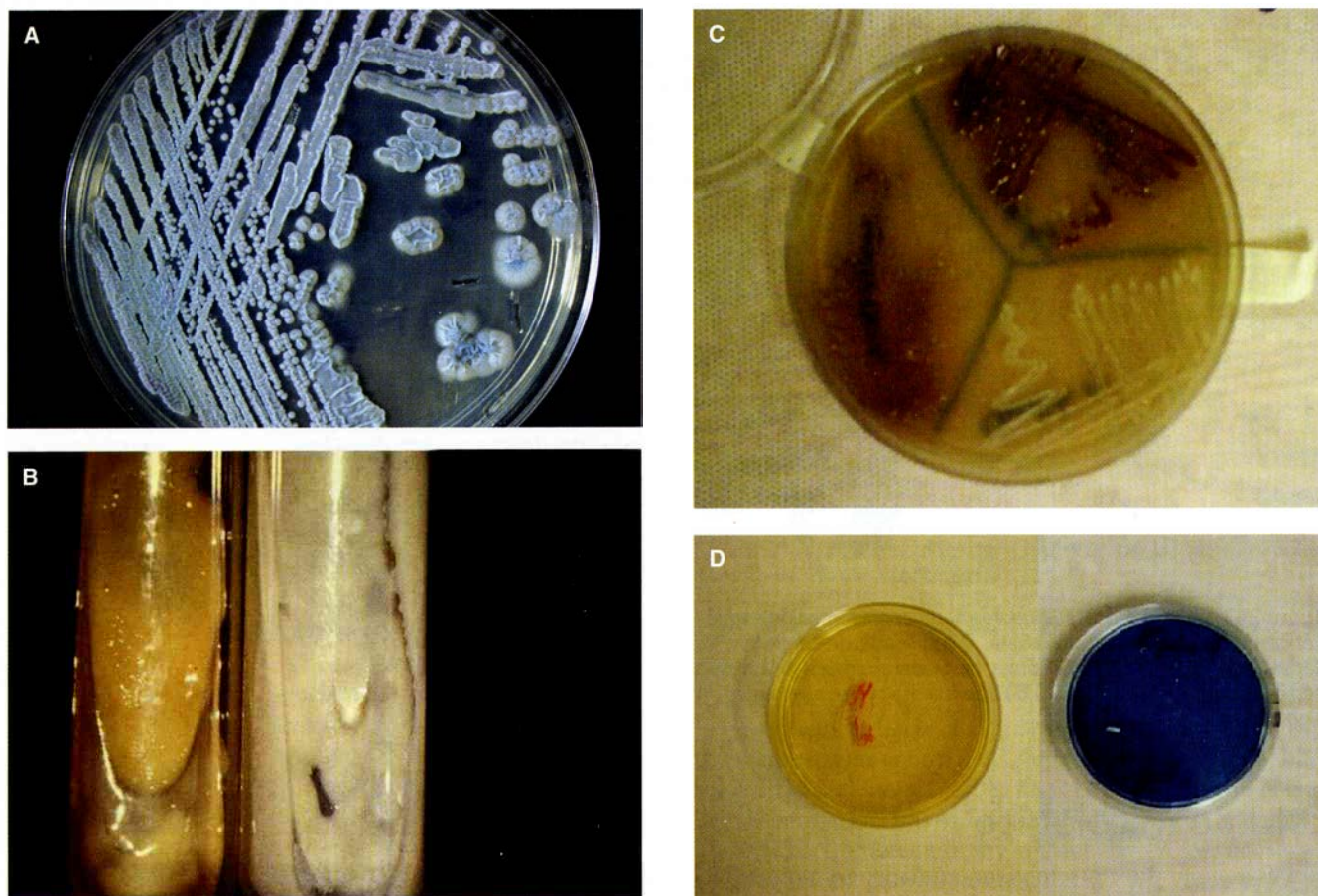


**Figura 21-4.** *Cryptococcus* sp, examen con tinta china (A, B y C).

a 15 micrómetros de diámetro con su cápsula; algunas generan blastosporas en uno o dos puntos de su circunferencia, rodeadas de una cápsula. La presencia de seudomicelios es muy rara. Si la cepa genera cápsulas pequeñas, se estimula su producción mediante siembra en agar chocolate e incubación a 37 °C en atmósfera de CO<sub>2</sub>.

En caso de sembrar muestras muy contaminadas, como esputo, exudados o excremento, se recomienda emplear el agar niger (*Guizotia abyssinica*) (figura 21-5C).

*Cryptococcus* no fermenta los azúcares, lo cual se comprueba fácilmente al efectuar la prueba en glucosa. Se prepara una batería de tubos con soluciones de distintos azúcares:



**Figura 21-5.** Colonia de *Cryptococcus neoformans*. **A)** Cultivo joven. **B)** Cultivo viejo. **C)** Cultivo en medio de Staib, colonia blanca (*Candida*) y colonia marrón (*Cryptococcus*). **D)** Viraje a azul cobalto en agar canavanina-glicina-azul de bromotimol sódico si hay *C. gattii*.

glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, rafinosa, celobiosa, trehalosa, sacarosa y xilosa. Se incuban a temperatura ambiente durante cinco a siete días; la prueba resulta positiva si se observa turbidez; asimila dextrosa, galactosa, maltosa y sacarosa. En agar de harina de maíz (*corn meal*) pierde los micelios. Es ureasa-positivo, es decir, hidroliza la urea y alcaliniza el pH; para esta prueba se puede utilizar el medio urea-indol (Christensen) que se emplea para enterobacterias (a 37 °C el rojo fenol, de color amarillo, cambia a rojo-violáceo en 3 a 6 h por formación de carbonato de amonio) (figura 21-6).

*C. neoformans* es el único del género que utiliza la enzima fenoloxidasa; es posible efectuar esta prueba al hacer el cultivo en un medio con semillas pulverizadas de *Guizotia abyssinica* (medio de Staib o agar de semillas de *niger* o agar ácido caféico), donde adopta un color ocre (fenoloxidasa-positivo). También se puede sembrar en un medio preparado con semillas de girasol (*Helianthus annuus*) o en agar canavanina-glicina-azul de bromotimol sódico (CGB), y si la prueba resulta positiva, ocurre un cambio de color del medio del amarillo oro al azul cobalto (figura 21-5D).

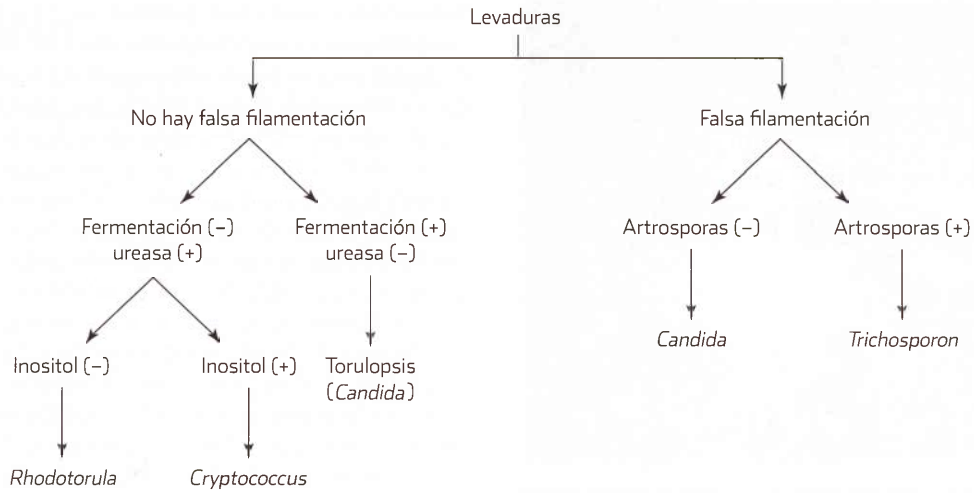
*C. neoformans* se diferencia de otras levaduras no patógenas del género *Cryptococcus* porque utiliza galactosa, pero no lactosa ni nitrato de potasio; crece a 37 °C pero muere a 40 a 42 °C y es patógeno experimental (figura 21-7).

Para la enfermedad experimental, se prepara solución salina con 106 microorganismos por mililitro y se inoculan seis ratones blancos por vía intravenosa (0.2 ml), intraperitoneal (0.5 ml) o de preferencia intracerebral (0.02 a 0.04 ml). Causa enfermedad generalizada mortal en 8 a 30 días. Cada dos a cuatro semanas se sacrifica un animal, se practica autopsia, y se observa el parásito en el cerebro y las vísceras.

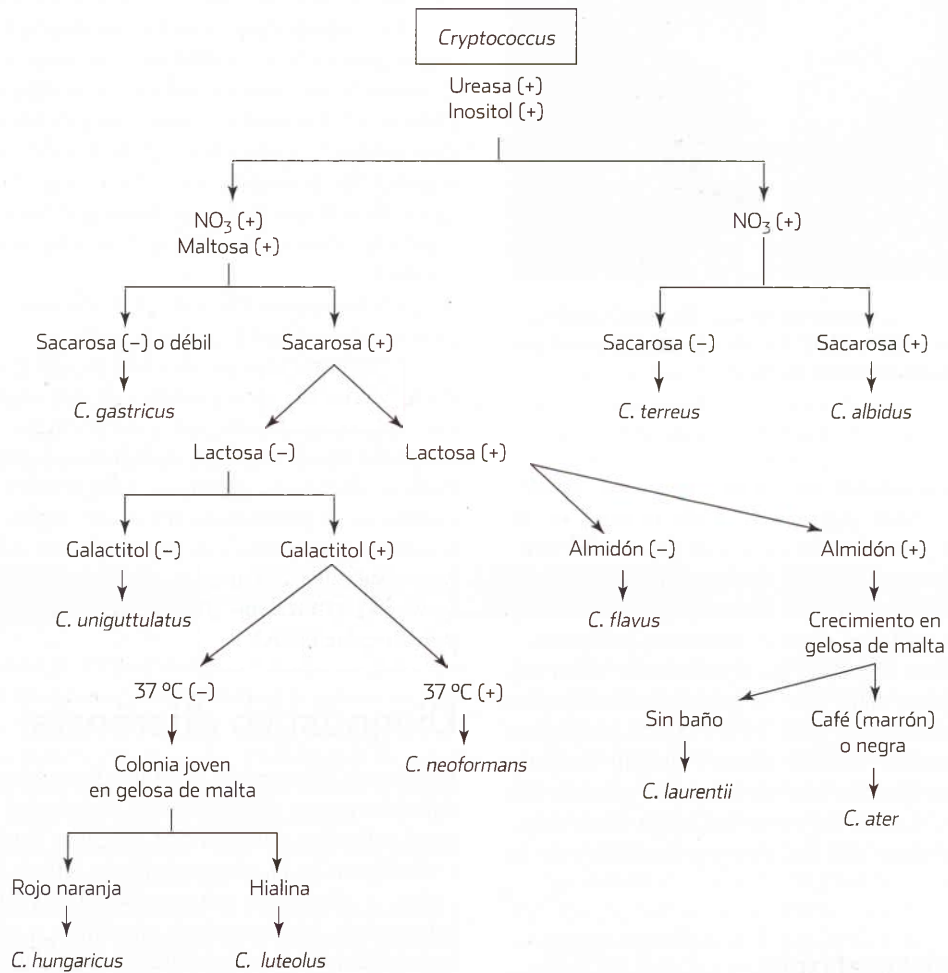
Para aislamiento del suelo o de excretas de aves, estos productos se recolectan en bolsas de polietileno, las cuales deben llevarse en pocas horas al laboratorio, donde se procede a colocar 5 g de tierra contaminada o excretas en 30 ml de solución salina al 0.85%, se agitan y homogenizan durante 15 min y se dejan reposar 30 min; del sobrenadante se toma una asada y se siembra en medio de Sabouraud simple o adicionado con un antibiótico, y se incuban a 25 y 30 °C durante tres a cinco días. Para aislamiento del ambiente aéreo, se dejan cajas de Petri con el mismo medio de cultivo expuestas al aire durante 10 minutos.

## Datos histopatológicos

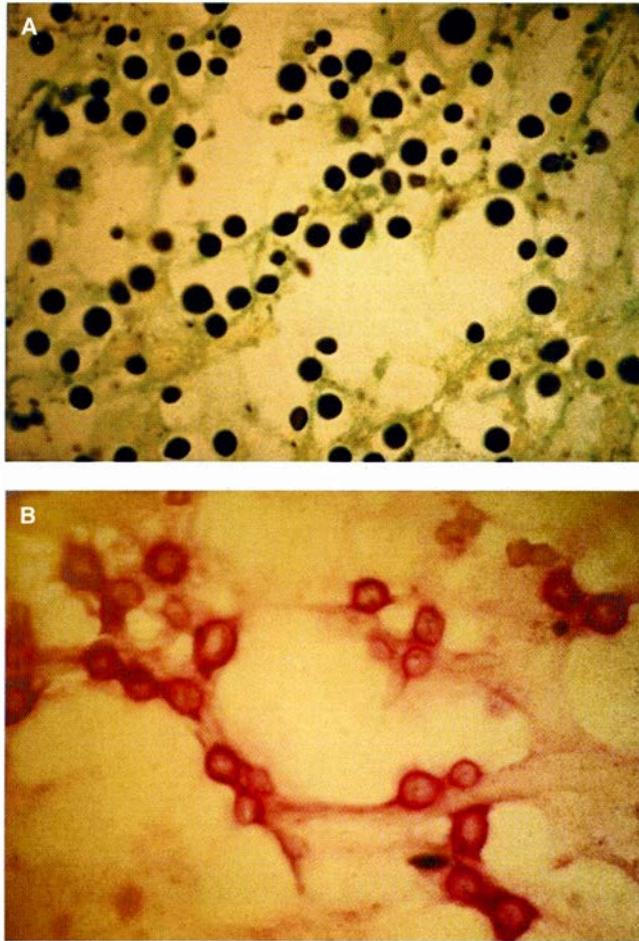
En las lesiones de poco tiempo, se observa una imagen mucilaginoso, debido al gran conglomerado de cápsulas del criptococo. En lesiones tardías, hay reacción celular leve o



**Figura 21-6.** Algoritmo para la posición del género *Cryptococcus* entre los otros géneros de levaduras patógenas. (Modificada de Segretain G. Cours Supérieur de Mycologie Médicale. Institut Pasteur. Paris 1980.)



**Figura 21-7.** Algoritmo para la clasificación de las principales especies de *Cryptococcus*. (Tomada de Segretain G. Cours Supérieur de Mycologie Médicale. Institut Pasteur. Paris 1980.)



**Figura 21-8.** *Cryptococcus neoformans*, examen histopatológico. **A)** Levadura (Gomori-Grocott, 40×). **B)** Levaduras abundantes en un paciente con SIDA (Mucicarmín, 40×).

granulomatosa; se encuentran numerosos linfocitos, eosinófilos, histiocitos y células gigantes. Cuando la reacción es granulomatosa, hay pocas levaduras y, si es poco inflamatoria, son más abundantes (figura 21-8). Rara vez se observan necrosis caseosa y calcificación. En el cerebro predominan las lesiones líticas con cavidades, y en los pulmones, la fibrosis.

Con hematoxilina y eosina, las levaduras se observan rodeadas de un espacio claro que corresponde a la cápsula, se visualizan más fácilmente con el PAS (ácido peryódico de Schiff), y tinciones de Giemsa, hierro coloidal, Gomori-Grocott y fundamentalmente con mucicarmín, que tiñe las cápsulas (figura 21-8); no se tiñe con rojo Congo. Las levaduras se pueden confundir con los cuerpos amiloides de la médula espinal.

## Datos de laboratorio

En suero y LCR se realizan pruebas para buscar antígenos, como aglutinación de partículas de látex (sensibilidad de 90 a 95% y especificidad de 93 a 98%) o anticuerpos (anticuerpos

fluorescentes indirectos), positivos en 77 a 99%; fijación de complemento y enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*), con sensibilidad de 99% y especificidad de 97%. Los resultados positivos en una prueba son altamente indicativos de enfermedad diseminada, y los títulos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El aumento de anticuerpos con disminución de antígenos indica buen pronóstico. Los resultados positivos falsos (5%) pueden deberse a la presencia de factor reumatoide, tiempo de incubación excesivo, o residuos de desinfectantes empleados al tomar la muestra.

En el LCR, las alteraciones son leves; hay incremento de la presión, leucocitosis predominantemente linfocitaria, aumento de proteínas y, en 50%, hipoglucorraquia. La tinta china es positiva en 50%, y la aglutinación de látex, en 90%.

En pacientes con sida, la meningoencefalitis casi siempre se acompaña de recuentos de linfocitos CD4+ de menos de 100, y la detección del criptococo en el LCR se logra en 75%; se encuentra disminución de leucocitos y aumento de la presión, con anomalías leves de proteínas y glucosa. La valoración de antígenos en suero y LCR es sensible y específica, pero da resultados positivos falsos con *Trichosporon* spp.

Las radiografías de tórax muestran condensación de las bases pulmonares; infiltrados alveolares, intersticiales o miliares; lesiones en moneda, o cavidades, así como derrame pleural; en pacientes inmunocompetentes, predominan las opacidades en los lóbulos superiores. En huesos se observan lesiones líticas sin periostitis. La tomografía de la cabeza quizá revele lesiones parenquimatosas e hidrocefalia; tal vez se observen masas de aspecto tumoral, abscesos o lesiones quísticas.

En todo paciente con criptococosis deben practicarse pruebas de anticuerpos contra VIH.

*Cryptococcus* se ha dividido en seis genotipos de acuerdo a diferentes combinaciones de sus cuatro bandas mayores. En la detección del polimorfismo han sido útiles: electroforesis de enzimas multiloci, cariotipo electroforético, huellas dactilares genéticas (*fingerprinting*), reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*), y el análisis de polimorfismo del ácido desoxirribonucleico (DNA) amplificado con cebadores o iniciadores (*primers*) arbitrarios (RAPD, del inglés *random amplified polymorphic DNA*).

## Diagnóstico diferencial

Las formas pulmonares, con histoplasmosis (figura 17-3), coccidioidomycosis (figura 16-4) y neoplasias; las cutáneas, con acné, foliculitis, furunculosis, molusco contagioso, actinomicosis (figura 24-1), micobacteriosis, ectima, hipodermatitis, vasculitis y pioderma gangrenoso. También con meningitis tuberculosa, carcinomatosis meníngea o enfermedades virales; en huesos, con coccidioidomycosis (figura 16-8).

En el estudio micológico debe diferenciarse de *Candida* spp (figuras 20-15 y 20-22), *Malassezia* spp (figuras 7-7 y 7-8), *H. capsulatum* (figura 17-8) y *Blastomyces dermatitidis* (figura 19-7).

## Tratamiento

Anfotericina B, 0.4 a 0.7 mg/kg/día durante 10 semanas, o dosis pequeñas y progresivas cada dos a tres días, con dosis total de 1 a 2 g; es necesario hospitalizar al paciente durante la utilización de este fármaco (véase cap. 35).

Por vía oral, 5-fluorocitosina (5-FC), 150 mg/kg/día en cuatro dosis; se observa resistencia rápida a este medicamento; en pacientes con sida y meningitis se recomienda combinada con anfotericina B durante dos semanas, seguido de fluconazol, 400 mg/día, por un mínimo de 10 semanas.

En sujetos con meningitis, si no hay respuesta está justificado el uso de anfotericina B por vía intratecal, sin sobrepasar de 1 mg; se diluye en 5 ml de LCR antes de administrarla, y se aplica cada dos a tres días. Las alternativas menos tóxicas comprenden la anfotericina B liposomal o de complejos lipídicos (3 a 6 mg/kg/día). Dada la presión alta del LCR, en la primera semana de tratamiento se pueden emplear derivaciones ventriculoperitoneales, ventriculostomía o tratamiento con manitol si la presión supera los 250 mm H<sub>2</sub>O o los estudios de imagen indican que hay aumento de la presión intracraneal.

En caso de intolerancia a la anfotericina o falta de disponibilidad de las formas liposomales, se puede utilizar fluconazol en una dosis diaria total de 400 a 800 mg. Este fármaco también se emplea después de administración de anfotericina durante dos semanas, una vez que se logra mejoría clínica, o como primera elección en pacientes inmunocompetentes o con formas meníngeas leves, en dosis de 150 a 450 mg/día durante seis meses; como segunda alternativa se emplea itraconazol.

Otra opción es el miconazol, 10 mg/kg, aplicados mediante venoclisis en dosis divididas cada 8 h. Los efectos tóxicos más importantes son flebitis, toxicidad hematológica, hepatitis e incluso paro cardiorrespiratorio.

Por vía oral se utiliza ketoconazol, 200 a 400 mg/día. El itraconazol, 200 a 400 mg/día por periodos de 6 a 12 meses

(solo o en combinación con 5-fluorocitosina, 100 mg/kg/día), se recomienda como tratamiento de sostén a largo plazo; pero genera un índice de recurrencia más alto. El compuesto más idóneo es el fluconazol por su penetración al cerebro; hay presentación para uso intravenoso. En sujetos inmunocompetentes, los derivados azólicos se utilizan dos a seis meses; en pacientes con sida, de por vida. No se recomiendan los nuevos antifúngicos como el voriconazol y la caspofungina.

## Pronóstico

Depende fundamentalmente de la enfermedad de base. Las presentaciones primaria, pulmonar y cutánea pueden curar solas; hay formas cutáneas y óseas crónicas y lentamente progresivas; la evolución de la enfermedad pulmonar es muy variable. Los casos meníngeos y en pacientes con SIDA generan mortalidad de 75 a 100%. La afección prostática es importante, pues puede ser un reservorio en el transcurso del tratamiento. En los pulmones es posible observar colonización asintomática.

## Prevención

El excremento de paloma supuestamente contaminado se mezcla con tierra o se expone a la luz. La criptococosis es más frecuente en sujetos con SIDA, de raza negra, varones, o usuarios de drogas por vía intravenosa. El riesgo en pacientes con infección por VIH es mayor cuando los recuentos de linfocitos CD4+ son de menos de 100. Los triazoles son preventivos en adultos y adolescentes con recuentos de linfocitos CD4+ menores de 50; el fluconazol es el medicamento recomendado en inmunodeficientes. Se encuentran en estudio vacunas y anticuerpos monoclonales; se ha creado una vacuna conjugada con toxoide tetánico y glucuronoxilomano en modelos en animales.

## Bibliografía

- ◆ Alspaugh JA, Perfect JR, Heitman J. *Signal transduction pathways regulating differentiation and pathogenicity of Cryptococcus neoformans*. Fungal Genet Biol 1998;25(1):1-14.
- ◆ Axelson GK, Giordadze T, Younberg GA. *Evaluation of the use of Congo red staining in the differential diagnosis of Candida vs various other yeast-form fungal organisms*. J Cutan Pathol 2008;35:27-30.
- ◆ Brummer E. *Human defenses against Cryptococcus neoformans: an update*. Mycopathologia 1998;143(3):121-125.
- ◆ Castañón-Olivares LR, Carrada-Bravo T. *Criptococosis cutánea y SIDA*. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Med Int Mex 2004;20(5):392-395.
- ◆ Castañón-Olivares LR. *El género Cryptococcus*. En: Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F. Actualidades en Micología Médica 5a ed. México. Editorial de la Facultad de Medicina UNAM 2010:259-265.
- ◆ Cogliati M, Allana M, Tortorano M, Viviani MA. *Genotyping Cryptococcus neoformans var. neoformans with specific primers designed from PCR-fingerprinting bands sequenced using a modified PCR-based strategy*. Med Mycol 2000;38:97-103.
- ◆ Cox GM, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans var. neoformans and gattii and Trichosporon species*. En: Ajello L, Hay R (eds). Medical Mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London. Arnold 1998:461-484.
- ◆ Curo M, Salinas M, Casquero J. *Cryptococcus neoformans en excretas de palomas, suelo y aire de los palomares del perímetro urbano de Ica, 2002*. Rev Perú Med Exp Sal Pub 2005;22(4):262-266.
- ◆ Choe YH. *Pulmonary cryptococcosis in asymptomatic immunocompetent hosts*. Scand J Infect Dis 2009;41(8):602-607.
- ◆ da Cunha Colombo ER, Mora DJ, Silva-Vergara ML. *Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with*

- Cryptococcus neoformans* infection in AIDS patients. *Mycoses* 2010 Mar 22.
- ◆ Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: Separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 1999;3783:838-840.
  - ◆ Goulart L, Silva LK, Chiapello L, Silveira C et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* genes preferentially expressed during rat macrophage infection. *Med Mycol* 2010 Mar 22.
  - ◆ Guerrero A, Jain N, Goldman DL et al. Phenotypic switching in *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology* 2006;152:3-9.
  - ◆ Huston SM, Mody CH. *Cryptococcosis: An emerging respiratory mycosis*. *Clin Chest Med* 2009;30:253-264.
  - ◆ Kappe R, Levitz S, Harrison TS et al. Recent advances in cryptococcosis, candidiasis and coccidioidomycosis complicating HIV infection. *Med Mycol* 1998;36(Suppl 1):207-215.
  - ◆ Larsen RA, Leal M, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis: A prospective randomized trial in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1990;113:183-187.
  - ◆ López-Martínez R, Barriga-Angulo G. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in an AIDS patient: First observation in Mexico. *J Med Vet Mycol* 1997;35:57-59.
  - ◆ Martínez LR, García-Rivera J, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype D) strains are more susceptible to heat than *C. neoformans* var. *grubii* (Sero-type A) strains. *J Clin Microbiol* 2001;39(9):3365-3367.
  - ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica, procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*, 2a ed. México. Trillas 2006:107-111.
  - ◆ Mitchell TG, Perfect JR. *Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):515-548.
  - ◆ Olivares LR, Martínez KM, Cruz RM, Rivera MA, Meyer W, Espinosa RA, Martínez RL, Santos GM. Genotyping of Mexican *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* isolates by PCR-fingerprinting. *Med Mycol* 2009;47(7):713-21.
  - ◆ Patel NC, Ewanowski C, Kupiec-Banasikowska A, Hogan KP. Disseminated *Cryptococcus neoformans*: case report and review of the literature. *Cutis* 2009;84(2):93-6.
  - ◆ Perfect JR, Cox GM. *Cryptococcosis*. En: Merz GW, Hay R (eds). *Medical Mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 10th ed. London. Hodder Arnold 2005:637-58.
  - ◆ Ritter M, Goldman DL. *Pharmacotherapy of cryptococcosis*. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(15):2433-43.
  - ◆ Saha DC. *Antibody responses to Cryptococcus neoformans in Indian patients with cryptococcosis*. *Med Mycol* 2008;46(5):457-463.
  - ◆ Sajadi MM. *Risk factors for mortality from primary cryptococcosis in patients with HIV*. *Postgrad Med* 2009;121(2):107-113.
  - ◆ Steenbergen JN, Casadevall A. *Prevalence of Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (Serotype D) and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (Serotype A) isolates in New York City. *J Microbiol* 2000;38(5):1974-1976.

En 1855, Gottlob F. Kurchenmeister comunicó el primer caso en un paciente con cáncer pulmonar. Llamó al microorganismo *Mucor* y dibujó en su descripción las hifas cenocíticas y los esporangios.

En 1884, L. Lichteim aisló los mucorales del pan. Estudió la enfermedad experimental en conejos, y acuñó los términos de *Mucor corymbifera* y *Mucor rhizopodiformis*. En 1885, Arnold Paltauf creó el término “mucormicosis”, describió el primer caso rinocerebral diseminado y mortal; sin obtener el cultivo, denominó al hongo *Mucor corymbifera* (hoy *Mycocladius [Absidia corymbifera]*). En 1886, W. Lindt describió *Mucor pusillus* y *Mucor racemosus* en seres humanos y en animales. En 1895, V. Herla aisló una especie de *Mucor* en una caverna pulmonar de una mujer que murió por cáncer hepático. En 1922 y 1929, C. M. Christiansen describió la primera infección en animales. En 1943, J. E. Gregory, A. Golden y cols., en un trabajo considerado clásico, comunicaron tres casos rinocerebrales en el Johns Hopkins Hospital, de Baltimore.

En 1956, Chester Wilson Emmons creó el término ficomicosis para las enfermedades por hongos tradicionalmente colocados en la clase Phycomycetes, e incluía infecciones por Mucorales y Entomophthorales. Este término se sigue utilizando, pero los taxonomistas lo han criticado mucho porque esta clase ya no se acepta, y los hongos previamente clasificados en ella se transfirieron a dos subdivisiones: Zygomycotina y (Mastigomycotina) Oomycetes.

En 1957, R. D. Baker volvió a utilizar el término “mucormicosis” y reunió una decena de casos en 75 años. En 1962, Roberts informó la modalidad cutánea. En 1968, Betty M. Clark propuso seguir usando el término mucormicosis para las infecciones por Mucorales, y creó el de entomofotoromicosis. En 1976, Libero Ajello, David F. Dean y Richard S. Irwin aislaron *Saksenaee vasiformis* a partir de un paciente que recibió glucocorticoides después de un accidente automovilístico.

### Sinonimia

Ficomicosis.

### Definición

Enfermedades de seres humanos y animales ocasionadas por hongos oportunistas, muy difundidos en la naturaleza, de la clase Zygomycetes (Phycomycetes), que comprenden dos grupos del orden Mucorales y Entomophthorales, los cuales dan lugar a mucormicosis y entomofotoromicosis, respectivamente.

### Taxonomía

Reino: Fungae  
División: Eumycota  
Filo (*Phylum*): Zygomycotina  
Clase: Zygomycetes  
Orden: Mucorales y Entomophthorales

### Mucormicosis

#### Sinonimia

Hifomicosis *destruens*, saprolegniasis.

#### Definición

Micosis que se origina por hongos oportunistas del orden Mucorales, principalmente *Rhizopus*, *Mycocladius (Absidia)*, *Mucor* y *Rhizomucor*. Es cosmopolita y poco frecuente. Puede tener presentaciones rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea o diseminada. Causa trombosis y es de evolución aguda, generalmente mortal.

#### Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, los microorganismos se aíslan en todo el mundo sin importar datos geográficos o climatológicos. No se conocen bien las características epidemiológicas de los hongos, porque en un porcentaje alto de los pacientes no se realizan cultivos.

Hay pocas series en niños; predomina en prematuros de bajo peso al nacer, grupo en el cual la mortalidad es de 72%. Se encuentra en 8% de las autopsias de sujetos con leucemia y en 2% de las de receptores de trasplante de médula ósea. A partir de 2002 se ha notado un incremento en unidades de trasplantes de médula ósea debido al uso de voriconazol como profiláctico en aspergilosis. La mortalidad es de 50%.

De la mucormicosis cutánea primaria, sólo se han informado 72 casos en el mundo. Afecta a ambos sexos; predomina en adultos jóvenes, es rara en niños, se ha observado en prematuros bajo vendajes oclusivos. No muestra vínculo con la ocupación, ni hay transmisión de una persona a otra.

Los factores predisponentes son diabetes mellitus, neoplasias hematológicas (leucemias), alteraciones en el sistema de la transferrina, quemaduras extensas, trasplantes, uso de drogas por vía intravenosa, uso de glucocorticoides en grandes dosis, terapia con deferoxamina y, a largo plazo, traumatismos, cirrosis hepática, insuficiencia renal (que prolonga la circulación en el torrente sanguíneo de complejos de hierro) o talasemia, así como uso de vendas, esparadrapos, abate-

• Cuadro 22-1. Clasificación de Mucorales

Familia	
Mucoraceae	<i>Rhizopus</i> (Ehrenberg, Gorda, 1838) <i>R. oryzae/arrhizus</i> (Fischer, 1892) <i>R. rhizopodiformis</i> ([Cohn, Lichtheim] Zopf, 1890) <i>R. stolonifer</i> ([Ehrenberg, Fries] Vuillemin, 1902) <i>Mucor</i> (Micheli, Saint Amans, 1821) <i>M. circinelloides</i> (van Tieghem, 1875) <i>Rhizomucor</i> ([Lucet, Costantin] Wehmer y Vuillemin, 1931) <i>R. pusillus</i> ([Lindt] Schipper, 1978) <i>Absidia</i> (Van Tieghem, 1876) <i>A. corymbifera</i> ([Cohn] Saccardo, Troter, 1912) <i>M. corymbifer</i> ([Cohn] Vánová, 1991)
Mortierellaceae	<i>Apophysomyces elegans</i> (Misra, Srivastava, Latas, 1979) <i>Mortierella</i> (Coemans, 1863) <i>M. wolfii</i> (Mehrotra, Baijal, 1963)
Cunninghamellaceae	<i>Cunninghamella bertholletiae</i> (Lender, 1908)
Saksenaeaceae	<i>Saksenaea vasiformis</i> (Saksena, 1953)
Thamniaceae	<i>Cokeromyces recurvatus</i> *
Syncephalastreaceae	<i>Syncephalastrum</i>

\*Hongo dimorfo con crecimiento de levadura a 37 °C, esporangio con pocas esporas, sostenida en largos y curvados pedículos que nacen de la vesícula fértil.

guas e hisopos contaminados. En pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y en aquellos con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), los factores predisponentes son recuento bajo de linfocitos CD4+, neutropenia y uso de drogas por vía intravenosa.

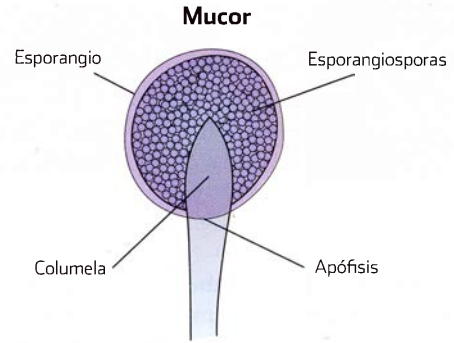
En México los casos son esporádicos y se diagnostican en hospitales de tercer nivel; el más frecuente es *R. oryzae* (*R. arrhizus*). En Estados Unidos se calculan 40 casos por año, y se consideran las micosis graves que se observan con mayor frecuencia en inmunodeficientes.

En el ganado vacuno ocasionan abortos y mastitis, y en cerdos, enfermedad gástrica.

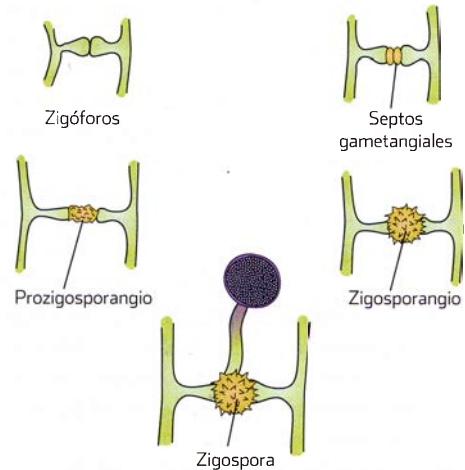
### Etiopatogenia

Es ocasionada por Zygomycetes, grupo de hongos aerobios y filamentosos, relativamente primitivos, muy difundidos y saprofitos de suelos húmedos con alto contenido de nitrógeno, y alimentos como el pan y vegetales en descomposición. Los que actúan como patógenos son termotolerantes; pueden formar parte de la flora gastrointestinal y genitourinaria, en cuyo caso modifican su estructura y producen blastosporas y clamidoconidios. Estas formas se generan en condiciones ambientales especiales, y se estimulan en el laboratorio en una atmósfera de dióxido de carbono. La clasificación e identificación se basan en su estado anamorfo (cuadro 22-1).

Se han descrito 867 especies de Zygomycetes; tan sólo de Mucorales existen 14 familias. En 90%, el padecimiento depende de: *R. oryzae* (*R. arrhizus*) (60%), *Rhizopus micros-*



Reproducción asexual de zigomicetos



Reproducción sexual en zigomicetos

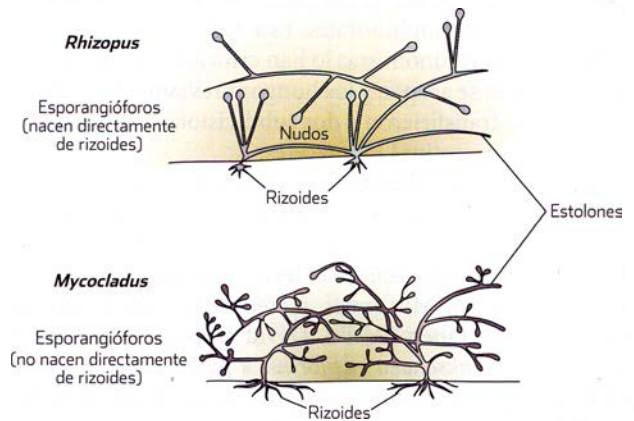
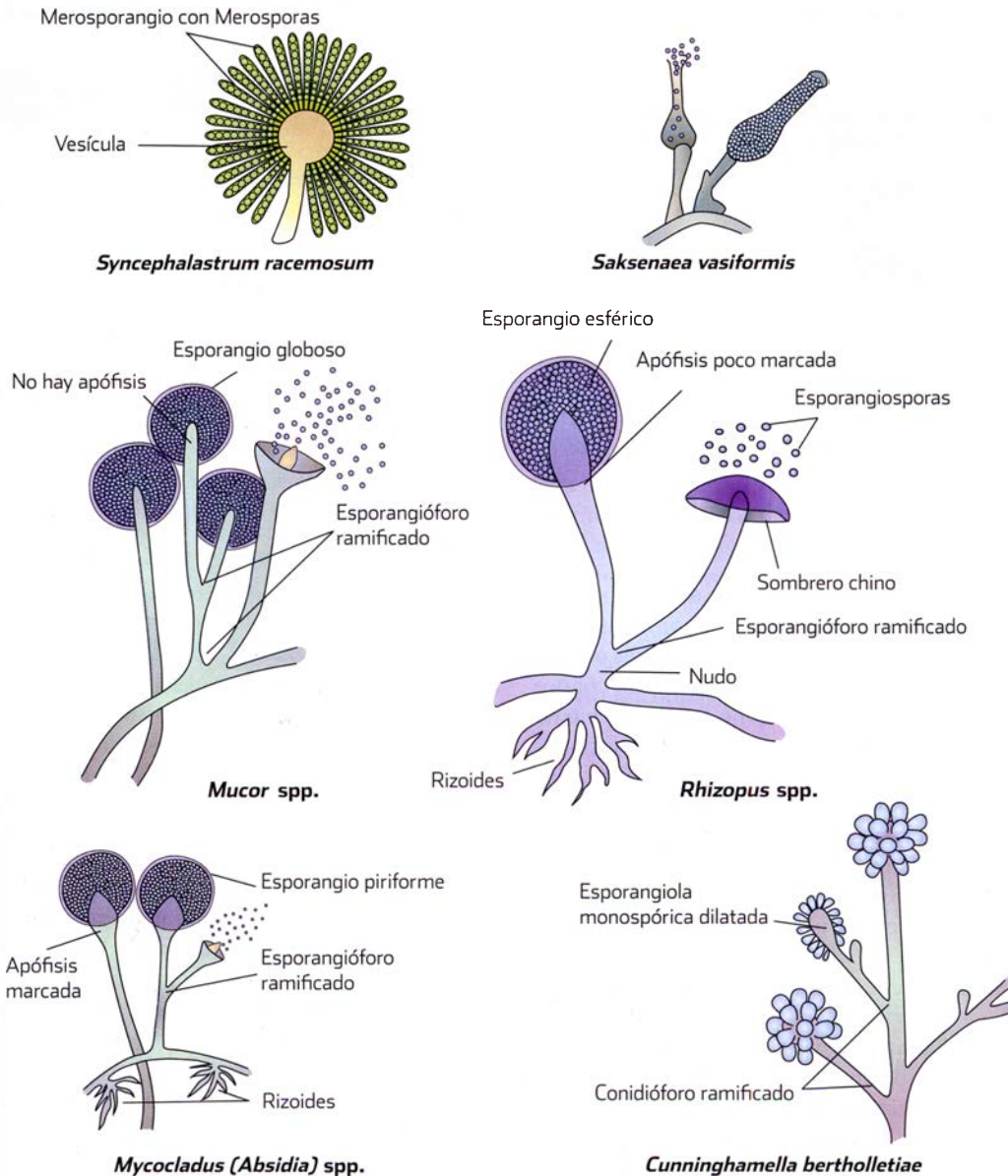


Figura 22-1. Características microscópicas de Mucorales. (Modificada de Court Supérieur de Mycologie Médicale. Paris: Institut Pasteur 1980.)

*porus* var. *rhizopodiformis* (10 a 15%), *Mycocladus corymbifer* (*A. corymbifera*) (2 a 3%) y *R. pusillus*; el 10% restante se origina por las otras especies. Son poco frecuentes *Cunninghamella bertholletiae* y *Apophysomyces elegans*; *R. miehei* se considera similar a *R. pusillus* (figura 22-2, y cuadros 22-2 y 22-3).

Los hongos son prácticamente avirulentos, y se considera que hay resistencia natural a la infección, quizá





**Figura 22-2.** Características específicas de Mucorales. (Modificada de Cours Supérieur de Mycologie Médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

determinada por un factor sérico fungistático; actúan como oportunistas en sujetos con anomalías fisiológicas como diabetes mellitus y disminución de la fagocitosis, pero que conservan algún grado de inmunocompetencia. *Rhizopus oryzae* (*R. arrhizus*) tiene predilección por diabéticos cetoacidóticos, dado que en estas condiciones el hierro unido a proteínas como la transferrina se separa de éstas y queda en forma libre, de modo que el hongo puede aprovecharlo; además, presenta crecimiento óptimo a 39 °C en pH ácido, en medio con alto contenido de glucosa, y tiene un activo sistema enzimático cetorreductasa. En pacientes con enfermedades malignas de la sangre y que reciben citotóxicos potentes, o con otras causas de neutropenia (que se considera el principal factor), como anemia aplásica, no se genera una respuesta adecuada contra estos hongos.

El hongo puede estimular su propio crecimiento al ligar el hierro libre en receptores de transfusiones múltiples, o en pacientes tratados con quelantes de hierro, como la deferoxamina, en cuyo caso utiliza ésta como sideróforo. En ausencia de estas condiciones, el hongo emplea permeasas con las que cuenta, como ferrirhizoferrina.

Por otra parte, en estudios en animales se ha observado que un quelante de hierro de tipo hidroxipiridinona, conocido como deferiprona, no parece funcionar como sideróforo para las especies de mucorales.

Las esporas, lo suficientemente pequeñas para evadir los mecanismos de defensa de las vías respiratorias superiores, penetran por los pulmones hasta los espacios alveolares; se adquieren por inhalación en un ambiente cerrado (excavaciones, construcciones o sitios con sistemas de ventilación

• **Cuadro 22-2.** Formas clínicas y agentes causales de mucormicosis

Rinocerebral	<i>R. oryzae</i> , * <i>A. corymbifera</i> ( <i>M. corymbifer</i> ), <i>C. bertholletiae</i> , <i>S. vasiformis</i> , <i>A. elegans</i> , <i>M. ramosissimus</i>
Pulmonar	<i>R. oryzae</i> , * <i>A. corymbifera</i> ( <i>M. corymbifer</i> ), <i>C. bertholletiae</i> , <i>R. pusillus</i>
Gastrointestinal	<i>A. corymbifera</i> ( <i>M. corymbifer</i> ), * <i>R. oryzae</i> , <i>M. microsporus</i> var. <i>rhizopodiformis</i>
Cutánea	<i>R. pusillus</i> , * <i>R. microsporus</i> var. <i>rhizopodiformis</i> , <i>R. oryzae</i> , <i>A. corymbifera</i> ( <i>M. corymbifer</i> ), <i>C. bertholletiae</i> , <i>A. elegans</i> , <i>S. vasiformis</i>
Diseminada	<i>R. oryzae</i> , <i>R. pusillus</i> , <i>A. corymbifera</i> ( <i>M. corymbifer</i> ), <i>C. bertholletiae</i> , <i>S. vasiformis</i> , <i>A. elegans</i>

\*El más frecuente.

contaminados), o pueden aspirarse a partir de una localización rinocerebral; penetran al tubo digestivo por ingestión, y a mucosas por traumatismos, por infecciones previas recientes, o se relaciona con quimioterapia (aunque no se conoce bien el mecanismo, se cree que predispone el daño previo de la superficie epitelial). Las formas cutáneas se han relacionado más frecuentemente con traumatismos directos, picaduras de insectos y tatuajes con equipos contaminados. Una vez que las esporas penetran en el organismo, se desarrollan en tejidos profundos, invaden vasos por medio de la adhesión a proteínas de matriz subendotelial (incluyendo laminina y colágeno tipo IV), perforan las paredes y causan trombosis con necrosis consecutiva; y dada la afección vascular grave, es fácil la diseminación hematogena hacia otra ubicación.

Las hifas que se observan en los tejidos son muy gruesas como para ser fagocitadas, y al parecer los neutrófilos y los macrófagos tienen un papel importante en destruirlas, puesto que, entre otros mecanismos, actúan por medio de la síntesis y la liberación de metabolitos oxidativos, péptidos catiónicos y defensinas. No se conoce bien la intervención de sustancias tóxicas y enzimas en la virulencia; sin embargo, se ha sugerido que las esporangiosporas son capaces de secretar proteasas y toxinas que dañan las células endoteliales; asimismo, estudios *in vitro* en plantas revelan que las hifas de mucorales tienen la capacidad de secretar metabolitos antimitóticos, lo cual disminuye la respuesta inmunitaria frente a estos organismos. Probablemente la patogenicidad se relacione con la susceptibilidad del huésped, mejor que con el potencial patogénico del hongo.

## Especies causales

### *Rhizopus* spp

Este género se asocia a sustratos, como suelo, plantas y frutas; la mayoría crece en cultivo aun a temperaturas altas; se usa en la fermentación de alimentos, y es patógeno para animales y seres humanos. Da colonias de crecimiento rápido, algodonosas, al principio blancas y luego grisáceas o amari-

• **Cuadro 22-3** Forma clínica, agente causal y factores predisponentes

Forma clínica	Factor predisponente asociado principalmente
Rinocerebral*/orbitaria	Diabetes no controlada
Pulmonar**/cutánea/orbitaria	Neoplasias (neutropenia prolongada y quimioterapias)/tratamiento para aspergilosis pulmonar
Pulmonar/diseminada/ rinocerebral	Trasplante de células madre o médula ósea/inmunosupresores
Cutánea†/pulmonar/diseminada	Trasplante de órganos sólidos
Cerebral, cardíaca, cutánea, diseminada	Inyección intravenosa de drogas
Gastrointestinal**/ diseminada	Malnutrición/pica/inmunosupresores
Diseminada,*** pulmonar, rinocerebral, cutánea, gastrointestinal, cerebral primaria	Terapia con deferoxamina
Sin condiciones subyacentes	Cutánea, pulmonar, rinocerebral, gastrointestinal

Modificado de Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: Update on pathogenesis, clinical manifestations and management. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:581-607.

\**R. oryzae*; \*\**M. corymbifer* (*A. corymbifera*); †*R. pusillus*; \*\*\**R. rhizopodiformis*.

lentas, que cubren la superficie del agar. Se caracteriza por la presencia de estolones y rizoides muy pigmentados, así como por esporangióforos aislados o en grupos que nacen directamente de los nudos y están en la parte opuesta a los rizoides (figuras 22-1 y 22-2). El esporangio generalmente es globoso con apófisis y columela muy marcados; después de la rotura, la apófisis y la columela se colapsan en forma de sombrilla o sombrero chino; las esporangiosporas son globosas u ovoideas, hialinas o de color café (marrón). Se han reconocido tres grupos: *Rhizopus stolonifer* (*R. sexualis*, *R. americanus*, *R. nigricans*), *R. microsporus* var. *rhizopodiformis*, y *R. oryzae* (*R. arrhizus*).

*Rhizopus oryzae* (*R. arrhizus*, Went y Prinsen) tiene distribución mundial, con mayor prevalencia en lugares tropicales y subtropicales. Es el agente más frecuente de zigomicosis; causa 60% de los cultivos positivos y cerca de 90% de las modalidades rinocerebrales; ocasionalmente origina lesiones cerebrales en individuos con leucemia y en drogadictos.

### *Mucor* spp

Dan colonias algodonosas de color blanco-amarillento y crecimiento rápido, las cuales se tornan oscuras con el desarrollo de los esporangios. Los esporangióforos son rectos, simples o ramificados. Este género y *Rhizomucor* tienen esporangios grandes (60 a 300 micrómetros), globosos o esféricos y sin apófisis, y con columela bien desarrollada; al romperse el esporangio queda un collarite conspicuo; las esporangiosporas son hialinas o color café (marrón), globosas o elipsoidales, de paredes lisas o finamente ornamentadas (figuras 22-1 y 22-2). Se diferencia de *Mycocladius* (*Absidia*),

*Rhizopus* y *Rhizomucor* por la ausencia de estolones y rizoides. Las claves para su identificación son crecimiento a 40 °C, esporangióforos mayores de 1 mm de altura, rizoides con ramificaciones secundarias, y esporangios de 100 a 240 micrómetros de diámetro. La especie más frecuente es *M. circinelloides* y *M. ramosissimus*, y son raras *M. rouxii* y *M. racemosus*.

#### *Mycocladius* spp (Absidia)

Tiene 21 especies, pero *M. corymbifer* (*A. racemosa*, Cohn, Saccardo y Trotter) es la única especie patógena para animales y seres humanos. Es de distribución universal y se observa con poca frecuencia. Se caracteriza por colonias algodonosas, de color blanco-grisáceo, de crecimiento rápido entre 35 y 52 °C; tiene estolones arqueados con esporangióforos más o menos verticilados, hialinos o pigmentados, que nacen en las zonas internodales, y rizoides escasos y difíciles de visualizar que se forman en el punto de contacto con el sustrato en el nudo (figuras 22-1 y 22-2); estas características lo separan de *Rhizopus*. Los esporangios son relativamente pequeños (10 a 40 micrómetros), globosos o piriformes, y se sostienen por una apófisis característica en forma de embudo y columela cónica. Esto lo distingue de *Mucor* y *Rhizomucor*. Puede haber zigosporas de color rojocafé (marrón). Casi nunca genera enfermedad en seres humanos, pero puede ocasionar meningitis, lesiones cutáneas o renales en inmunodeficientes.

#### *Apophysomyces elegans* (Misra, Srivastava, Latas, 1979)

Este hongo se ha asociado con quemaduras, lesiones de la pared abdominal y osteomielitis, no con diabetes. El factor predisponente de mayor importancia es la implantación traumática cutánea; se han descrito 13 casos. La colonia es de color blanco-cremoso, y crece con rapidez a 42 °C. Tiene esporangióforos no ramificados, rectos o curvos, con apófisis en embudo, columela hemisférica con un engrosamiento pigmentado subapical que constriñe el lumen del esporangióforo debajo de la apófisis; los rizoides son hialinos y las esporangiosporas, piriformes, al principio hialinas y luego pigmentadas.

#### *Rhizomucor* spp (De Hoog, Guarro, 1995)

El género *Rhizomucor* originalmente se describió como *Mucor*, del que se distingue por la presencia de estolones y rizoides poco desarrollados en la base de los esporangióforos, y por la termotolerancia de sus tres especies: *R. miehei*, *R. pusillus* y *R. tauricus*. Las tres son en potencia patógenas para animales y seres humanos.

*Rhizomucor pusillus* tiene distribución mundial, el micelio es de color gris a gris-café (marrón); los esporangióforos son simpodiales, pigmentados y ramificados, con un tabique debajo del esporangio globoso; la columela es oval o piriforme; las esporangiosporas, hialinas y globosas. Puede haber zigosporas y asimila sacarosa. *R. miehei* es raro, causa mastitis bovina, y da zigosporas de color rojo o café (marrón) globosas.

#### *Cunninghamella bertholletiae* (*C. elegans*) (Domsch, Gams, Anderson, 1980 [Stadel])

El género *Cunninghamella* tiene siete especies, pero sólo una causa enfermedad en seres humanos y animales. Se relaciona con implantación traumática e inmunosupresión. Se aísla en zonas de clima mediterráneo o subtropical. El género se caracteriza por colonias de crecimiento rápido, de color blanco o gris, con esporangióforos rectos y ramificados, que terminan en vesículas piriformes o globosas donde se desarrollan las esporangiolas globosas u ovoides, finamente equinuladas o de paredes lisas (figura 22-2). Puede haber zigosporas y clamidoconidios.

#### *Mortierella wolfii* (Mehrotra, Baijal, 1963)

El género *Mortierella* tiene alrededor de 90 especies, pertenece a la familia Mortierellaceae. Se caracteriza por colonias de crecimiento rápido, de color gris-amarillento, que dan el aspecto de olas o lóbulos; produce esporangios pequeños sin columela, con esporangióforos simples o ramificados; se observa un collarite cuando se rompen; las esporangiosporas son globosas o elipsoidales. Puede haber clamidoconidios. Sólo *M. wolfii* es patógena para animales, y ocasiona aborto micótico bovino, neumonía y micosis sistémica.

#### *Saksenaea vasiformis* (Saksena, 1953)

Esta especie tiene distribución mundial. Se ha asociado a lesiones postraumáticas cutáneas y subcutáneas, celulitis necrosante e infección rinocerebral; se han descrito 16 casos. El género se caracteriza por colonias de crecimiento rápido, de color blanco con pigmento en el reverso, esporangios en forma de botella con columela y rizoides simples y pigmentados, columela prominente en forma de domo, y esporangiosporas pequeñas y oblongas (figura 22-2). La identificación es difícil, pues con frecuencia no esporula en el primoaislamiento; se debe subcultivar en agar-papa, harina de maíz (*corn meal*) o Czapek.

#### *Syncephalastrum racemosum*

Sólo se conoce la especie *S. racemosum*. Las colonias son blancas o grises, crecen entre 20 y 40 °C. Se caracteriza por un esporangióforo que termina en una vesícula de 20 a 30 micrómetros o merosporangio, en donde nacen esporangiosporas en cadenas que dan la impresión de una cabeza aspergilar.

### Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación, pero se cree que es breve. En general, es una enfermedad aguda y mortal; casi nunca se diagnostica en vida. El síntoma más común es la fiebre (51%) aun durante antibiototerapia. Las manifestaciones clínicas dependen de la vía de entrada del hongo y de la enfermedad predisponente, pero desde el punto de vista morfológico casi siempre se observan datos de isquemia y necrosis que son característicos. Se distinguen las siguientes presentaciones clínicas: rinocerebral (39%), pulmonar (24%), gastrointestinal (3%), cutánea (19%); y el resto



**Figura 22-3.** Mucormicosis, lesiones iniciales.

lo constituyen formas menos frecuentes como la cerebral primaria, renal, localizada a otros órganos sólidos, y diseminada.

Se han observado ciertos factores predisponentes asociados a cada forma de presentación clínica (cuadro 22-3).

La modalidad rinocerebral se inicia en el paladar, la faringe o los senos paranasales, y se extiende por contigüidad o por grandes vasos y nervios. Afecta la nariz, los ojos, el cerebro y las meninges. En las alas y el tabique nasales, así como en las mejillas, al principio se observan pequeñas zonas de necrosis de color rojizo o negro, que luego aumentan de tamaño (figura 22-3).

En ocasiones hay sensación de opresión sobre la cara, congestión nasal, cefalea, hipersensibilidad dental, alteraciones olfatorias, rinosinusitis o pansinusitis con secreción nasal sanguinolenta, y celulitis periorbitaria; en ocasiones hay manifestaciones auriculares y auditivas. Posteriormente quedan fistulas o úlceras que abarcan la piel, el tejido celular subcutáneo y partes blandas, incluso con perforación del tabique nasal y del velo del paladar (figura 22-4); también llega a afectar el V y VII pares craneales. En 50% de los pacientes aparecen úlceras necróticas durante los tres primeros días de la infección). En los ojos se presentan edema palpebral, celulitis orbitaria, abscesos periorbitarios y subperiósticos, oftalmoplejía, ptosis, proptosis, dolor en la órbita, limitación de los movimientos oculares, fijación de la pupila, y alteraciones visuales e incluso pérdida de la visión. El examen de fondo de ojo revela dilatación de la vena retiniana, trombosis arterial, e hifas en el humor vítreo. Se debe sospechar afección pulmonar simultánea cuando se encuentra tosa seca constante e intensa. La afección al sistema nervioso central (SNC) ocurre por invasión a través de los senos cavernosos, y causa abscesos epidurales, subdurales y, ocasionalmente, trombosis del seno sagital (rara vez se observan datos meníngeos); sobrevienen obnubilación, letargo, delirio, coma y muerte en 3 a 10 días.

La forma pulmonar es rara; sólo se han descrito 88 casos; generalmente se presenta con fiebre que no cede a pesar de tratamientos antimicrobianos de amplio espectro; puede dar manifestaciones de bronquitis, bronconeumonía, embolia o cavitación pulmonar, con frote y dolor pleural, así como



**Figura 22-4.** A) Mucormicosis, secuelas destructivas centro-faciales y mucormicosis cutánea primaria. B) Mucormicosis mortal en paciente hematológico.

esputo hemoptoico secundario a necrosis del parénquima pulmonar. Es posible que invada tejidos blandos y suscite celulitis de la pared torácica. Se puede diseminar al pulmón contralateral y a órganos adyacentes.

Rara vez desencadena hemoptisis secundaria a invasión y rotura de vasos mayores. Cuando la forma pulmonar se presenta en inmunocompetentes se observan síntomas constitucionales, pérdida de peso, aneurismas arteriales y obstrucción bronquial.

La forma gastrointestinal o abdominal se diagnostica en vida sólo en 25% de los afectados. Puede haber ulceración y trombosis de la mucosa esofágica, gástrica o intestinal, lo cual provoca cuadros de peritonitis e íleo paralítico; e incluso puede dañar otras vísceras. Se manifiesta por dolor abdominal, tiflitis, diarrea, hematemesis y hematoquezia o melena. En ocasiones se forman masas que simulan apendicitis abscedada. En recién nacidos prematuros origina cuadros de enterocolitis necrosante.

Se han descrito casos de abscesos hepáticos por mucorales en pacientes que ingieren preparaciones medicinales de herbolaria contaminadas con *Mucor indicus*.

La forma renal es excepcional; se sospecha en presencia de dolor en flanco, fiebre y piuria estéril, sin respuesta a antibioterapia.

La modalidad cutánea es rara; se observa tanto en pacientes con alteraciones inmunitarias como en aquellos con inmunidad normal; ocurre en mujeres que se someten a colocación de prótesis mamarias, en quienes sufren quemaduras cutáneas, y en recién nacidos prematuros, así como en sitios de inyecciones y de catéteres, en heridas por accidentes automovilísticos, y bajo vendajes o adhesivos contaminados (figura 22-4). En 70% se encuentra el antecedente de una herida cutánea y se asocia a inmunodeficiencia (67%), en especial diabetes, hemopatías y sida. Afecta la piel y el tejido celular subcutáneo, y se manifiesta por pústulas, ulceraciones, nódulos, lesiones necróticas (65%) o infartos cutáneos que en ocasiones adoptan una forma en “ojo de toro”. Ocurre extensión hacia tejido adiposo, músculos y huesos; sin tratamiento provoca cuadros de fascitis necrosante. Se distinguen una modalidad superficial y una gangrenosa, e incluso una nodular.

Las formas diseminadas generan gran ataque al estado general, neumonía y datos de abdomen agudo secundario a isquemia intestinal; los síntomas pueden ser muy vagos.

También se mencionan la peritonitis en pacientes sometidos a diálisis; infecciones traqueales, mediastinales, cardíacas (particularmente valvulares en usuarios de drogas por vía intravenosa), otitis, corneales, óseas y síndrome de vena cava superior.

En todas las presentaciones clínicas, la evolución crónica es excepcional.

Algunos autores han señalado como **datos clínicos sobresalientes**: disminución de sensibilidad en el paladar, obstrucción nasal, necrosis del paladar, edema palpebral, perforación del tabique nasal, adormecimiento de la cara, secreción purulenta nasal, ptosis palpebral, fiebre, afección de los pares craneales III, IV, V y VI, y cefalea.

Se han informado algunos casos en infección por VIH, en especial por *R. oryzae*, consecutivos a implantación traumática, y desarrollo de formas diseminadas con abscesos cerebrales.

### Estudio micológico

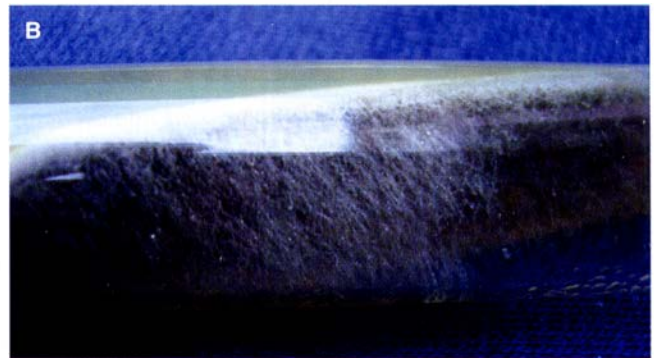
Los datos clínicos son fundamentales para el diagnóstico, el cual es necesario confirmar con examen directo y estudio histopatológico; el cultivo define el género y la especie del agente causal, pero tiene mucha importancia la interpretación, pues estos hongos se encuentran muy difundidos (figuras 22-5 a 22-8).

El examen directo se efectúa en esputo, mucosa nasal, tejido necrótico o fragmentos de piezas operatorias, líquido de lavado broncoalveolar, y en el aspirado de senos paranasales u otros exudados; los especímenes deben conservarse húmedos en solución salina o infusión cerebro-corazón y han de llevarse de inmediato al laboratorio. Se practica con solución de yodopovidona (Lugol) o hidróxido de potasio; quizá sea necesario para observarlos añadir una gota de alcohol al 95% como secante para reducir las burbujas de aire; es

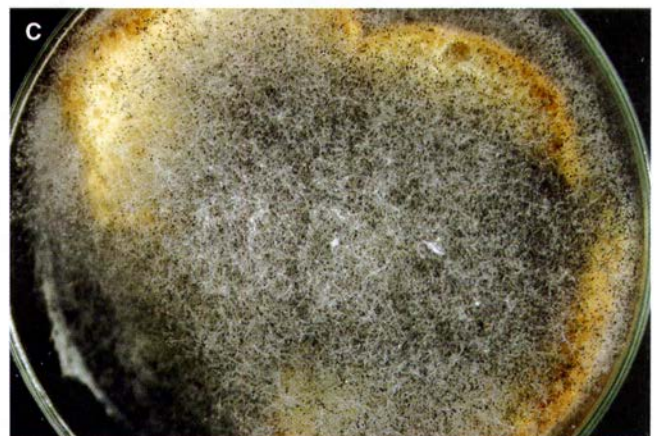
A



B



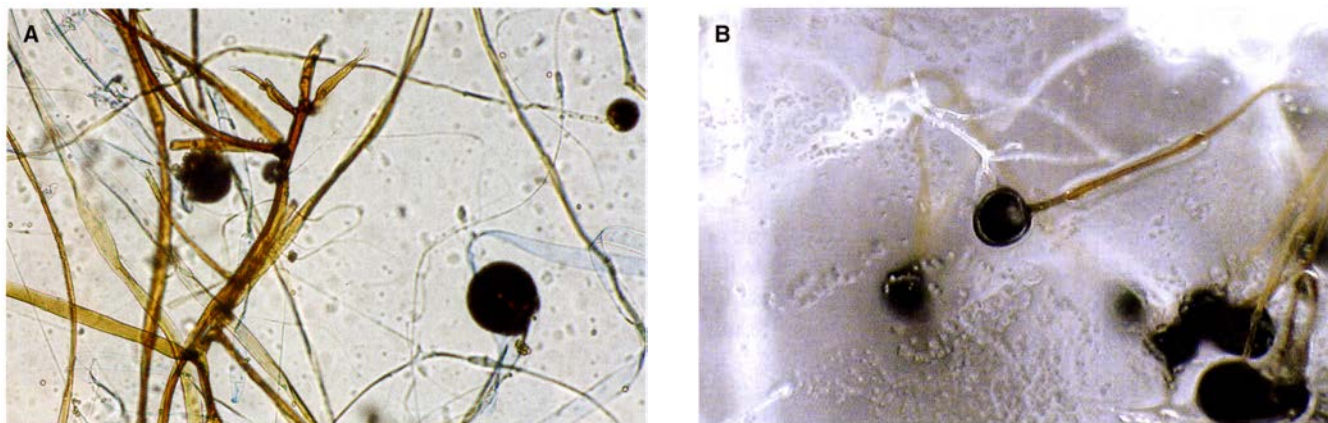
C



**Figura 22-5.** *Mucor* sp. **A y B)** Dos aspectos del cultivo. **C)** Cultivo en pan.

muy útil la observación con negro de clorazol porque colorea los elementos micóticos con un tono grisáceo (figura 22-9). Se observan filamentos hialinos, cenocíticos o muy poco septados, largos y anchos de 10 a 20 micrómetros de diámetro, con contornos irregulares y paredes gruesas; pueden verse hifas deformadas y células globosas.

El cultivo sólo resulta positivo en 30% de las muestras y se realiza a partir de tejido obtenido por desbridamiento o biopsia. Se utilizan los medios habituales sin cicloheximida



**Figura 22-6.** *Rhizopus* sp. **A)** Rizoides, esporangios esféricos. **B)** Observación con dermatoscopio.

(Actidione); se incuban a temperatura ambiente, y en general crecen a 37 °C. Las colonias se hacen visibles a partir de las 12 a 18 h después de la siembra con excepción de *Mucor circinelloides*.

Para inducir fructificación se utiliza agar líquido, agar-papa (patata), extracto de malta o Czapek.

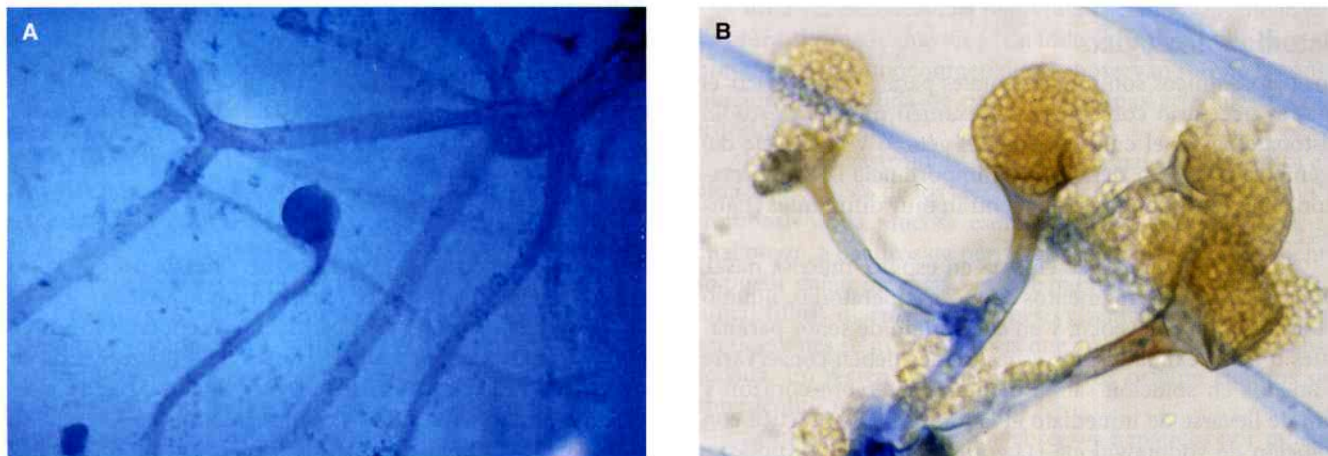
El crecimiento es rápido, los cultivos están completamente maduros a los tres a cinco días; las colonias son elevadas, cubren toda la superficie del medio de cultivo, y llenan por completo la caja de Petri o el tubo (figura 22-5). Para demostrar su patogenicidad, se precisan aislamientos repetidos o seriados y constantes o la presencia del hongo en todos los tubos usados con ese fin.

Es conveniente observar con la lupa del microscopio a través de las paredes del tubo, pues esta maniobra permite percatarse de la presencia de esporangios. En el examen microscópico se observan filamentos muy gruesos sin tabiques (cenocíticos) y ramificaciones onduladas. Cuando hay esporulación, se encuentra formación homotética o heterotética de zigosporas y es muy importante describir las estructuras asexuadas de reproducción, como esporangióforo (esporocistóforo), esporangio (esporocisto) y esporangios-

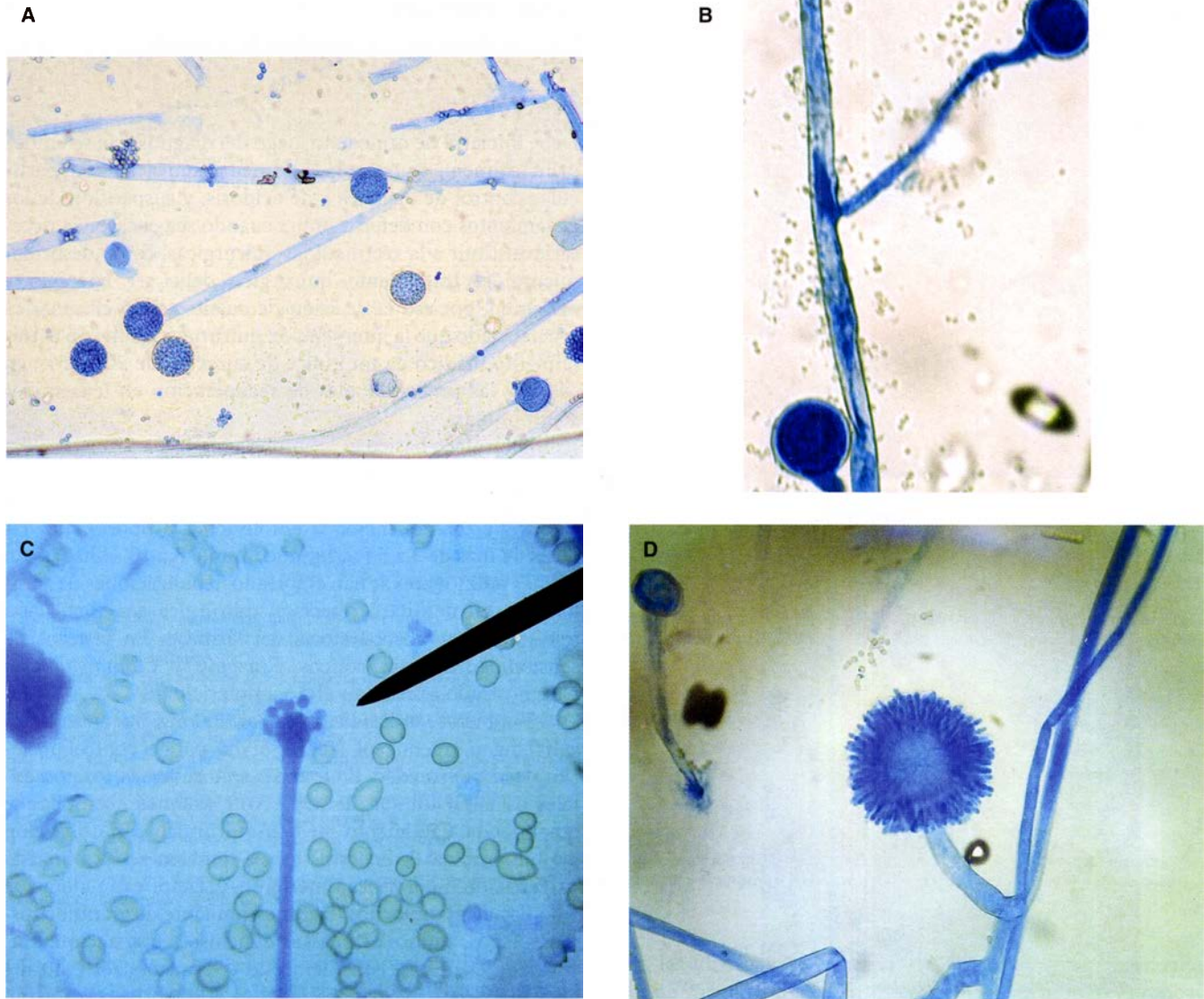
poras (figuras 22-1 y 22-2). A menudo es muy difícil clasificar la especie, pues se basa en pequeños detalles morfológicos o en propiedades fisiológicas (cuadros 22-4 y 22-5); muchas veces sólo se identifica el género (figuras 22-6 a 22-8). Se desarrollan también técnicas moleculares para su identificación como reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP, del inglés *polymerase chain reaction*, y *restriction fragment length polymorphism*) y espaciador transcrito interno (ITS, del inglés *internally transcribed spacer*).

### Datos histopatológicos

La imagen determinante es la presencia de trombosis capilar e hifas fúngicas en la luz de los vasos o en las lesiones. La necrosis es supurativa con infiltrados inflamatorios de neutrófilos y eosinófilos; hay edema, y a veces células epitelioides y gigantes. Los filamentos son largos y gruesos, miden 10 a 25 micrómetros de diámetro, muestran pocos tabiques, y adoptan forma de listón (figura 22-9), en ocasiones el tejido procesado puede estar doblado o muy comprimido, entonces los filamentos tienen el aspecto de hifas septadas (y se confunden con *Aspergillus*). Se pueden observar clamidoconidios de 15 a 30



**Figura 22-7.** **A)** *Mycocladus* sp, esporangios piriformes y apófisis muy marcadas. **B)** *Rhizomucor* sp.



**Figura 22-8.** *Mucor* sp. **A)** Esporangios globulosos. **B)** No hay apófisis. **C)** *Cunninghamella* sp. **D)** *Syncephalastrum* sp.

micrómetros de diámetro y, a veces, material eosinófilo rodeando las hifas. Es mejor la observación con PAS (ácido peryódico de Schiff) y tinción de Gomori-Grocott.

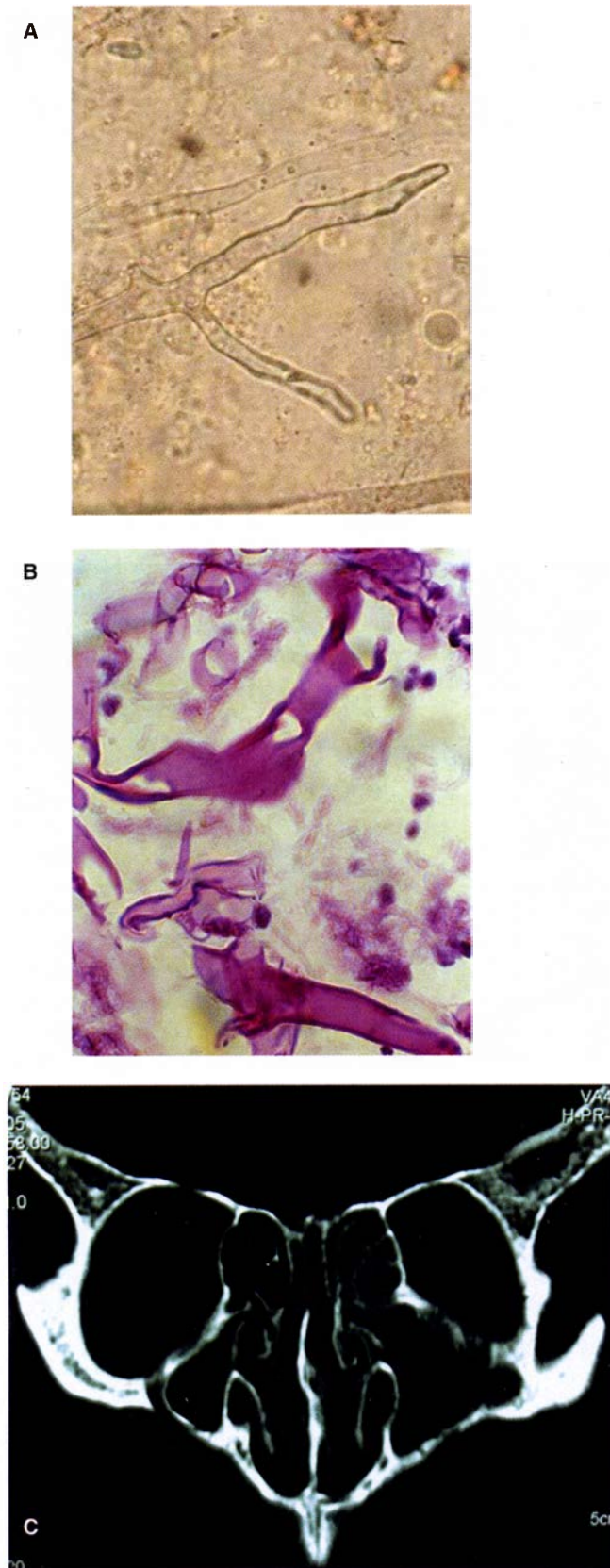
### Datos de laboratorio

No hay estudios serológicos específicos; se tienen estudios caseros tipo prueba de enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*) para detectar anticuerpos. Es conveniente el estudio radiográfico o la broncoscopia fibróptica. En el cráneo, la radiografía revela opacidad de senos paranasales sin nivel hidroaéreo; se diagnostica sinusitis paranasal, pansinusitis y puede haber lesiones osteolíticas. La tomografía computarizada (TC) muestra sinusitis o pansinusitis, engrosamiento periorbitario y de las mucosas con niveles hidroaéreos, tabique nasal perforado, erosión ósea o destrucción orbitaria. En los pulmones los patrones radiológicos son múltiples: consolidaciones lobares,

infiltrados difusos inespecíficos, cavidades, nódulos e infartos pulmonares. Con tomografía axial computarizada (TAC) se observan nódulos, derrames pleurales y un signo conocido como “signo del halo” el cual consiste en un halo hipodenso que rodea una masa hiperdensa y que se asocia con riesgo aumentado de hemoptisis masiva. También es útil la TAC de senos paranasales, pulmones y huesos (figura 22-9).

### Diagnóstico diferencial

Rinoescleroma, linfomas, micobacteriosis cutánea ulcerosa, aspergilosis pulmonar (figura 23-1), amibiasis o infarto intestinal y úlcera gástrica. En presentaciones cutáneas, con edema hemorrágico agudo de la infancia, pioderma gangrenoso ampolloso, eritema multiforme, hemangioma hemodérmico targetoide, síndrome de Lyell, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso, síndrome de Rowell y lesiones por radiación.



**Figura 22-9.** A) Mucormicosis, filamentos cenocíticos en examen directo con negro de clorazol y B) biopsia (PAS 100×). C) TAC, afectación de órbita.

## Complicaciones

Infección bacteriana o por *Candida* agregada.

## Tratamiento

Debe iniciarse de inmediato luego del diagnóstico; se enfoca principalmente en tratar la enfermedad subyacente, en particular control de diabetes y de acidosis, y suspensión de los tratamientos con deferoxamina cuando sea el caso. Es necesario instituir a la vez medidas quirúrgicas, como desbridamiento; el tratamiento quirúrgico debe ser enérgico y oportuno, por eso la decisión de cuánto tejido eliminar es crucial, dado que la intervención quirúrgica junto con el tratamiento médico da un índice de curación de 50 a 85%; en cambio, las probabilidades de recuperación en leucémicos son mínimas.

El fármaco básico es la anfotericina B, 1 a 1.5 mg/kg/día con los riesgos mencionados en el capítulo 35; se continúa dos o tres semanas más después de la desaparición de los signos. Se toleran mejor la anfotericina B liposomal y las dosis de más de 3 a 5 mg/kg/día durante 8 a 10 semanas. En formas pulmonares se han empleado nebulizaciones de anfotericina, 50 mg/día o resección quirúrgica con instilación intrapulmonar posoperatoria del fármaco. En pruebas de sensibilidad a antimicóticos, *Rhizopus* y *Cunninghamella* han mostrado resistencia alta a anfotericina B.

También se utiliza ketoconazol, 400 mg; fluconazol, 150 a 400 mg, o itraconazol, 200 mg al día, para el control posterior de la enfermedad. En lesiones sólo cutáneas, los porcentajes de curación son de 69%. Ante lesiones necróticas se recomienda tratamiento médico-quirúrgico con utilización de anfotericina B. En estos casos, también se ha utilizado oxigenación hiperbárica, interferón- $\gamma$ , factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de granulocitos-macrófagos, yoduro de potasio, e incluso cauterización.

Hoy en día se considera que el posaconazol (200 mg cuatro veces al día por vía oral) es el mejor medicamento cuando no se tolera la anfotericina B, especialmente en *Rhizopus* sp. (con una concentración media inhibitoria  $<1 \mu\text{g/ml}$ ); el voriconazol y el ravuconazol carecen de actividad contra mucorales, al igual que las equinocandinas, como la caspofungina (aunque esta última muestra sinergia *in vitro* con la anfotericina, es ineficaz como monoterapia). Algunos autores han encontrado mortalidad baja con el siguiente esquema de tratamiento: resección de tejidos blandos y óseos afectados, así como drenaje etmoidal; en caso necesario, resección periorbitaria y enucleación; cuando hay invasión de la órbita está indicada la exenteración. Como tratamiento médico, anfotericina B, 1.5 mg/kg administrados por venoclisis durante 8 a 12 h, hasta llegar a una dosis total de 2 a 2.5 g, y fluconazol, 200 mg por la misma vía cada 12 h durante 20 días, seguido de 100 mg cada 12 horas por vía oral por otros 35 días. La duración óptima de los tratamientos debe individualizarse, porque no hay límites precisos; sin embargo, la mejoría de los datos clínicos y en estudios de imágenes, la ausencia de estructuras fúngicas en exámenes directos y biopsias subsiguientes, la ausencia de desarrollo en cultivos



• Cuadro 22-4. Características de los mucorales más frecuentes

Hongo	Esporangiosporas	Columela	Apófisis	Esporangio	Ramificación de esporangióforos	Color de la colonia	Presencia de zigosporas	Temperatura máxima de crecimiento	Otras
<i>Rhizomucor pusillus</i> **	Casi esféricas (3 a 5 micrómetros)	Ausente	Oval o piriforme	Esférico, café (marrón) (50 a 80 micrómetros)	En umbela (sombrella)	Café oscuro	Sf†	54 a 58 °C	Rizoides más pequeños
<i>M. corymbifer</i> ( <i>Absidia corymbifera</i> )†	Esféricas o alargadas (3 a 5 micrómetros)	Muy notoria. Alargada	Hemisférica o cónica	Piriforme, translúcido (20 a 50 micrómetros)		Blanco a gris. Gris a negro	Sf†	48 a 52 °C	Esporangióforo muy ramificado
<i>Rhizopus rhizopodiformis</i> ‡	Casi esféricas, lisas (4 a 6 micrómetros)	Corta, truncada	Piriforme	Esférico, negro (80 a 120 micrómetros)		Gris a negro	No	52 °C	
<i>Rhizopus oryzae/arrhizus</i> ‡	Anguladas y estriadas (5 a 9 micrómetros)	Corta sin rotura	Casi esférica	Esférico, gris (140 a 200 micrómetros)	Ramificado en nudos	Café a gris	No	42 a 44 °C	Collarete en sombrero chino

\*Heterotálica.

\*\*En especie de *Rhizopus*, el micelio presenta estolones y rizoides, es decir, ramificaciones en la superficie u órganos de fijación, que semejan raíces. Los rizoides y racimos de esporangióforos tienen un mismo origen o nudo. Los esporangióforos no son ramificados y a menudo son angulares con surcos longitudinales.

Los esporangios son esféricos, con apófisis poco notorias.

Si hay zigosporas, tienen suspensores desiguales (figuras 22-1, 22-2 y 22-6).

† En *Mycocladius* (*Absidia*) sp., los estolones y los rizoides son translúcidos y difícilmente visibles.

Los esporangióforos son muy ramificados.

Los esporangios son piriformes y las apófisis muy marcadas (figuras 22-1, 22-2 y 22-7).

‡ Especies de *Mucor* y de *Rhizomucor*: no hay estolones ni rizoides característicos.

Los esporangióforos nacen directamente del sustrato, son ramificados.

Los esporangios son globulosos, no hay apófisis.

Si hay zigosporas, provienen de gametangios isogámicos (figuras 22-1, 22-2 y 22-8).

*Saksenaea vasiformis*, hongo hialino con esporangióforos de 5 a 10 micrómetros de ancho por 25 a 65 micrometros de largo en forma de domo, con cuello largo, las esporangiosporas son oblongas o rectangulares, los rizoides son dicotómicamente ramificados y pigmentados. Temperatura máxima de crecimiento: 44 °C.

de seguimiento, y la mejoría de la inmunidad, son todos indicadores adecuados. Dada la resistencia al itraconazol, no se recomienda como profiláctico; por otra parte, profilaxis con voriconazol para aspergilosis se ha asociado con aumento en la incidencia.

### Pronóstico

Es muy ominoso; la mayoría de los enfermos fallece; en pacientes con neoplasias de la sangre la mortalidad es de 64%;

en las formas pulmonares es de 50 a 70%, y se incrementa hasta 95% ante infección sistémica. En esta última el pronóstico se ensombrece si hay infección por *Cunninghamella* o hay deterioro de la función renal. Se requiere vigilancia estrecha en conjunto con el oftalmólogo, otorrinolaringólogo, neurólogo e incluso el neurocirujano en el caso de infecciones rino-orbitocerebrales. Los pacientes diagnosticados y tratados oportunamente se curan; casi siempre se requiere reconstrucción quirúrgica.

• Cuadro 22-5. Propiedades fisiológicas de los mucorales más frecuentes

	Utilización						Síntesis de tiamina	Hidrólisis de caseína
	Sacarosa	Melibiosa	Lactosa	Rafinosa	Etanol	Nitrato		
<i>Rhizomucor pusillus</i>	+	+	+	+	-	+	+	-
<i>Mycocladius corymbifer</i> ( <i>Absidia corymbifera</i> )	-	+	+	+	-	+	-	+
<i>Rhizopus rhizopodiformis</i>	-	-	-	-	+		+	+
<i>Rhizopus oryzae/arrhizus</i>	- o +	V	-	- o +	+	-	+	+

+, positivo; -, negativo; V, variable.

## Prevención

Control adecuado de diabetes. Uso de ventilación filtrada en hospitales, empleo de quelantes del hierro diferentes a la deferoxamina en caso de necesitarse este tipo de fármacos.

## Entomofotoromicosis

En 1925, van Overeen informó la primera infección en un caballo. En 1956, Lei-Kian Joe y Njo-Imjo describieron en Indonesia los tres primeros pacientes con ficomicosis subcutánea por *B. ranarum*. En 1961, Chester Wilson Emmons y C. H. Bridges, en Texas, comunicaron el primer caso de ficomicosis por *Entomophthora coronata* en caballos. En 1964, A. Batko transfirió la especie al género *Conidiobolus* como *C. coronatus* y designó el padecimiento como "entomofotoromicosis conidiobolae". En 1965, G. Bras, en la isla Gran Caimán, en Jamaica, describió la enfermedad en seres humanos, y en ese mismo año, Renoirte lo hizo de manera independiente en el Congo. En 1968, B. M. Clark le llamó "rinoentomofotoromicosis". En 1970, E. F. Gilbert, G. H. Khoury y R. S. Pore, describieron en un niño la primera ficomicosis mediastínica por *C. incongruus*. En 1987, Humber y C. C. Brown informaron el primer animal con rinoconidiobolomicosis por *C. lamprauges*.

En Brasil, la enfermedad en seres humanos se conoce desde 1966, y hasta 1988 se habían registrado 17 enfermos procedentes del noroeste. En México, en 1988, De Jean-Bojoge, Ramón Ruiz-Maldonado y Rubén López-Martínez comunicaron el primer caso de basidiobolomicosis por *B. haptosporus*, y en 1990, Jorge Mayorga, Víctor Fernando Muñoz Estrada y Reynaldo Arosemena describieron la primera infección nasal y paranasal por *C. coronatus*.

## Sinonimia

Conidiobolomicosis, basidiobolomicosis, rinoficomicosis.

## Definición

Enfermedad de seres humanos y animales ocasionada por Zygomycetes del orden Entomophthorales, en particular *Conidiobolus coronatus* y *Basidiobolus ranarum* (*haptosporus*). Es tropical o subtropical y poco frecuente. Se manifiesta por una presentación rinofacial y una subcutánea, con edema e infiltración. En el estudio histopatológico el hongo presenta un halo eosinófilo característico. El huésped es normal desde los puntos de vista fisiológico e inmunitario.

## Datos epidemiológicos

Es poco frecuente, se han comunicado alrededor de 350 casos, 66% de basidiobolomicosis y 33% de conidiobolomicosis (figura 22-10), la mayoría proviene de Nigeria, Uganda Indonesia, República Dominicana y Brasil. Ambas predominan en varones, con una proporción de 3:1, aunque afectan a ambos sexos, y en el grupo étnico afroamericano; 80 y 40% de los casos de basidiobolomicosis ocurre en menores de 20 y de 10 años de edad, respectivamente, y 75% de los de conidiobolomicosis, en mayores de 20. No se han encontrado factores que predispongan, y sólo en un caso se ha encontrado asociación con trasplante renal. Hasta 2004, la forma gastrointestinal se había comunicado en 15 ocasiones en Kuwait, Brasil, Nigeria, y Arizona en Estados Unidos.

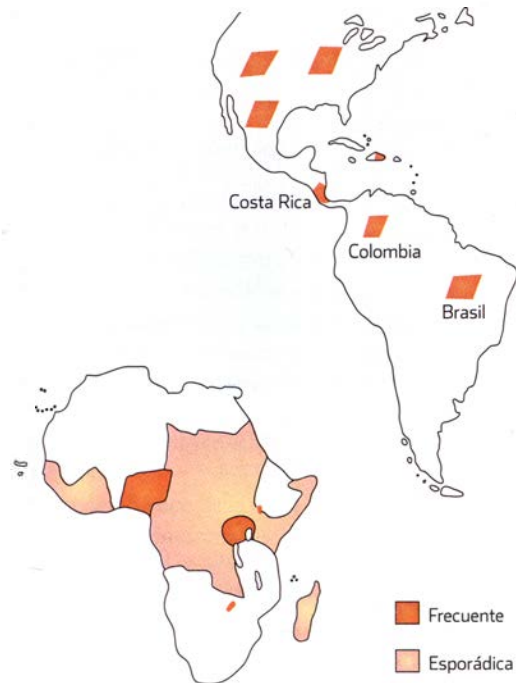


Figura 22-10. Distribución geográfica de las entomofotoromicosis.

Los hongos causales tienen amplia distribución mundial y se aíslan del medio, sobre todo durante los meses lluviosos. Los casos en seres humanos provienen de zonas tropicales de Asia, India, norte de Australia, y de África, en especial Nigeria, Camerún, Ghana y Congo; en Latinoamérica se conocen 48 casos, 37 de rinoentomofotoromicosis y 11 de basidiobolomicosis, que proceden de Brasil (84%), Colombia, Centroamérica (Costa Rica, Panamá, El Salvador), el Caribe (en República Dominicana se conocen más de 10 casos) y México (figura 22-10). Se han registrado casos esporádicos en Estados Unidos, Europa y Australia; ya se publicó el primer caso en China. Se han descrito en climas ecuatorial, tropical y semiárido.

La basidiobolomicosis se ha encontrado en caballos, perros, delfines y animales salvajes; la conidiobolomicosis, en caballos y chimpancés.

## Etiopatogenia

Se origina por Zygomycetes del orden Entomophthorales, familias Anylistaceae y Basidiobolaceae, y géneros *Conidiobolus* y *Basidiobolus*. Se han registrado tres especies causantes de infecciones en humano y animales: *Basidiobolus ranarum*, *Conidiobolus coronatum* y *Conidiobolus incongruus*. Esta última especie sólo se ha aislado en dos ocasiones, y la primera se ha encontrado en una amplia variedad de climas y áreas geográficas.

Taxonomía		
Orden	Familia	Género y especie
Entomophthorales	Anylistaceae Basidiobolaceae	<i>Conidiobolus coronatus</i> (Constantin y Batko, 1964) <i>C. incongruus</i> (Drechsler, 1960) <i>C. lamprauges</i> <i>Basidiobolus haptosporus</i> (Drechsler, 1947) <i>B. meristosporus</i> <i>B. ranarum</i>

El micelio no es tan extenso como en los mucorales, pero la reproducción sexual sigue el mismo patrón. La reproducción asexual difiere en que las esporas son expulsadas con fuerza o “disparadas” dentro del área circundante (balistosporas), y se adhieren a un insecto como vía para pasar al excremento de anfibios.

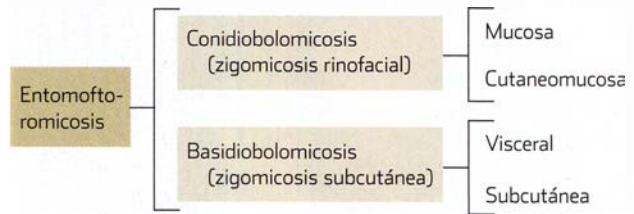
Estos microorganismos viven normalmente como saprofitos de plantas o sus restos, algas, algunos arácnidos, así como en el intestino y las heces de anfibios, mamíferos insectívoros y reptiles que se alimentan de insectos infectados; las esporas se adhieren a las patas de los insectos, los cuales actúan como vectores. En algunos lugares del mundo los lagartos están en contacto muy estrecho con los seres humanos. En condiciones controladas, se ha visto que *B. ranarum*, *Conidiobolus adiaeretus*, *C. iuxtagenitus*, *C. heterosporus*, *C. pumilus* y *C. firmipilleus* son capaces de utilizar glucógeno, quitina animal, gelatina, caseína, N-acetil glucosamina y trealosa. El aceite de girasol también favorece el crecimiento de estas especies, son capaces de colonizar tanto cadáveres de artrópodos (presentan altas cantidades de esporas en su interior) como algunas plantas que se encuentran en la superficie del agua.

Son hongos con un esporangio reducido a funcionar como un conidio que es enérgicamente lanzado al exterior cuando llega a la madurez; si éste no cae en un sustrato favorable, produce otro más pequeño. Crece de manera saprofitica en los cultivos, pero algunos requieren sustratos complejos.

*Basidiobolus haptosporus*, *B. meristosporus* y *B. ranarum* (Eidam, 1886) son sinónimos según se ha determinado por estudios antigénicos, análisis de restricción de ácido desoxirribonucleico ribosomal (rDNA) y bandas de isoenzimas. *Basidiobolus ranarum*, *C. coronatus* (Batko, 1964) y *C. incongruus* causan enfermedad en seres humanos, y *C. lamprauges*, en caballos.

Los hongos que actúan como patógenos son termotolerantes a 37 °C. La patogenia es casi desconocida, se considera que el hongo penetra por traumatismos con vegetales contaminados (espinas), picaduras de insectos, artrópodos o ácaros, incluso en dos pacientes empezó después de inyecciones intramusculares; también puede penetrar a las vías respiratorias y el tubo digestivo por inhalación o deglución de esporas. En la conidiobolomosis, después de la penetración se produce una reacción de tipo antígeno-anticuerpo o de lisis celular, que se manifiesta por fenómeno de Splendo-

• Cuadro 22-6. Clasificación de las entomoftoromicosis



re-Hoepli (véase capítulo 5); la sustancia eosinófila está constituida por fibrina, lipofuscina, fosfolípidos, lípidos ácidos o neutros y granulomas acompañados de una reacción fibrótica. En la basidiobolomosis no se conocen los factores predisponentes. Aunque se presenta en inmunocompetentes, cuando ya se encuentra establecida, la enfermedad puede agravarse con medicamentos inmunosupresores o enfermedades que generan alteraciones inmunitarias, como la diabetes.

Al parecer, la infección estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias de tipo Th2, como IL-4 e IL-10, así como factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , del inglés *tumor necrosis factor- $\alpha$* )

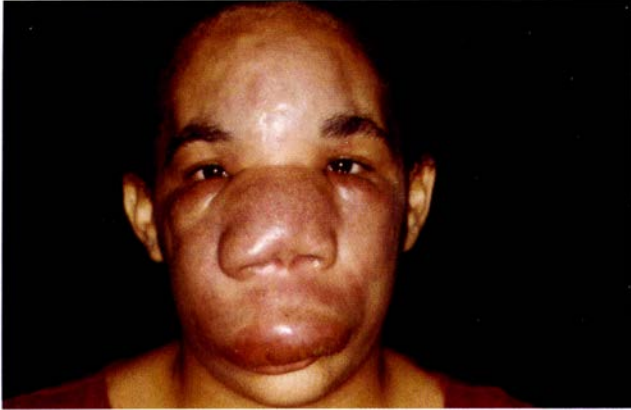
### Clasificación

Véase el cuadro 22-6.

### Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación. La forma rinofacial o rinoconidiobolomosis inicia con afección de la mucosa nasal por una lesión nodular, con obstrucción nasal que evoluciona en meses o años; se manifiesta por una tumefacción subcutánea que crece lentamente y que afecta la mucosa y los tejidos blandos de la región centrorfacial, con deformación de los mismos (fase I). Después afecta los senos paranasales, y puede sobrevenir epistaxis; luego se extiende de manera centrifuga hacia las regiones glabellar (entrecejo) y frontal, así como hacia los labios, las mejillas y los párpados; se observan gran aumento de volumen y deformación con aspecto de “tapir o hipopótamo” esta fase es precipitada por diabetes, infección por VIH/sida o fármacos inmunosupresores (fase II) (figuras 22-11 y 22-12). Las lesiones casi nunca se ulceran ni se tornan verrugosas. En etapas tardías hay afección de la faringe, las capas musculares, huesos y vísceras (fase III).

La basidiobolomosis subcutánea por lo regular se localiza en los hombros, el tronco, las extremidades superiores o inferiores, nalgas, cuello o cara (figura 22-13). Generalmente es unilateral; se inicia por un nódulo que aumenta de tamaño hasta dar la morfología característica; se forman grandes zonas infiltradas de consistencia dura y bien circunscritas, fijas a la fascia muscular pero no a piel, con superficie lisa o polilobulada (la piel se observa tensa), eritematosa y caliente (celulitis inflamatoria); rara vez hay descamación. Hay cierto grado de linfedema, pero sólo en ocasiones afecta



**Figura 22-11.** Conidiobolomycosis rinofacial.

ganglios linfáticos. Conforme el padecimiento se hace más crónico, las lesiones se manifiestan con aspecto pseudotumoral, y pueden aparecer lesiones satélite. La piel se observa atrófica e hiperpigmentada o hipopigmentada, y por lo general no se observan úlceras. Se refiere prurito, y escaso dolor a la palpación. Es rara la invasión de vísceras (hígado y pulmones), que ocurre por contigüidad hacia el mediastino, estómago o colon. Hasta el momento no se han identificado factores que predispongan a la forma gastrointestinal, al igual que a la subcutánea; sin embargo, alguno de los afectados ha tenido antecedente de intervención quirúrgica abdominal reciente (apendicectomía o corrección de hernia), por lo que no es imposible excluir la implantación del agente patógeno durante el acto quirúrgico. También se ha relacionado con diabetes mellitus, úlcera gástrica y con el hábito de pica. Se ha propuesto como vía de entrada la ingestión de esporas en alimentos y bebidas contaminados. En clínica puede simular enfermedad de Crohn o colitis infecciosa; además, se acompaña de la presencia de masas intraabdomi-



**Figura 22-12.** Rinoconidiobolomycosis.



**Figura 22-13.** Basidiobolomycosis subcutánea.

nales bien delimitadas, de tamaño variable, y consistencia sólida, que se confunden con cáncer y se diagnostican con endoscopia y biopsia o, en casos más extremos, con laparotomía. En algunos casos graves puede haber diseminación hacia el aparato genitourinario, con afección renal e identificación de elementos fúngicos en el urocultivo. Rara vez se han reportado masas hepáticas que simulan carcinomas, principalmente en niños.

Sólo se ha informado un caso de basidiobolomycosis diseminada con malestar general, síntomas y signos pulmonares (disnea y acortamiento del ciclo de inspiración-espирación) con masas subcutáneas induradas e indoloras al nivel de los hombros, la espalda y los brazos. Al parecer la diseminación ocurrió a partir de un foco intraabdominal gástrico.

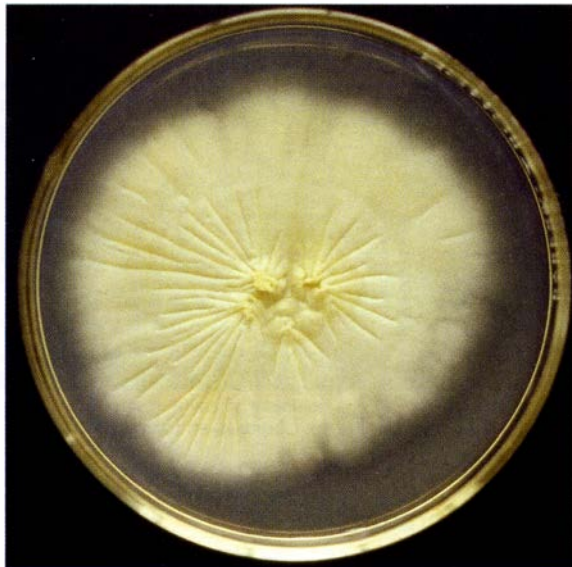
En animales, *Basidiobolus* afecta las partes laterales de la cabeza y el tronco, que presentan más contacto con materiales infectados; se ha aislado de anfibios, reptiles y murciélagos; se han demostrado lesiones subcutáneas en caballos, gastrointestinales en perros, y hay un reporte de infección diseminada en un búfalo carabao (*Bubalus bubalus carabane-sis*). *Conidiobolus* origina granulomas nasales, y es patógeno de insectos, delfines, chimpancés, ovejas, llamas y caballos.

### Estudio micológico

El examen directo se realiza con hidróxido de potasio (KOH). Dado que no hay exudado, es necesario utilizar un fragmento de tejido, que se macera con KOH al 20%; se observan hifas cortas y gruesas, con pocos tabiques o sin ellos.

Los cultivos se realizan tan pronto se obtenga el espécimen (ya que esta clase de zigomicetos no sobrevive mucho tiempo a temperaturas menores de 4 °C) en los medios habituales (agar glucosado de Sabouraud o extracto de levadura), sin cicloheximida, dado que ésta los inhibe; todos los que actúan como patógenos crecen a 37 °C. El desarrollo de las colonias tarda entre cinco y siete días, y puede haber colonias satélite.

Las especies de *Basidiobolus* se caracterizan por esporoforas con vesícula subesporangial; todas las células son



**Figura 22-14.** *Basidiobolus ranarum* (*B. haptosporus*).

mononucleadas, hay conidios y zigosporas (figura 22-14). Las colonias de *B. ranarum* (Eidem) son planas, glabras, de color gris a beige (beis), plegadas en el centro, con un patrón radiado y escaso micelio aéreo húmedo; en ocasiones muestran un aspecto céreo; tienen olor característico a humedad (que recuerda al de *Streptomyces*) y capacidad para esporular en un tiempo muy corto.

La técnica estándar de aislamiento de los microorganismos del suelo es el uso del medio de Martin, el cual contiene peptona y dextrosa con estreptomycinina y rosa de Bengala en pH bajo. Para seleccionar mucorales termotolerantes, hay un medio de cultivo que incluye benomil (*Benlate*) y antibióticos antibacterianos, con incubación a temperatura de 45 °C.

En el examen microscópico se encuentran filamentos gruesos de 8 a 20 micrómetros de diámetro con pocos tabiques; zigosporas de 20 a 50 micrómetros de diámetro con

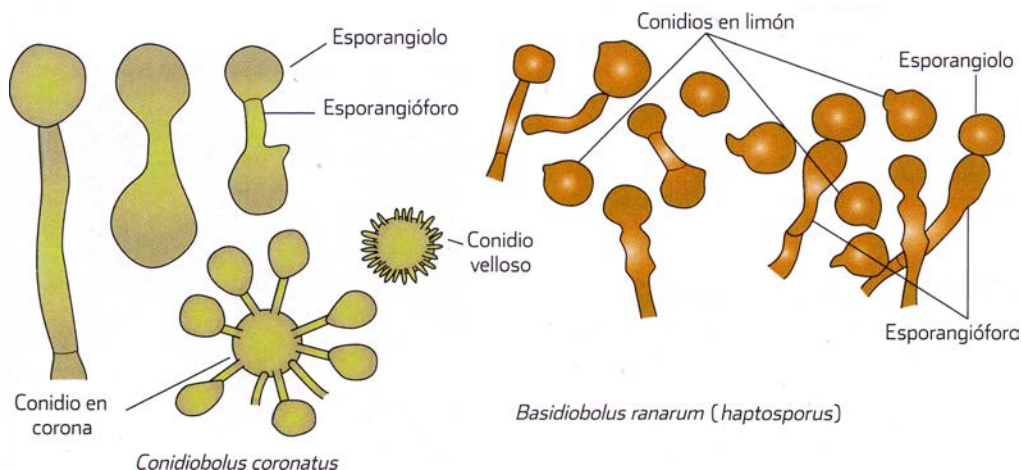
pared lisa u ondulada y una papila o pico que representa el remanente del tubo copulador (figuras 22-15 y 22-16), y que aparecen después de 10 a 14 días de la siembra por la unión de dos hifas vecinas que forman picos de conjugación y persisten en la superficie de la zigospora. Los esporangióforos muestran una parte terminal alargada que produce un esporangio unicelular (conidio adhesivo) que deja por debajo una vesícula subconidial o esporangiólo (figura 22-15); los conidios son proyectados con tal fuerza que se estampan en las paredes del tubo de cristal y se adhieren a las mismas. Rara vez hay clamidosporas o conidios catenulados.

Hay 27 especies de *Conidiobolus*; la especie tipo es *C. coronatus* (Costantin, Batko) que se considera sinónimo de *Delacoixia coronata* (de Hoog y Guarro, 1995); tiene distribución mundial, pero principalmente tropical. Crece a 30 a 37 °C; es sensible, además, al cloranfenicol (figuras 22-17 y 22-18). La colonia, de crecimiento rápido, es glabra, plegada y de color café (marrón); se encuentra cubierta por un fino micelio, y las paredes del tubo están llenas de conidios, puestos que son lanzados con fuerza hasta a 30 cm de distancia.

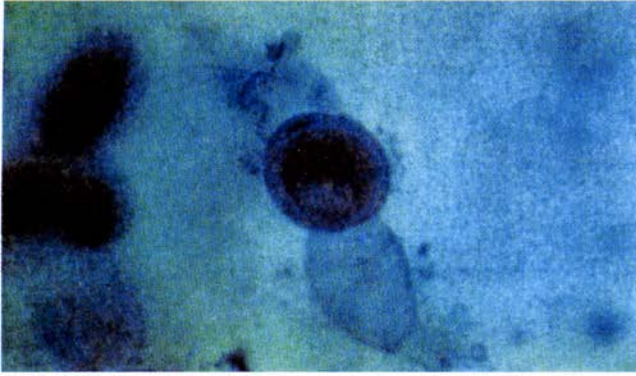
En el examen microscópico se caracteriza por esporóforos sin vesícula subesporangial, núcleo difícil de observar durante las mitosis, y nucleolo prominente; se encuentran conidios de 25 a 45 micrómetros de diámetro producidos por conidióforos cortos y no ramificados; algunos tienen vellosidades en su superficie, y otros, una papila prominente (en limón) como resultado de la presión con que son expulsados, y que da lugar a nuevas esporas; además, hay conidios con varias papilas y esporas que se distribuyen en forma de corona y filamentos en mancuerna (figura 22-17); estos últimos se forman con dos conidios unidos por un filamento y a veces se observa el conidio solamente con una especie de tubo germinativo; se observan pocas zigosporas.

### Datos histopatológicos

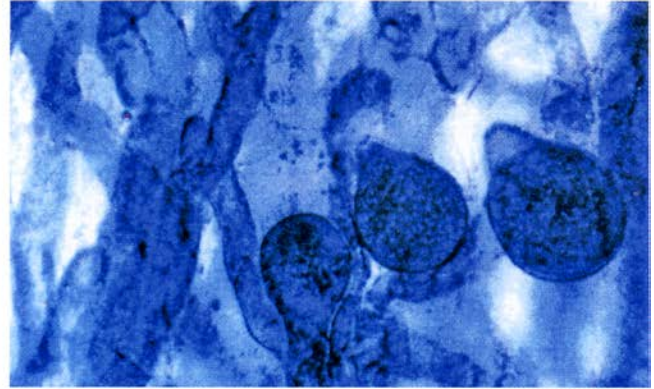
En la fase II la biopsia debe tomarse de la región glabellar. Hay reacción inflamatoria inicial, luego granulomatosa en la hipodermis, con infiltrados predominantemente de mono-



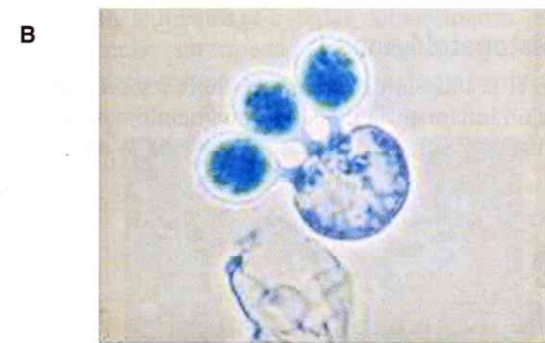
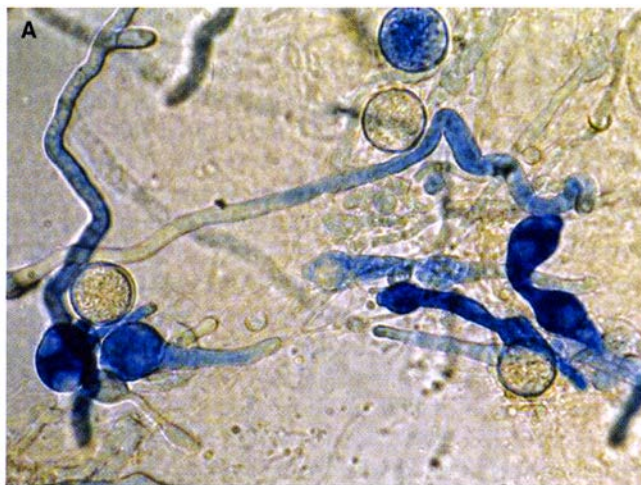
**Figura 22-15.** Características microscópicas de Entomophthorales. (Modificada de McGinnis M. Lab Handbook Med Myc. London. Academic Press 1990.)



**Figura 22-16.** *Basidiobolus ranarum* (*B. haptosporus*), zigospora y papila.



**Figura 22-18.** *Conidiobolus* sp. Conidios en forma de limón.



**Figura 22-17.** *C. coronatus*. **A)** Conidios con vellosidades y conidios con papila. **B)** Zigosporas y filamentos dilatados en mancuerna.

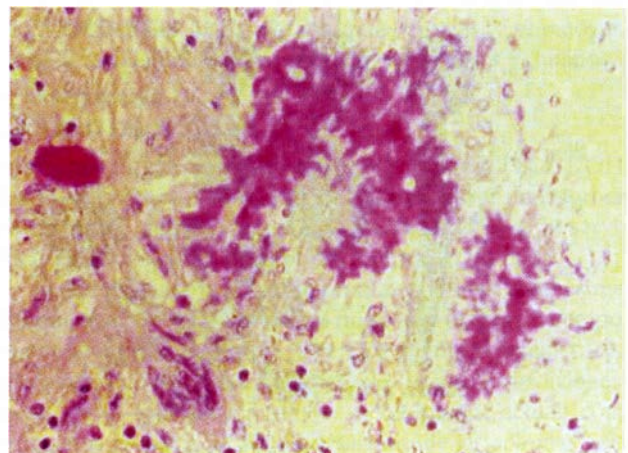
nucleares, neutrófilos y eosinófilos; en menor medida se pueden observar células epitelioides y gigantes multinucleadas; se encuentran trombosis vascular e hifas gruesas de 2 a 6 (y hasta 20) micrómetros de diámetro, con tabiques escasos y rodeadas de material eosinófilo radiado (fenómeno de Splendore-Hoeppli), fácil de observar con hematoxilina y eosina, PAS y tinción de Gomori-Grocott (figura 22-19). En etapas tardías se ha descrito una fase regresiva, o puede encontrarse fibrosis.

### Datos de laboratorio

Se encuentran leucocitosis, eosinofilia y aumento de la sedimentación globular. Se implementan técnicas de serodiagnóstico por inmunodifusión para conidiobolomicosis y basidiobolomicosis (*C. coronatus* y *B. ranarum*).

Las radiografías de cráneo muestran incremento de tejidos blandos, antro opaco, obliteración del espacio nasal, y engrosamiento de la mucosa. En la fase III hay afección de huesos y de cartílago. En algunos casos en los que no se logra el aislamiento del agente patógeno de manera exitosa o los estudios histológicos no son concluyentes, el serodiagnóstico puede ser una alternativa adecuada dada la diversidad antigénica entre las especies de esta clase de hongos. La estimación de los títulos séricos de anticuerpos ha demostrado aumentos de las concentraciones de inmunoglobulinas específicas contra la fase micelial de *B. ranarum*, las cuales son de clase IgG1 e IgG3.

Se han obtenido antígenos filtrados a partir de colonias de *B. ranarum* y *C. coronatus* para realizar pruebas de inmunodifusión, que han mostrado 100% de especificidad, y cuyo valor puede ser pronóstico; se ha observado disminución de las cifras de precipitinas en pacientes tratados de manera exitosa.



**Figura 22-19.** Conidiobolomicosis, la biopsia muestra filamentos cenocíticos con el fenómeno de Splendore-Hoeppli (PAS 40×).

• **Cuadro 22-7.** Diagnóstico diferencial en zigomicosis

	Mucormicosis	Entomofotoromicosis
Distribución	Universal	Áreas tropicales y subtropicales
Factores predisponentes	Sí (diabetes)	No hay
Tipo	Sistémica (centrofacial)	Localizada (cutaneomucosa o subcutánea)
Datos clínicos	Necrosis cutánea	Celulitis inflamatoria
Evolución	Aguda	Crónica
Estudio histopatológico	Necrosis y trombosis Invasión vascular fúngica	Inflamación crónica granulomatosa Hongo con fenómeno de Splendore-Hoeppli
Tratamiento	Anfotericina B	Yoduro de potasio, itraconazol
Pronóstico	Mortal	Benigno

**Diagnóstico diferencial**

Paniculitis, linfomas, seudolinfomas, sarcoidosis, sarcomas, escleroma, celulitis bacterianas, rinosporidiosis (figura 30-4), pólipos nasales y filariasis. Es importante definir claramente entre las dos presentaciones de zigomicosis (cuadro 22-7).

En la infección intraabdominal, con enfermedad de Crohn y colitis por otras causas.

En el estudio histológico se debe diferenciar de otros zigomicetos.

**Complicaciones**

Obstrucción nasal, disfagia, incapacidad funcional articular.

**Tratamiento**

El mejor tratamiento de la conidiobolomycosis es el itraconazol, 300 mg/día durante 6 a 9 meses. También se utiliza anfotericina B según los esquemas señalados para otras micosis (cap. 35); dapsona (diaminodifenilsulfona [DDS]), 1 a 2 mg/kg de peso corporal al día, o ketoconazol, 400 mg/día, cualquiera durante tres meses. Hay poca experiencia, pero también muestra respuesta al yoduro de potasio, trimetoprim-sulfametoxazol, 5-fluorocitosina y fluconazol.

En basidiobolomycosis, el tratamiento más adecuado es el yoduro de potasio, 25 a 50 mg/kg/día por lo menos durante 6 a 12 meses (y continuado durante 4 a 6 semanas más después de la curación clínica); también es útil el trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 mg, una a dos tabletas cada 12 h al menos durante dos meses, o el ketoconazol. Más recientemente se han utilizado esquemas terapéuticos con itraconazol y fluconazol. Si no hay respuesta se utiliza anfotericina B. Cuando sea conveniente o se trate de casos extremos se instituirán maniobras quirúrgicas combinadas con tratamiento con anfotericina. Algunas combinaciones terapéuticas utilizadas son trimetoprim-sulfametoxazol con ketoconazol, itraconazol o fluconazol. Otras alternativas constituyen trimetoprim con sulfametoxazol y dapsona.

En afección gastrointestinal, se procede a resección quirúrgica de los segmentos afectados, combinada con tratamiento con itraconazol; se ha señalado riesgo de diseminación con el empleo de maniobras invasivas.

**Pronóstico**

La mortalidad es de 2%; hay recurrencias después de curación aparente. Algunos autores han señalado curaciones espontáneas ocasionales en uno a dos años.

**Bibliografía**

- Ameen M, Arenas R, Martínez-Luna E, Reyes M, Zacarias R. *The emergence of mucormycosis as an important opportunistic fungal infection: Five cases presenting to a tertiary referral center for mycology.* Int J Dermatol 2007;46:380-384.
- Bandeira V, Monteiro-Bandeira A. *Entomofotoromicosis. Zigomicosis. Histopatología con relato de casos clínicos.* Arch Argent Dermatol 2007;57:143-50.
- Barr A, Nolar M, Grant W et al. *Rhinoorbital and pulmonary zygomycosis post pulmonary aspergilloma in a patient with chronic lymphocytic leukaemia.* Acta Biomed 2006;77(Suppl 4):13-18.
- Bigliuzzi C, Poletti V, Dell' Amore, Saragoni L, Colby T. *Disseminated basidiobolomycosis in an immunocompetent woman.* J Clin Microbiol 2004;42(3):1367-1369.
- Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*, 7th ed. Oxford. Blackwell Publishing 2004:31.85-31.86.
- Chakrabarti A, Kumar P, Padhye AA et al. *Primary cutaneous zygomycosis due to Saksenaia vasiformis and Apophysomyces elegans.* Clin Infect Dis 1997;24(4):580-583.
- Choonhakam C. *Concurrent subcutaneous and visceral basidiobolomycosis in a renal transplant patient.* Clin Exp Dermatol 2004;29(4):369-372.
- De León-Bojorge B, Ruiz-Maldonado R, López-Martínez R. *Subcutaneous phycomycosis caused by Basidiobolus haptosporus. A clinicopathological and mycologic study in a child.* Pediatr Dermatol 1988;5(1):33-36.
- Ellis DH. *Systemic zygomycosis.* En: Merz WG, Hay R (eds). *Medical mycology.* Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 10th ed. London. Hodder Arnold 2005:659-686.
- Frye CB, Reinhardt J. *Characterization of the zygomycete genus Rhizopus.* Mycopathologia 1993;124:139-147.
- Greenberg RN, Scot LJ, Vaughn HH et al. *Zygomycosis (mucormycosis) emerging clinical importance and new treatments.* Curr Op Infect Dis 2004;17:517-525.
- Greene CE. *Infection with basidiobolus ranarum in two dogs.* J Am Vet Med Assoc 2002;221(4):528-532.

- ◆ Isa-Isa R, Arenas R. *Las micosis superficiales subcutáneas y pseudo-micosis en República Dominicana-México*. Medigraphic 2009;88-94.
- ◆ Iwen PC, Sigler L, Noel RK et al. *Mucor circinelloides was identified by molecular methods as a cause of primary cutaneous zygomycosis*. J Clin Microbiol 2007;45(2):636-690.
- ◆ Kaufman R, Mendoza L, Standard PD. *Immunodiffusion test for serodiagnosing subcutaneous zygomycosis*. J Clin Microbiol 1990;(2899):1887-1890.
- ◆ Khan ZU, Khoursheed M, Makar R, Waheeb AL, Bader AL, Muzaini AL, Chandu R, Mustafa AS. *Basidiobolus ranarum as an etiologic agent of gastrointestinal zygomycosis*. J Clin Microbiol 2001;39(6):2360-2363.
- ◆ Kimura M, Smith MB, McGinnis MR. *Zygomycosis due to Apophysomyces elegans: report of 2 cases and review of the literature*. Arch Pathol Lab Med 1999;123(5):386-390.
- ◆ Kontoyiannis DP, Lee FY, Mossad SB, Aclal KA. *Pulmonary mucormycosis: The last 30 years*. Arch Intern Med 1999;159(12):1301-1309.
- ◆ Kontoyiannis DP, Lewis RE. *Invasive zygomycosis: Update on pathogenesis, clinical manifestations and management*. Infect Dis Clin N Am 2006;20:581-607.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*, 2a ed. México. Trillas 2006:111-116.
- ◆ Loree S, Dompmartin A, Duhamel C et al. *Mucormycose cutanée primaire. Rapport d'un cas chez un greffé cardiaque et revue de la littérature*. J Mycol Med 2001;11:44-49.
- ◆ Losee JE, Selber J, Vega S et al. *Primary cutaneous mucormycosis: Guide to surgical management*. Ann Plast Surg 2002;49:385-390.
- ◆ Machouart M, Larché J, Burton K et al. *Genetic identification of the main opportunistic Mucorales by PCR-restriction fragment length polymorphism*. J Clin Microbiol 2006;44(3):805-810.
- ◆ Manning RJ. *Saprotrophy of Conidiobolus and Basidiobolus in leaf litter*. Mycol Res 2007;111:1437-1449.
- ◆ Marques da Fonseca AP, Marques da Fonseca WS, Costa Araujo RD et al. *Zigomicose rinofacial. Relato de quatro novos casos*. Med Cut ILA 1996;34:66-72.
- ◆ Mayorga JA, Muñoz VF, Arosemena R. *Infección nasal y paranasal por C. coronatus: primer caso en México*. J Clin Microbiol 1990;28(9):1887-1890.
- ◆ Mayorga R, Muñoz Estrada F. *Entomophthoromycosis*. En: Arenas R, Estrada R. Tropical Dermatology. Texas. Landes Bioscience 2001:77-81.
- ◆ Munir M, Jones NS. *Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension: a case report and review of optimum management*. J Larynx & Otolaryngology 2007;121:192-195.
- ◆ Naggie S, Perfect JR. *Molds: Hyalohyphomycosis, phaeohyphomycosis and zygomycosis*. Clin Chest Med 2009;30:337-353.
- ◆ Nemenqani D, Yaqoob N, Khoja H, Al Saif O, Amra NK, Amr SS. *Gastrointestinal basidiobolomycosis: an unusual fungal infection mimicking colon cancer*. Arch Pathol Lab Med 2009;133(12):1938-42.
- ◆ Oh D, Notrica D. *Primary cutaneous mucormycosis in infants and neonates*. Case report and review of the literature. J Pediatr Surg 2002;37:1607-1611.
- ◆ Pagano L, Caira M, Candoni A et al. *The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study*. Hematologica 2006;91:1068-1075.
- ◆ Pérez JA, Correa A, Fuentes J, Meléndez E. *Conidiobolomycosis: reporte de un caso con alteraciones histopatológicas*. Biomedica 2004;24(4):350-5.
- ◆ Pérez-Urbe A, Molina de Soschin D, Arenas R et al. *Mucormycosis cutánea primaria en una paciente con virus de la inmunodeficiencia humana*. Rev Iberoam Micol 2005;22:116-119.
- ◆ Rippon JW. *Micología Médica*. Philadelphia. Interamericana 1998:156,739-741.
- ◆ Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al. *Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases*. Clin Infect Dis 2005;41:634.
- ◆ Romero-Zamora JL, Bonifaz A, Sánchez CJ et al. *Mucormycosis rinocerebral*. Reporte de doce casos. Rev Méd Hosp Gen Méx 2000;63(3):178-184.
- ◆ Rubin AI, Grossman M. *Bull's eye cutaneous infarct of zygomycosis: A bedside diagnosis confirmed by touch preparation*. J Am Acad Dermatol 2004;51:996-1001.
- ◆ Shah A, Lagvanker S, Shah A. *Cutaneous mucormycosis in children*. Ind Pediatr 2006;43(17):167-170.
- ◆ Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. *Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside*. Clin Infect Dis 2009;48(12):1743-51.
- ◆ Tobon AM, Arango M, Fernández D et al. *Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy*. Clin Infect Dis 2003;36:1488-1491.
- ◆ Van der Berk GE. *A fatal pseudo-tumour: disseminated basidiobolomycosis*. Infect Dis 2006;6:140.
- ◆ Yang X, Li Y, Zhou X, Wang Y et al. *Rhinofacial conidiobolomycosis caused by Conidiobolus coronatus in a Chinese rice farmer*. Mycoses 2009;53(4):369-73.
- ◆ Yoon YK, Kim MJ, Chung YG, Shin IY. *Successful treatment of a case with rhino-orbital-cerebral mucormycosis by the combination of neurosurgical intervention and the sequential use of amphotericin B and posaconazole*. J Korean Neurosurg Soc 2010;47(1):74-7.
- ◆ Zaitz C. *Zygomycosis*. En: Tyring S, Lupi O, Hengge U. Tropical Dermatology. China. Elsevier Churchill Livingstone 2006:210-212.



En 1729, Pier Antonio Micheli, un botánico de Florencia, en su *Nova plantarum*, acuñó el término *Aspergillus* al comparar el conidióforo de ese hongo con el *aspergillum* ceremonial utilizado para rociar agua bendita. En 1809, Johann Heinrich Friedrich Link aisló siete especies a partir de vegetales en descomposición, entre ellas, *A. flavus*, *A. candidus* y *A. glaucus*. En 1815, A. C. Mayer y G. Emmert describieron la enfermedad pulmonar en animales. En 1842, John Hughes Bennett, en su tesis recepcional “*On the parasitic vegetable structures found growing in living animals*” reconoció parásitos vegetales en seres humanos, pero no está perfectamente demostrado que correspondieran a *Aspergillus*. En 1847, Theodor Sluyter informó en Berlín, con motivo de su tesis, el primer caso de aspergilosis pulmonar. En 1850, J. B. Georg W. Fresenius, quien fue cirujano y botánico, dedicado a la ayuda a los desamparados, describió la infección en un ave; llamó a la micosis aspergilosis, y al hongo *A. fumigatus*, consignando esta descripción en publicaciones como *Die Flora von Frankfurt, Beiträge zur Mykologie* (La flora de Frankfurt, contribuciones a la micología) y principalmente *Senckenbergische Stiftung* (Fundación Senckenbergische).

En 1856, Rudolph Virchow informó cuatro casos de enfermedad broncopulmonar, y realizó una autopsia; su trabajo se considera un clásico de la patología descriptiva. En ese mismo año, Sebastiano Rivolta describió la enfermedad en caballos. En 1897, G. Dieulafoy, A. Changemesse y G. F. I. Widal describieron la seudotuberculosis micótica en cebadores de aves. En ese mismo año, L. Rénon publicó en París su libro *Etude sur les Aspergilloles chez les animaux et chez l'Homme* (Estudio de las aspergilosis en animales y seres humanos), al que muchos atribuyen haber despertado el interés por estas enfermedades en Europa, ya que hace referencia al desarrollo y tipos de lesiones, susceptibilidad, así como a factores ambientales y alérgicos.

En 1902, C. Ceni y C. Besta, en Italia, señalaron la existencia de metabolitos de *A. fumigatus* y *A. flavescens*, tóxicos para animales. En 1906, E. Bodin y L. Gautier, en Francia, escribieron sobre las toxinas de *A. fumigatus*, y en 1928, Romanov y Tscherniak identificaron en caballos la forma cerebral. En 1939, A. T. Henrici, de Estados Unidos, aisló endotoxinas del mismo hongo, y en estudios en conejos comprobó las capacidades hemolíticas, pirógenas, neurotóxicas e histotóxicas de estos compuestos. Encontró además que los perros son altamente susceptibles a estas toxinas y, por el contrario, las palomas son muy resistentes, aunque observó susceptibilidad a la infección.

En 1924, W. W. Cleland encontró aspergilosis pulmonar consecutiva a una herida por proyectil disparado por arma

de fuego. En 1926, M. E. Lapham señaló su aparición debida a tuberculosis. En 1938, F. Devé describió el aspergiloma como micetoma intrabronquiectásico. En 1939, Link publicó el primer caso diseminado con lesiones en el sistema nervioso central (SNC).

En 1951, Antonio González Ochoa (figura 1-11) comunicó el primer caso en México en una paciente con afección pulmonar.

En 1952, K. F. W. Hinson, A. J. Moon y colaboradores informaron ocho casos y revisaron las modalidades broncopulmonares. En 1957, Olivier Monod, G. D. Pesle y colaboradores completaron la descripción del aspergiloma, y compararon su aspecto con el de una trufa. En 1960 y 1961, apareció en Inglaterra una epidemia por consumo de alimentos contaminados por aflatoxinas, que diezmó a animales, en particular aves de corral, así como a ganados bovino y porcino. En 1965 se publicó *A manual of aspergilli* de Raper y Thom en donde se clasificaron 18 grupos, 132 especies y 18 variedades. En 1983, M. G. Rinaldi reconoció la existencia de 19 especies patógenas, pero ya se han agregado otras.

## Defnición

Micosis de animales y seres humanos, causadas por hongos oportunistas del género *Aspergillus*, en especial *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus*, que causan 95% de las infecciones. Pueden dar enfermedad pulmonar alérgica o invasiva, aspergiloma, diseminarse al SNC u otros órganos, o localizarse, como en otomicosis, onicomicosis, queratitis y micetoma. En inmunodeficientes es sistémica y mortal.

## Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita y rara. Afecta a cualquier grupo de edad o étnico, y a ambos sexos; predomina en varones adultos; 12% de los aspergilomas se ha observado en tuberculosos curados, pacientes con bronquiectasias, y personas con cavitaciones por histoplasmosis. Las presentaciones alérgicas parecen más frecuentes en campesinos y en quienes trabajan con granos, como los empleados de silos y molinos.

Los factores predisponentes son neutropenia; desnutrición, antecedente de absceso hepático amebiano; alcoholismo crónico; carcinomas pulmonares; uso de antibióticos de amplio espectro, citotóxicos y glucocorticoides; leucemia, y trasplantes de órganos, en especial de médula ósea (20 a 40%), aunque en estos individuos ha disminuido por el uso de ciclosporina A. Se observa poco en pacientes con SIDA

(síndrome de inmunodeficiencia adquirida), pues en ellos disminuyen los linfocitos y no los neutrófilos; sin embargo, se han descrito el aspergiloma y formas diseminadas. A veces no se encuentra un factor predisponente. En sujetos con inmunodeficiencia predominan las modalidades diseminadas.

La presentación alérgica y la mayoría de los casos por invasión o sin ella, dependen de *A. fumigatus* (56 a 90%); los aspergilomas principalmente son causados por *A. niger*, *A. flavus* y *A. fumigatus*. *Aspergillus* tiene distribución universal, sobre todo en climas con estaciones secas y húmedas alternadas. El aspergiloma predomina en Francia, Inglaterra y países nórdicos; es poco frecuente en América y zonas tropicales. La forma paranasal se ha observado sobre todo en Sudán y en las regiones calientes y húmedas del sudeste de Estados Unidos, donde constituye una enfermedad ocupacional. En México, la incidencia es de 5% en pacientes con neumopatías.

En pavos y pollos hay epidemias de aspergilosis de vías respiratorias por consumo de granos contaminados; a esto se atribuye 10% de las muertes de pollitos. En bovinos y ovinos ocasiona abortos.

## Etiopatogenia

La familia Aspergillaceae tiene dos géneros: *Penicillium* y *Aspergillus*. De este último se conocen alrededor de 185 especies, de las cuales 34 se han asociado a enfermedad en seres humanos. Estos hongos son anamorfos (Deuteromycetes); sin embargo, en algunos se conocen sus formas teleomorfas (Ascomycetes) en las cuales los taxonomistas han dejado la misma terminología para evitar confusiones. Sólo se han identificado como patógenas unas 19 especies; las más importantes son las *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger* que generan 95% de las infecciones.

Especies más frecuentes de *Aspergillus*.

*A. fumigatus* (Fresenius, 1850).

*A. flavus* (Link, 1809).

*A. niger* (van Tieghem, 1867).

*A. nidulans* ([Eidam] Winters, 1884).

*A. terreus* (Thom, 1918).

*A. fumigatus* es la especie más virulenta; tienen menos interés *A. glaucus*, *A. versicolor*, *A. deflexus*, *A. oryzae*, *A. ustus*, *A. ochraceus*, *A. clavatus*, *A. niveus*, *A. restrictus* y *A. candidus*. En las presentaciones paranasales son más frecuentes *A. flavus* y *A. fumigatus*.

Los hongos del género *Aspergillus* están muy difundidos, y son oportunistas que viven como saprofitos en el suelo, vegetales en descomposición, cualquier tipo de materia orgánica, como pintura fresca, alimentos enlatados abiertos o ricos en carbohidratos, ropa vieja, recipientes con agua sin usar, reactivos químicos, paredes de refrigeradores, sistemas de ventilación, cuartos de hospital, bolsas de diálisis, e incluso lentes de contacto blandas. Es probable que los hongos produzcan endotoxinas (véase Hongos, cap. 2). Se ha demos-

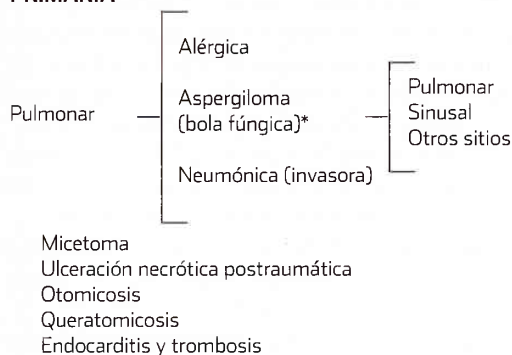
trado que *A. flavus*, cuando se desarrolla sobre granos de cereales, produce hepatotoxinas y aflatoxinas carcinógenas. Tales hongos se encuentran en el aire, incluso en los desiertos y en las capas altas de la atmósfera; cualquiera puede originar reacciones alérgicas por hipersensibilidad cuando hay exposición continua. Las infecciones nosocomiales se presentan cuando hay trabajos de construcción cerca de pabellones de enfermos neutropénicos.

Las especies que actúan como patógenas son termotolerantes; *A. fumigatus* puede crecer a temperaturas de 20 a 50 °C. Los conidios penetran por inhalación dados su tamaño y sus propiedades aerodinámicas, y llegan a las partes distales de los alvéolos pulmonares; su crecimiento incontrolado en los pulmones los convierte en una forma en potencia angioinvasiva. Las modalidades clínicas dependen de la transformación del hongo de saprofito en parásito. Al parecer los bronquios constituyen un nicho ecológico, debido a la presencia de nutrientes y condiciones de temperatura. La invasión sólo ocurre cuando las defensas fagocíticas del huésped se debilitan por la inmunosupresión.

La exposición a grandes cantidades de conidios da lugar a alveolitis; también se instala en una cavidad pulmonar de cualquier origen, como cavernas por tuberculosis o bronquiectasias, o en cualquier forma de necrosis pulmonar, incluso sarcoidosis o neumocistosis. En el aspergiloma, los hongos colonizan la cavidad y forman una bola o pelota fúngica que actúa como válvula que permite la entrada de aire con la inspiración y evita la salida durante la espiración. Los hongos pueden ser alérgicos y causar enfermedad localizada en los pulmones y los senos paranasales. En neutropénicos hay gran desarrollo fúngico con diseminación grave hacia otros órganos. La gravedad del cuadro clínico depende de la frecuencia y cantidad de conidios inhalados, así como del estado inmunitario del paciente.

Es factible que se introduzca por otras vías, como inoculación directa de la córnea (queratitis), el tejido celular subcutáneo (micetoma) o la sangre en usuarios de drogas por vía intravenosa, en prótesis valvulares o por catéteres arteriales.

La patogenia es compleja y confusa. Se consideran factores de virulencia: crecimiento a 37 °C; síntesis y liberación de sustancias tóxicas como restrictocina (que produce muerte de las células del huésped) o gliotoxina (con efecto inmunodepresor e inhibidor de la fagocitosis de los macrófagos y de las funciones de neutrófilos y linfocitos); producción de enzimas proteolíticas; por ejemplo, la capacidad de *A. fumigatus* de generar elastasa se correlaciona con la virulencia en ratones. Hay otras enzimas como serina proteasa de 33 kDa, aspartil proteasa de 38 kDa, metaloproteasa de 40 kDa, y dipeptidil peptidasas de 88 y 94 kDa, que son capaces de degradar los factores humorales; adhesinas hidrofóbicas ("rodlets") que tienen una configuración en forma de varillas y promueven la interacción entre las células fúngicas y las del huésped, y facilitan la adhesión del hongo a proteínas como la albúmina y el colágeno. Recientemente se ha descubierto la capacidad de este hongo para formar biopelículas, pero no se ha comprobado su papel en la patogenia.

• **Cuadro 23-1.** Clasificación de la aspergilosis**PRIMARIA****SECUNDARIA (DISEMINADA)**

Sistema nervioso central  
 Piel  
 Otros órganos

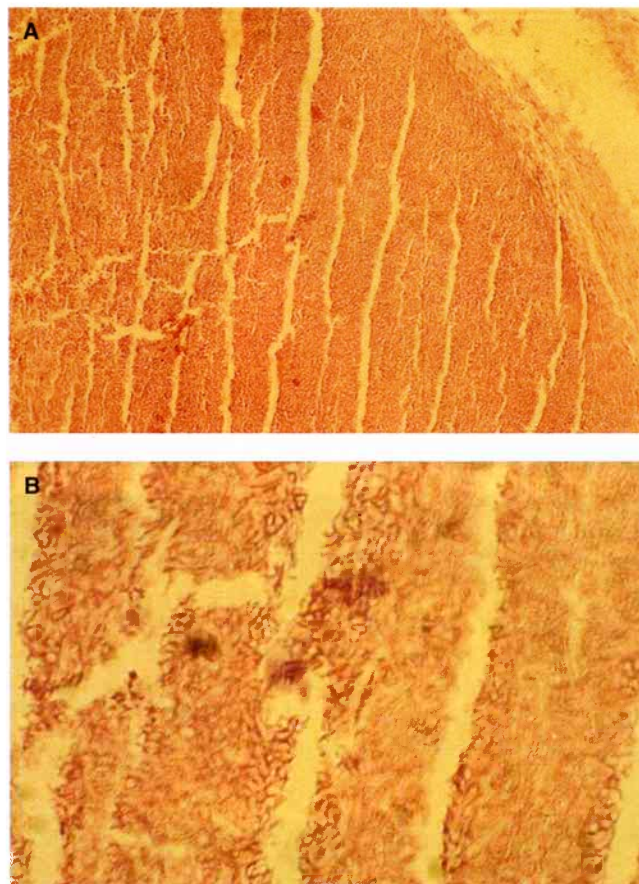
\*Impropriadamente llamada micetoma por *Aspergillus*.

La defensa primaria es innata; en cambio, en las presentaciones alérgicas la respuesta adquirida contribuye más a la enfermedad que al control de la misma. En sujetos con alteraciones inmunitarias puede haber defectos en la función de neutrófilos (enfermedad granulomatosa crónica) o neutropenia prolongada inducida por fármacos citotóxicos. *A. fumigatus* produce *in vitro* antioxidantes como catalasas, superóxido dismutasas y fosfolipasas (el daño endotelial depende de estas últimas), así como fosfolípidos que inhiben la activación del complemento. Por otro lado, las esporas carecen de  $\beta$ -glucanos en su superficie (compuestos fundamentales en el reconocimiento antigénico por parte del sistema inmunitario). Este hongo tiene una gran variabilidad genética, aun mayor en muestras clínicas que en aislados del ambiente.

A últimas fechas se han identificado mutaciones en el gen *cyp51A* de *A. fumigatus*, lo cual le permite sustituciones de aminoácidos (glicina-54 y 138C) que le confieren resistencia a itraconazol y posaconazol (y sensibilidad variable a algunos azoles empleados como fungicidas en la agricultura, como fenbuconazol, tebuconazol, metconazol, difenoconazol, propiconazol, triflumizol y flusilazol).

## Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación. Las aspergilosis se clasifican en primarias y secundarias, y pueden generar enfermedades localizadas o sistémicas (cuadro 23-1). Sin embargo, el espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio: infección de senos paranasales, broncopulmonar alérgica, aspergiloma, pulmonar crónica, infección del SNC, invasiva, fungemia, ocular, endocarditis y miocarditis, otomicosis, gastrointestinal, hepática, esplénica, en receptores de trasplantes de órganos sólidos (corazón y pul-



**Figura 23-1.** Estudio histopatológico. **A)** Aspergiloma pulmonar. **B)** Aspergilosis, filamentos PAS-positivos.

món), invasiva en pacientes con sida, pulmonar invasiva en recién nacidos, y formas cutáneas.

Las infecciones de senos paranasales pueden ser sólo colonización, o varían de modalidades benignas a invasivas; la presentación nasoorbitaria afecta principalmente los senos etmoidal y maxilar; se manifiesta por edema unilateral periorbitario, proptosis e inflamación.

La modalidad broncopulmonar alérgica es más frecuente en atópicos, aparece 8 a 10 h después de exposición a las esporas, y dura 24 a 48 h; se manifiesta por alveolitis o asma clásica, tos seca o productiva, malestar general y reducción de peso. También puede haber formas alérgicas sin datos pulmonares, en cuyo caso se manifiestan por rinitis, con rinorrea, congestión y prurito nasal y epífora. En la presentación broncopulmonar hay accesos constantes de tos productiva que puede llegar a la hemoptisis, así como disnea, fiebre, escalofríos y malestar general. En caso de bronquitis mucomembranosa, los síntomas son más crónicos e intensos, con esputo gelatinoso y hemoptoico; casi nunca aparece sinusitis. En la forma invasiva pulmonar aguda la mortalidad es de 95%.

En el aspergiloma los síntomas son similares, con malestar general, pero la hemoptisis es más importante (figura 23-1). En pacientes inmunodeprimidos, a partir de este sitio se produce una infección diseminada.



**Figura 23-2.** Aspergilosis diseminada ante la leucemia. **A)** Lesiones en piel. **B)** Abscesos mesentéricos.

La modalidad neumónica o invasiva se ha observado asociada con neoplasias hematológicas, trasplantes y antecedente de absceso hepático amebiano. Se manifiesta por síntomas pulmonares intensos, con dolor, tos con expectoración mucopurulenta o hemoptisis, disnea, y frote pleural.

En las formas diseminadas hay invasión vascular, así como trombosis y embolia que distribuyen los hongos a diferentes sitios (20 a 50%) y provocan reacciones granulomatosas; las manifestaciones dependen de los órganos afectados; en huesos, hay lesiones osteolíticas, y rara vez afección de otros órganos, como vejiga, endocardio, hígado, bazo o tubo digestivo; la fungemia es poco frecuente.

Lo más habitual es la invasión cerebral, con abscesos y meningitis aguda rápidamente mortal; se presenta en neutropénicos, asociada a enfermedades malignas de la sangre, en receptores de trasplante, o en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

Las lesiones en la piel pueden ser primarias o secundarias. Las primeras suelen aparecer en sitios de inserción de catéteres, por inoculación traumática, vendajes oclusivos, intervención quirúrgica o quemaduras. La colonización de quemaduras dificulta la cicatrización y puede causar necro-

sis. Las lesiones en la piel secundarias o por diseminación hematogena tienen una puerta de entrada pulmonar o son extensión de una cavidad, como los senos paranasales. En receptores de trasplante y en sujetos con sida se encuentran formas diseminadas casi siempre hacia órganos sólidos. En la piel, la topografía más frecuente son los brazos, las piernas y el tronco (5%), quizá se detecten pápulas, abscesos, nódulos rojizos o de color púrpura, o placas eritematovioláceas induradas que evolucionan hacia necrosis (figura 23-2); en ocasiones se encuentran pústulas, abscesos o ulceración.

En la cavidad bucal simula las lesiones causadas por zigomicetos. Se producen principalmente por *A. flavus* (80%), *A. niger*, *A. fumigatus* y *A. versicolor*.

En uñas, la morfología clínica es semejante a la observada en onicomicosis dermatofíticas; los agentes causales son *A. niger*, *A. terreus* y *A. flavus*.

Otras modalidades, como micetoma, queratitis micótica (figura 10-2) y otomicosis (figura 11-1), se abordan en los capítulos 10, 11 y 12.

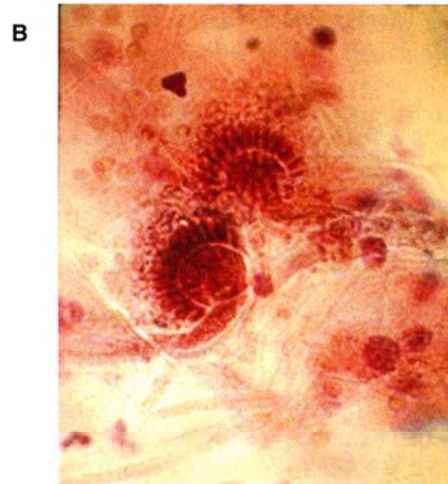
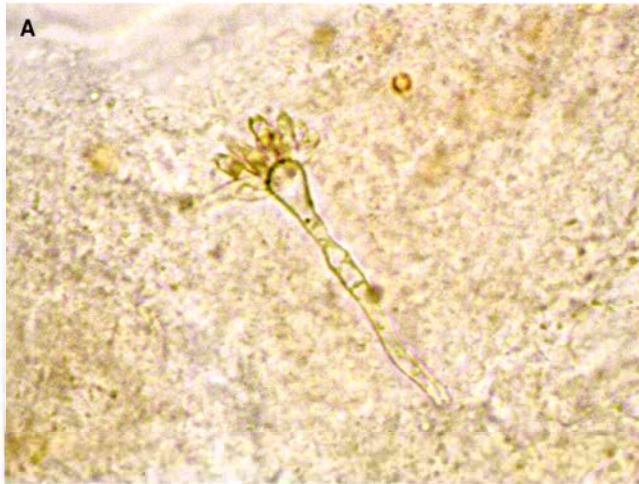
## Estudio micológico

El diagnóstico se demuestra mediante resultados positivos en el examen directo, la biopsia y el cultivo; en algunos aspergilomas y formas invasivas no se encuentran elementos fúngicos en el esputo; en cambio, es posible hallarlos ante colonización. En presencia de sinusitis, las muestras se obtienen por lavado de senos paranasales o de biopsias de tejido necrótico. Por otra parte, un resultado positivo en un cultivo no es patognomónico de enfermedad, y debe interpretarse con mucha cautela, en especial cuando la muestra se obtiene de la superficie cutánea (en cuyo caso se corrobora el diagnóstico con tres aislados positivos consecutivos); es necesario obtener varias colonias o varios aislados positivos.

El examen directo con hidróxido de potasio al 10 o 30% se realiza a partir de esputo, membranas expectoradas o fragmentos de tejido que se obtienen por broncoscopia y lavado bronquial. En menos de 60% se encuentran filamentos gruesos (3 a 4 micrómetros de diámetro) hialinos, largos, sinuosos y con ramificaciones dicotómicas (figuras 23-3 y 31-10). En los aspergilomas pueden observarse masas de filamentos con sus cabezas aspergilares.

El cultivo se realiza en los medios habituales sin cicloheximida, a 25 a 37 °C; se ha recomendado el medio de Czapek para estandarizar los aislamientos. Las colonias crecen con rapidez (en tres a cuatro días), son de color blanco, verde, amarillo, café (marrón) o rojizo, y puede haber difusión del pigmento hacia el medio de cultivo. La superficie es aterciopelada, granulosa o pulverulenta (figuras 11-4 y 23-4); los márgenes pueden estar bien delineados o ser difusos e irregulares. Estos hongos se identifican por el aspecto y la pigmentación de la colonia.

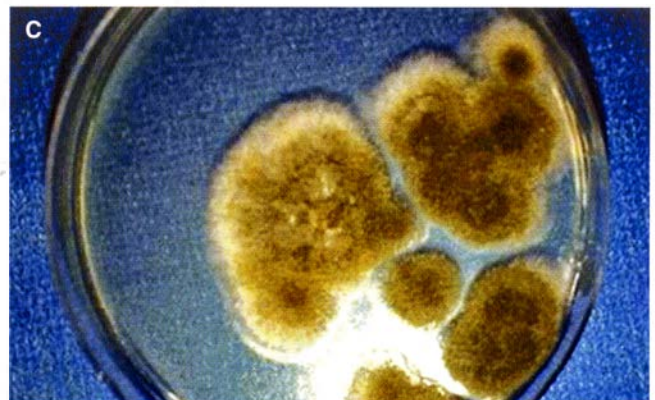
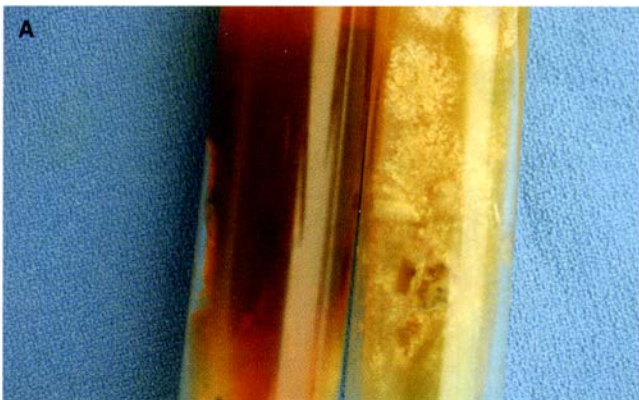
En el estudio microscópico las hifas son tabicadas; la visualización de la reproducción asexual es muy importante para su identificación (figura 23-5), que se caracteriza por la presencia de la "cabeza aspergilar", constituida por: a) el conidióforo, filamento largo y hialino, con o sin tabiques, a veces



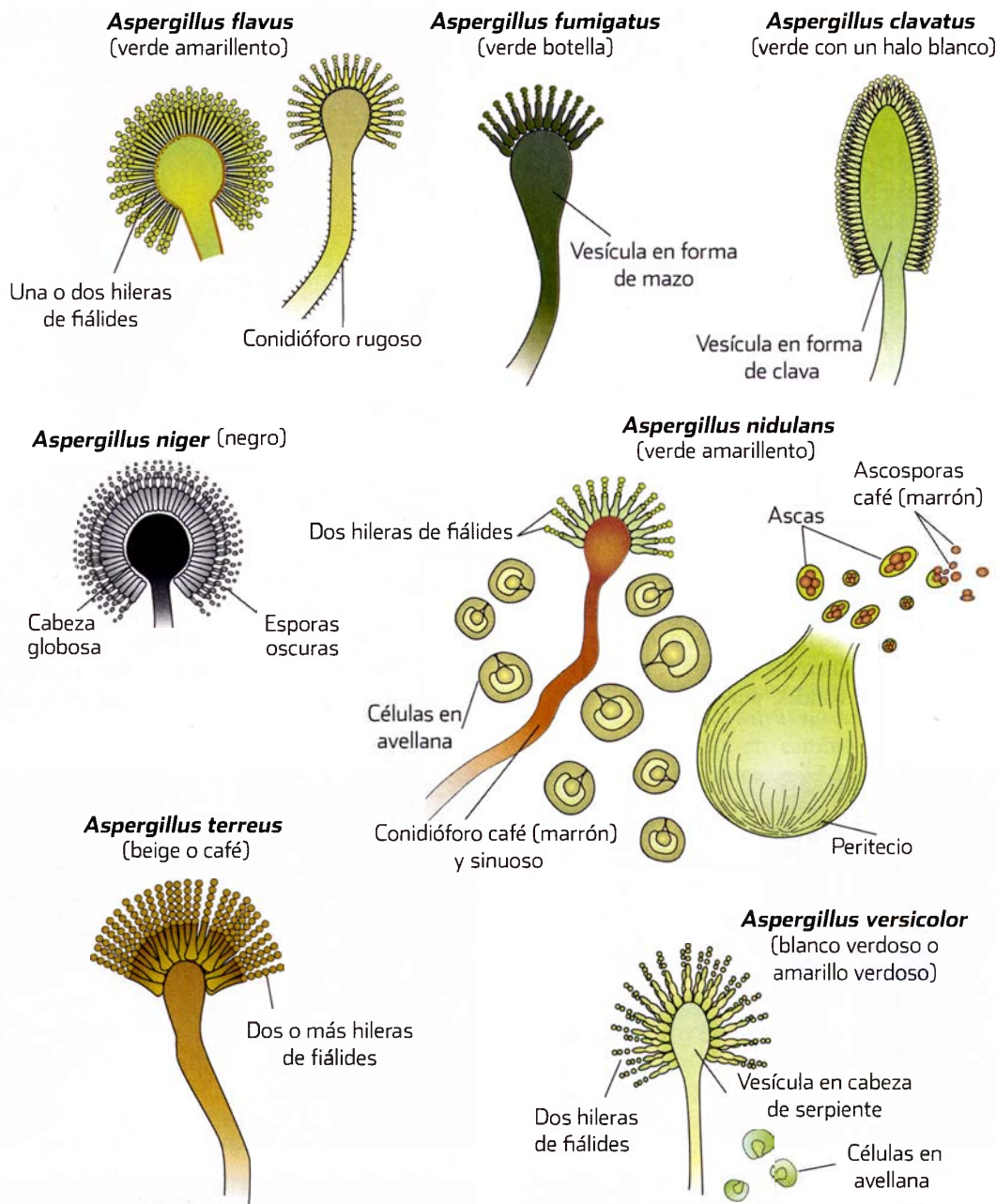
**Figura 23-3.** Aspergilosis. **A)** Examen directo en otomicosis. **B)** Frotis con Papanicolaou en vaginitis.

ramificado (*A. glaucus*), que termina en una dilatación o vesícula; nace en una hifa vegetativa; esta base del conidióforo puede ser hialina o pigmentada, lisa o rugosa, y se llama célula pie; b) la vesícula, que tiene diferente forma y tamaño, y en la que se disponen hileras de fiáldes; puede ser hemisférica,

globosa o elíptica en forma de clava; la pared quizá sea delgada o gruesa y casi nunca hay tabique que la separe del conidióforo; c) fiáldes, en forma de botella, nacen directamente de la vesícula (uniseriadas); también pueden nacer de células estériles llamadas métulas (biseriadas, *A. flavus*), portan cadenas de



**Figura 23-4.** Diferentes colonias de *Aspergillus*: **A)** *A. nidulans*. **B)** *A. niger*. **C)** *A. flavus*. **D)** *A. fumigatus*.



**Figura 23-5.** Modalidades de reproducción de *Aspergillus*.

esporas redondeadas y basipétalas (la más joven es la basal); pueden estar en una sola línea o ésta dar lugar a otra. En el pasado, las fiálides se llamaban impropriadamente “esterigmas”.

La forma de la vesícula y la disposición de las fiálides hacen que los conidios tengan una disposición en columnas o radiada; la pigmentación de los conidios es el principal factor que determina el color de la colonia. En *A. terreus*, el color ocre de la colonia es muy característico (figura 23-6).

La reproducción sexual es homotética; hay ascas que contienen ocho ascosporas hialinas o de color rojo, café (marrón) a violeta (*A. nidulans*); éstas se encuentran contenidas en ascocarpos o cleistotecios que pueden aparecer des-

nudos o rodeados por células especializadas refráctiles de pared gruesa (clamidosporas), con forma de avellana que se llaman células de Hulle (figuras 23-5 y 23-7A y B). En algunos hongos se observan esclerotes (cuadro 23-2). Figuras 23-5 y 23-7A y B.

## Datos histopatológicos

Se observan abscesos necrosantes e hifas gruesas de 2.5 a 4.5 micrómetros de diámetro, septadas, dicotómicas y tortuosas, en ocasiones con halos eosinófilos (figura 23-1), y casi nunca, granulomas. En el aspergiloma hay una capa de epitelio y



Figura 23-6. *Aspergillus terreus*.

fibrosis que rodea a una masa (bola o pelota) de filamentos gruesos y globosos, con ramificaciones orientadas en la mis-

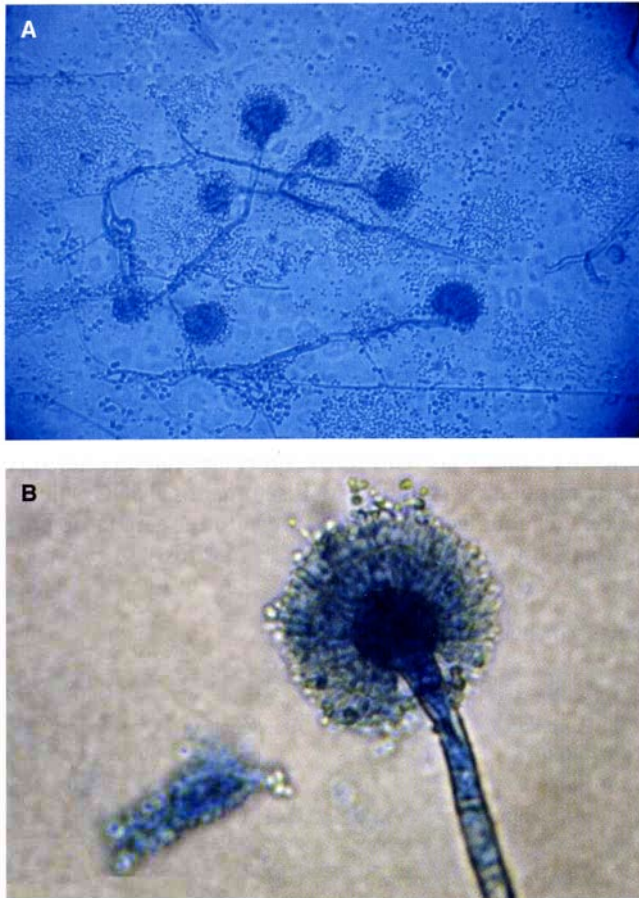
ma dirección, por lo que adoptan el aspecto de brocha o dedos (figura 23-11); los filamentos no atraviesan las paredes; además de los filamentos, pueden observarse las cabezas aspergilaras y los conidios. Los elementos micóticos se aprecian mejor con tinción PAS (ácido peryódico de Schiff), de Gridley y de Gomori-Grocott.

## Datos de laboratorio

En atópicos se encuentra respuesta positiva a la intradermo-reacción con antígenos aspergilaras. En la forma pulmonar hay cristales de oxalato de calcio en el esputo. Pueden encontrarse títulos altos de IgE, así como eosinofilia; las concentraciones de IgE muestran aumentos y decrementos durante las exacerbaciones y las remisiones. En el aspergiloma hay una fuerte respuesta a IgG. En casos diseminados al SNC el líquido cefalorraquídeo presenta incremento moderado de proteínas (> 100 mg), glucosa normal y pleocitosis.

• Cuadro 23-2. Características de las especies de *Aspergillus* que actúan más a menudo como patógenos

		<i>A. fumigatus</i>	<i>A. nidulans</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. versicolor</i>	<i>A. terreus</i>	<i>A. clavatus</i>
Colonia	Aspecto	Plano, aterciopelado, algodonoso	Plano, aterciopelado	Pulverulento	Punteado negro	Aterciopelado, flocoso	Aterciopelado	Granuloso o pulverulento
	Color	Verde botella, blanco grisáceo	Verde amarillento	Verde amarillento	Blanco amarillento	Azul verdoso o amarillento	Café (marrón) achocolatado	Verde grisáceo
	Reverso	Incoloro, rojo amarillento	Rojo púrpura	Incoloro, café (marrón) amarillento	Incoloro, amarillento	Incoloro, rojo amarillento	Café (marrón)	Sin pigmento
Reproducción asexual	Conidióforo	Corto, liso, incoloro, 300 micrómetros	Muy corto, liso, café (marrón), 600 micrómetros	Regular, pared rugosa	Largo, 1.5 a 3 mm	Regular, 600 micrómetros	Liso, regular	Largo cenocítico
	Vesícula	Mazo o domo	Hemiesférica	Esférica	Globosa	Elíptica (en cabeza de serpiente)	Hemiesférica de 10 a 16 micrómetros	Alargada en forma de clava
	Fiálides	Una serie, paralelas	Dos series, paralelas	Una a dos series radiadas	Dos series radiadas	Dos series	Dos series	Una serie de fiálides grandes con cadenas cortas de conidios
	Conidios	Globosos, equinulados, verdes	Globosos, equinulados, verdes	Piriformes o globosos, verdes amarillentos	Globosos, negros	Globosos o equinulados, verdosos	Lisos, cubren 2/3 de la superficie de la vesícula	Elípticos
Reproducción sexual	Cleistotecios		Globoso, café (marrón). 130 micrómetros					
	Ascosporas		Rojizas					
	Células en avellana		20 micrómetros					
	Esclerotes			Blanco a negro				
Otras	Temperatura de desarrollo óptimo	37 a 50 °C	30 a 37 °C	37 °C	37 °C	37 °C	25 a 37 °C	

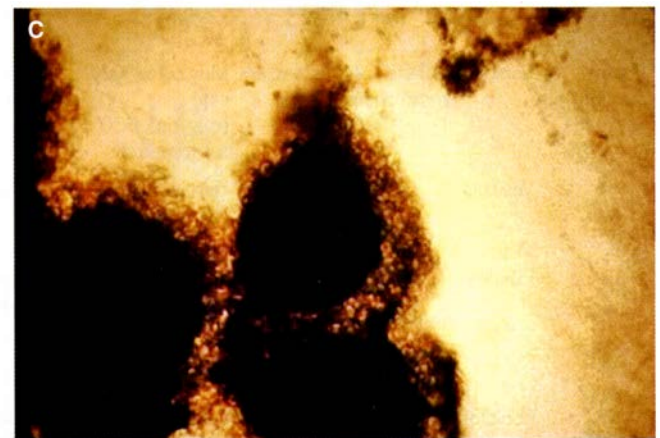
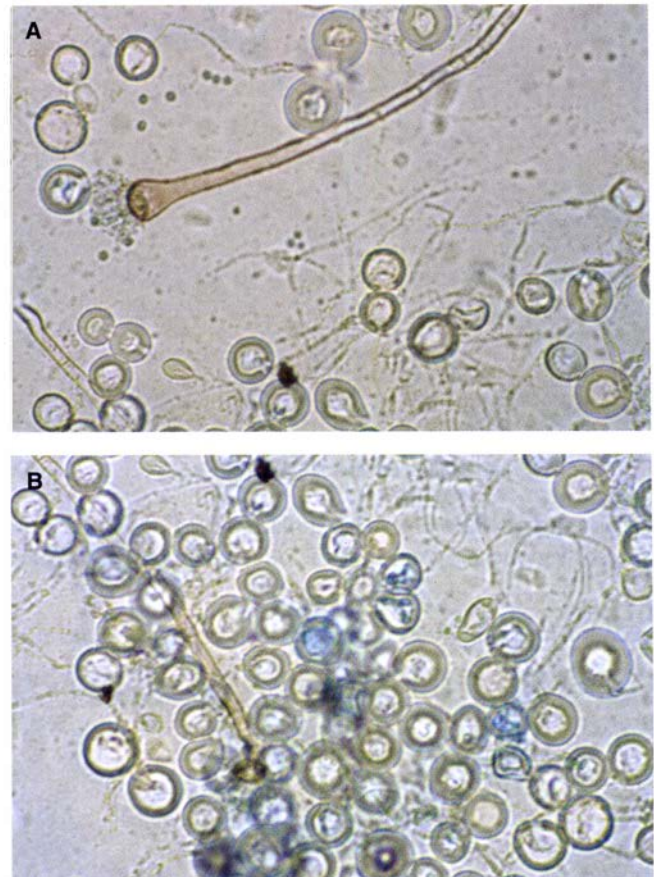


**Figura 23-7.** *Aspergillus flavus*. **A)** Conidióforo rugoso, vesícula esférica. **B)** Cabeza aspergilar con dos hileras de fiálides.

Las pruebas séricas para búsqueda de anticuerpos son útiles en pacientes alérgicos, y las pruebas de antígenos lo son en las modalidades invasivas; detectan galactomananos y otros siete antígenos relacionados. Por inmunodifusión se encuen-



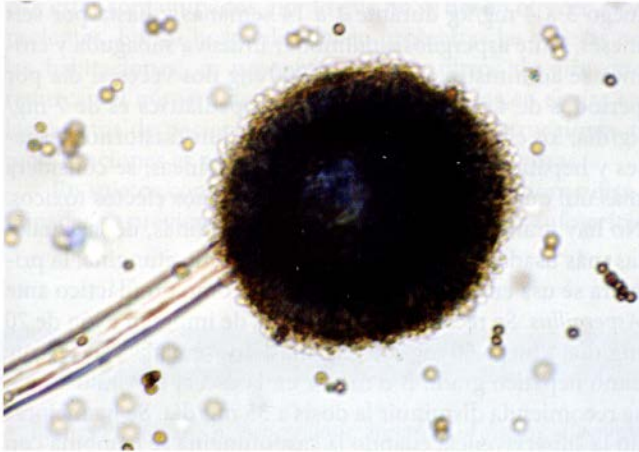
**Figura 23-8.** *Aspergillus fumigatus*, vesícula en forma de mazo, una serie paralela de fiálides.



**Figura 23-9.** *Aspergillus nidulans*. **A)** Conidióforo sinuoso, pigmentado, vesícula hemiesférica. **B)** Conidióforo pigmentado, células en avellana (Hulle). **C)** Peritecio y ascosporas.

tran anticuerpos precipitantes (figura 5-13). En pacientes con aspergiloma y con aspergilosis pulmonar hay títulos de anticuerpos de 1:80 a 1:640; la inmunoelectroforesis con antígenos específicos confirma la participación causal de *A. fumigatus* al hallarse varias bandas de precipitación; cuando sólo hay uno o dos arcos, se deben caracterizar con catalasa y quimi tripsina. Otra opción es la contraelectroforesis (figura 5-12). En enfermos con aspergiloma las bandas desaparecen después de la intervención quirúrgica. Si los títulos de anticuerpos son





**Figura 23-10.** *Aspergillus niger*, cabeza globosa, fiáldes radiadas, esporas oscuras.

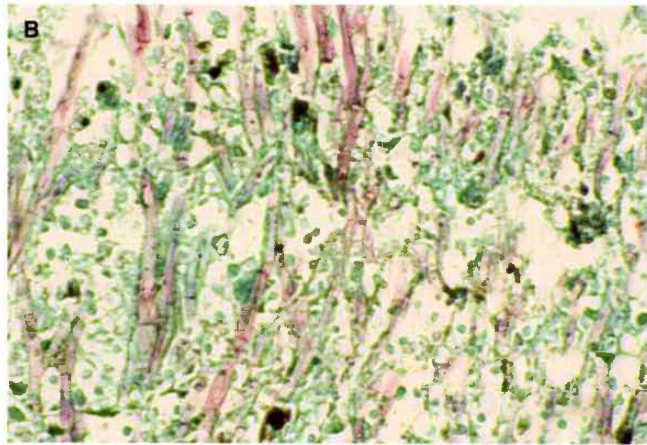
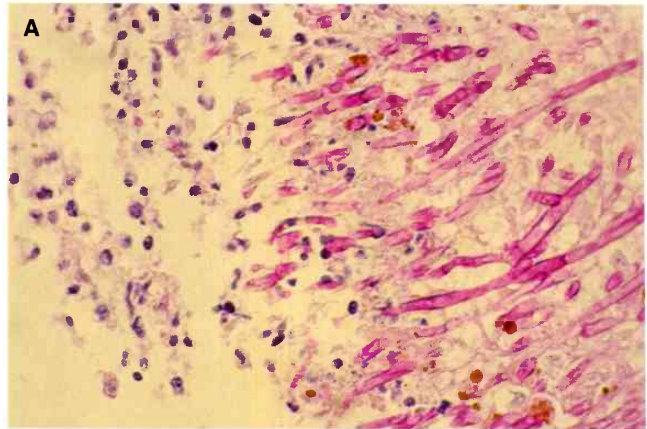
altos, también se detectan con enzimoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*), enzimoanálisis por electrodifusión (ELIEDA, del inglés *enzyme-linked-immuno-electro-diffusion-assay*) o fijación del complemento. Pueden llevarse a cabo inmunofiltración e inmunofluorescencia indirecta y aglutinación de partículas de látex (Pastorex<sup>®</sup>), el enzimoanálisis (EIA, del inglés *enzyme immunoassay*), ELISA doble-emparedado (*double sandwich ELISA*, Platelia<sup>®</sup>) para galactomananos, prueba de  $\beta$ -glucanos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) [aunque para algunos no es muy adecuada debido a fallas en la extracción de los ácidos nucleicos], análisis de anticuerpos monoclonales contra 1, 3 $\beta$ -d-glucanos, y se encuentra en estudio el análisis de concentraciones de lectina ligada a manosa (MBL, del inglés *mannose binding-lectin*) cuya deficiencia se ha asociado a formas invasivas.

Las radiografías son de mucha utilidad. En las modalidades alérgicas hay infiltrados transitorios y fibrosis. En las modalidades neumónicas se observan múltiples infiltrados focales; zonas de consolidación, a veces con halos más atenuados, y es rara la cavitación. El aspergiloma se localiza preferentemente en el lóbulo superior; se observa como zona redondeada con opacidad interna y una zona radiotransparente en forma de cayado o media luna en la parte apical (signo del cascabel o de Monod, figura 23-12), esta última depende de la presencia del aire. Si se coloca al paciente en posición de Trendelenburg, se aprecia que la masa opaca cambia de tamaño y la zona radiotransparente se desplaza.

En los broncogramas, se observan bronquiectasias cilíndricas. En presentaciones invasivas es útil la tomografía computarizada.

## Biología molecular

A fin de diferenciar especies en muestras de cultivo o incluso en tejidos, se usan técnicas de biología molecular. El género



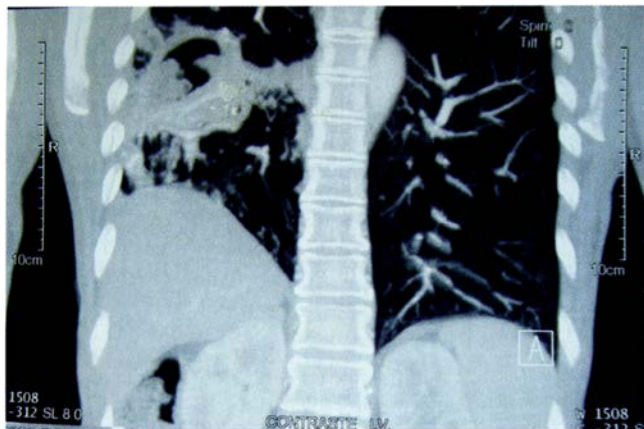
**Figura 23-11.** Hifas *in vivo* de *Aspergillus*. **A)** Ramificaciones dicotómicas (PAS 40 $\times$ ). **B)** Ramificaciones en brocha (Grocott 40 $\times$ ).

*Aspergillus* se ha analizado con técnicas de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*) del DNA mitocondrial (mtDNA), lo que indica que esta técnica es muy útil para investigar sus relaciones filogénicas; sin embargo, el RFLP no permite resolver los problemas taxonómicos. *A. niger* se clasificó originalmente en dos grupos y luego en 13; *A. fumigatus* en tres tipos, y *A. flavus* y *A. parasiticus* son dos especies diferentes. *A. fumigatus* tiene una ribonucleoproteína de 18 kDa que se detecta con PCR usando un fragmento de 26S DNA ribosomal (rDNA).

## Diagnóstico diferencial

Neoplasias, quiste hidatídico, tuberculoma, hematoma intracavitario, actinomycosis, nocardiosis, seudallescheriasis broncopulmonar, histoplasmosis, o bola fúngica. En lesiones cutáneas, con ectima gangrenoso, eritema nudoso, lepra, criptococosis, zigomicosis cutáneas (figura 22-4), micobacteriosis y blastomicosis (figura 19-2).

En las formas invasivas debe diferenciarse de coccidioidomicosis, histoplasmosis, mucormycosis y tuberculosis miliar.



**Figura 23-12.** Signo del cascabel o de Monod (TAC).

En el estudio histopatológico debe diferenciarse de mucorales o entomofthorales, *Candida* y otros hongos oportunistas como *P. boydii* y *Fusarium*.

## Complicaciones

Se relaciona con tuberculosis, cáncer, sarcoidosis, bronquiectasias o zigomicosis; en modalidades diseminadas, con sepsis.

## Tratamiento

Depende del cuadro clínico. En las presentaciones alérgicas, se proporcionan broncodilatadores, antihistamínicos como el cromoglicato disódico, o glucocorticoides como la prednisona, 25 mg/día por vía oral durante una semana, con reducción progresiva. No se ha probado que los antifúngicos sean útiles.

En las otras modalidades ningún fármaco es altamente eficaz; se usan con resultados variables: yoduro de potasio, 3 g/día; anfotericina B; 5-fluorocitosina, sola o combinada con rifampicina; ketoconazol, 200 a 400 mg/día, o itraconazol, 200 a 400 mg/día, ambos por vía oral (cap. 35). Estos dos últimos no deben combinarse con anfotericina B, pues actúan como antagonistas.

En aspergiloma se obtiene curación con resección quirúrgica o lobectomía. Es discutido el beneficio, dado el costo, de la anfotericina B liposomal (Ambisome®), de la anfotericina de complejos lipídicos (Abelcet®) y de dispersión coloidal o vesículas lipídicas (Amphosil®) como tratamientos alternativos al desoxicolato; sin embargo, es muy importante considerarlas en pacientes con trasplante que reciben otros medicamentos nefrotóxicos, en especial ciclosporina A; la dosis que se recomienda de anfotericina B de dispersión coloidal es de 4 a 6 mg/kg de peso corporal al día, pero se puede incrementar con seguridad hasta 7.5 mg/kg/día. El flucanazol no es tan eficaz, por lo que la posible solución es el uso de anfotericina B en aerosol; itraconazol, o terbinafina.

En aspergilosis invasivas se administra voriconazol (con una eficacia comparable e incluso superior a la de la anfotericina), 6 mg/kg por vía intravenosa (IV) durante dos días,

luego 3 a 4 mg/kg durante 2 a 14 semanas y hasta por seis meses. Ante aspergilosis pulmonar invasiva subaguda y crónica se administra en dosis de 200 mg dos veces al día por periodos de 4 a 24 semanas; la dosis pediátrica es de 7 mg/kg/día; los efectos adversos pueden incluir trastornos visuales y hepáticos, así como erupciones cutáneas; se considera más útil que la anfotericina, y genera menos efectos tóxicos. No hay grandes estudios con equinocandinas, de las cuales las más usadas son la caspofungina y la micafungina; la primera se usa en aspergilosis invasiva y como profiláctico ante *Aspergillus*. Se recomienda una dosis de impregnación de 70 mg/día, y luego 50 mg/día por una a dos semanas; en caso de daño hepático grado B o mayor en la escala de Child-Pugh, se recomienda disminuir la dosis a 35 mg/día. Se ha mejorado la supervivencia cuando la caspofungina se combina con anfotericina B o voriconazol.

Recientemente se ha observado buena respuesta clínica al posaconazol (800 mg/día) en pacientes postrasplantados con aspergilosis invasivas, tanto en forma terapéutica como profiláctica.

Para el tratamiento de onicomicosis es útil el itraconazol, en las mismas dosis que para el tratamiento de onicomicosis dermatofíticas, con o sin tratamiento tópico asociado a base de ciclopiroxolamina o amorolfina en laca (cap. 6).

En aspergilosis cutánea se emplea el mismo esquema que para formas pulmonares.

Otras posibilidades futuras son el ravuconazol, la micafungina y el albaconazol. No está justificado el tratamiento empírico ante fiebre persistente y neutropenia.

La piedra angular del tratamiento es ante todo el diagnóstico temprano; la restauración de la inmunidad, como supresión de la granulocitopenia en enfermedades hemáticas; la creación de nuevas estrategias, así como el conocimiento de las interacciones, la toxicidad y el costo de los nuevos antifúngicos.

## Pronóstico

Las modalidades alérgicas son benignas y crónicas. El aspergiloma tiene evolución crónica pero puede haber muerte por hemoptisis. En inmunodeficientes, la aspergilosis pulmonar resulta mortal (80%) en una a dos semanas. Publicaciones recientes han documentado un índice de resistencia en Europa de *A. fumigatus* de 6 a 12.8% en pacientes con formas invasivas; esta resistencia se ha relacionado con el uso de plaguicidas (piperazinas, piridinas y pirimidinas, que actúan de un modo semejante al de los azoles); residuos de azoles en alimentos, y tratamientos antimicóticos insuficientes.

## Prevención

Dado que los hongos se encuentran en el ambiente o en el agua, es muy difícil establecer medidas preventivas. Se deben evitar los silos que son fuentes de infección. Es necesario impedir que los animales consuman granos contaminados; algunos cereales, nueces y especias (pimienta) también pue-

den estar contaminados, por lo que no se deben ofrecer a los pacientes. En los hospitales deben prohibirse las plantas en las habitaciones; es necesario instalar filtros de aire que reduzcan el número de partículas suspendidas en el aire en los cuartos de pacientes en riesgo; si hay construcciones o modificaciones es preciso utilizar barreras protectoras.

En sujetos con trasplante de riñón, las infecciones diseminadas se previenen con el uso de posaconazol, anfoterici-

na B en aerosol o por vía intravenosa en dosis bajas, o con itraconazol por vía oral y anfotericina B por vía intranasal; son mejores que la nistatina y el ketoconazol. Se efectúa descontaminación local con 8-quinolinato de cobre. En sujetos con grandes quemaduras se ha proporcionado ketoconazol, 100 mg/día por vía oral, pero podrían utilizarse los derivados triazólicos.

## Bibliografía

- ◆ Barnes PD, Marr KA. *Aspergillosis: Spectrum of disease, diagnosis and treatment*. Infect Clin Dis North Am 2006;20:545-561.
- ◆ Beyer J, Schwartz S et al. *Strategies in prevention of invasive pulmonary aspergillosis in immunosuppressed or neutropenic patients*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:911-917.
- ◆ Blin N, Morineau N, Gaillard F et al. *Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma*. Leuk Lymphoma 2004;45:2161-2163.
- ◆ Bonifaz A. *Micología médica básica*, 3a ed. México. McGraw-Hill 347.
- ◆ Castrillón-Rivera LR, Palma-Ramos A. *La respuesta inmune en las micosis*. En: Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F. *Actualidades en Micología Médica*, 5ta ed. México. Editorial de la Facultad de Medicina UNAM 2010:71-82.
- ◆ Del Bono V. *Invasive aspergillosis: diagnosis, prophylaxis and treatment*. Curr Opin Hematol 2008;15(6):586-593.
- ◆ Denning DW, Marr KA, Lau WM et al. *Micafungin (MK463) alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis*. J Infect 2006;53:337-349.
- ◆ Duarte-Escalante E, Zúñiga G, Nava-Ramírez O, Córdoba S, Refojo N, Arenas R, Delhaes L, Reyes-Mota MR. *Population structure and diversity of the pathogenic fungus Aspergillus fumigatus isolated from different sources and geographic origins*. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2009;104(3):427-433.
- ◆ Goodley JM, Clayton YM, Hay RJ. *Environmental sampling for Aspergillus during building construction on a hospital site*. J Hosp Infect 1994;26:27-35.
- ◆ Grossman ME, Fithian EC, Behrens C, Bissinger J, Fracaro M, Neuh C. *Primary cutaneous aspergillosis in six leukemic children*. J Am Acad Derm 1985;12:313-318.
- ◆ Guazzelli LS, Unis G, Xavier MO, Severo CB, Picon PD, Severo LC. *Fungus ball in HIV-infected patients*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2009;51(6):345-8.
- ◆ Gurwith M. *Clinical efficacy of amphotericin B colloidal dispersion against infections caused by Aspergillus spp*. Chemotherapy 1999;45(Suppl I):34-38.
- ◆ Harari S. *Current strategies in the treatment of invasive Aspergillus infections in immunocompromised patients*. Drugs 1999;58(4):621-631.
- ◆ Hay RJ. *The prevention of invasive aspergillosis-a realistic goal?* J Antimicrob Chemother 1993;32:515-517.
- ◆ Lal-Khatri M, Stefanato CM, Benghazeil M et al. *Cutaneous and paranasal aspergillosis in an immunocompetent patient*. Int J Dermatol 2000;39:846-858.
- ◆ Lambourne J. *Association of mannose binding-lectin deficiency with acute invasive aspergillosis in immunocompromised patients*. Clin Infect Dis 2009;49(10):1486-1491.
- ◆ Latge JP. *Aspergillus fumigatus and aspergillosis*. Clin Microbiol Rev 1999;12(2):310-350.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica*. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio, 2a ed. México. Trillas 2006:116-121.
- ◆ Marr KA, Boeckh H, Carter RA et al. *Combination anti-fungal therapy for invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis 2004;39:797-802.
- ◆ Regnard JF, Icard P, Nicolosi M et al. *Aspergilloma: A series of 89 surgical cases*. Ann Thorac Surg 2000;69(3):898-903.
- ◆ Richardson MD. *Aspergillosis*. En: Merz GM, Hay RJ (eds). *Medical mycology*. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Arnold 2005:686-738.
- ◆ Roilides E, Farmaki E. *Human immunodeficiency virus infection and cutaneous aspergillosis [editorial]*. Arch Dermatol 2000;136(3):412-414.
- ◆ Sambatakou H, Dupont B, Lode H. *Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis*. Am J Med 2006;119(6):527.
- ◆ Thompton CR. *Detection of invasive aspergillosis*. Adv Appl Microbiol 2010;70:187-216.
- ◆ Toriello C. *Mecanismos de patogenicidad en hongos patógenos humanos*. En: Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F. *Actualidades en Micología Médica*, 5a ed. México. Editorial de la Facultad de Medicina UNAM 2010:53-62.
- ◆ Van den Bergh MF, Verweij PE, Voss A. *Epidemiology of nosocomial fungal infections: Invasive aspergillosis and the environment*. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34(3):221-227.
- ◆ Verweij PE, Snelders E, Kema GHJ, Mellado E, Melchers WJG. *Azole resistance in Aspergillus fumigatus: a side-effect of environmental fungicide use?* Lancet Infect Dis 2009;9:789-795.
- ◆ White PL, Bretagne S, Klingspor L, Melchers WJ, McCulloch E, Schulz B, Finnstrom N, Mengoli C, Barnes RA, Donnelly JP, Loeffler J; on behalf of the European Aspergillus PCR Initiative. *Aspergillus PCR: One Step Closer to Standardization*. J Clin Microbiol 2010;48(4):1231-1240.

# Sección VI

## Enfermedades por actinomicetos y bacterias

### Contenido

24 Actinomicosis

25 Nocardiosis

26 Botriomicosis

27 Eritrasma

28 Tricomosis axilar

29 Queratólisis punteada

La actinomicosis, el actinomicetoma y la nocardiosis son enfermedades no relacionadas desde los puntos de vista causal, epidemiológico y terapéutico. La primera es un paramicetoma; la segunda, una enfermedad granulomatosa crónica, y la tercera, fundamentalmente, una enfermedad sistémica.

Hay confusión entre los clínicos y entre algunos autores al denominarlas de manera indistinta, cuando sólo por las razones que siguen se han estudiado juntas: los antecedentes históricos y la nomenclatura son comunes, y la imagen clínica y patológica puede ser similar.

## 24

### Actinomicosis

En 1826, D. J. Leblanc describió osteosarcomas en ganado vacuno, neoplasias quizá de origen actinomicótico. En 1845, el profesor Bernhard Rudolf Conrad von Langenbeck señaló la enfermedad en seres humanos, pero su trabajo se publicó 40 años después.

Se atribuye a H. Lebert la descripción en 1857 del primer caso en seres humanos. En 1875, Theodor Cohn la describió en el conducto lagrimal y, sin cultivar el microorganismo, lo llamó *Streptothrix foersteri*. En 1876, Otto von Bollinger, un veterinario, reconoció el padecimiento como parasitario y lo denominó “mandíbula gibosa”; ahora se sabe que la intensa reacción fibrótica es el origen del aspecto tumoral y la consistencia leñosa. En 1877, Carl O. Harz, un

botánico, describió la enfermedad en el ganado vacuno y, con base en el aspecto radiado del agente causal en el estudio histopatológico, lo denominó *Actinomyces bovis*; poco después Bollinger acuñó el término actinomicosis (*aktinos*, “rayo”, *mykes*, “hongo”).

En 1878, Sebastiano Rivolta y Miscellone utilizaron el nombre *Discomyces bovis*, y posteriormente se retractaron y dejaron el anterior. En 1878, James Adolf Israel y Emile Ponfick describieron las actinomicosis en material de autopsia, comunicaron las características clínicas y anatomopatológicas en 38 pacientes, y reconocieron la similitud con la enfermedad en animales. James Adolf Israel, un cirujano militar de Berlín, estudió bajo la tutela de von Langenbeck, acondi-

cionó un tren a manera de hospital móvil o “Lazarettzug”; fue pionero en la cirugía renal y plástica, e instituyó técnicas de antisepsia en procedimientos invasivos urológicos. Emile Ponfick, patólogo y asistente de Friedrich Daniel von Recklinghausen y Rudolph Virchow, realizó estudios sobre la fisiopatogenia de la actinomycosis en seres humanos, y los publicó en el texto *Die Actinomykose des Menschen, eine neue Infektionskrankheit*.

En 1889, O. Bujwid fue el primero en obtener un cultivo. En 1891, M. Wolf e Israel publicaron una extensa revisión, señalaron la anaerobiosis del microorganismo causal e inoculaciones en conejos y conejillos de Indias (cobayos, cuyos). En ese mismo año, Eugen Woldeman Bostroem, profesor de anatomía patológica, publicó sus investigaciones acerca del aislamiento del microorganismo a partir de granos, pasto y suelo; generalizó el conocimiento del origen exógeno de la infección e identificó de manera errónea un microorganismo aerobio como *A. bovis*; durante cerca de 40 años se perpetuó esta equivocación en los libros de texto; hoy se sabe que el aislado correspondió a *Streptomyces*. En 1896, Walther Kruse, bacteriólogo alemán, propuso el nombre de *Actinomyces israelii* para el actinomiceto anaerobio.

En 1902, J. Lignieres y G. Spitz, en Argentina, describieron una enfermedad en el ganado que desde los puntos de vista clínico y anatomopatológico mimetizaba la actinomycosis bovina, y en 1910 Emile Brumpt denominó al agente causal *Actinobacillus lignieresii*. Ese año, Frederick T. Lord demostró *in vitro* el actinomiceto en amígdalas y dientes cariados de personas por lo demás sanas, y propuso el origen endógeno de las enfermedades. En 1911, Kurt Meyer aisló *A. meyeri*. En 1919, Breed y Conn propusieron el género *Actinomyces* y como especie tipo *Actinomyces israelii*. En 1920, el comité Winslow aceptó el género *Actinomyces*. En 1938, V. Zachary Cope recopiló 1 330 casos publicados hasta entonces y estableció las tres modalidades clínicas del proceso. En 1940, D. Erikson individualizó *Actinomyces bovis* para las cepas bovinas y *A. israelii* para las humanas. En 1944, A. Cornell y H. B. Schookhoff se refirieron a 68 casos de actinomycosis cardiaca documentados entre 1884 y ese año. En 1948, D. R. Nichols y W. E. Herrell introdujeron el tratamiento con penicilina. En 1949, William Bradshaw, un cirujano inglés, describió la presentación abdominal como una masa en la fosa ilíaca derecha que presentaba fistulas que drenaban material purulento. En 1991 T. D. Fife y colaboradores describieron 19 casos adicionales de actinomycosis pericárdica estudiados de 1950 a ese año.

En 1959, R. M. Montgomery y W. Welton caracterizaron la forma cutánea primaria, y en 1973, S. R. Henderson describió la actinomycosis pélvico-uterina por uso de dispositivo intrauterino (DIU). En 1998, en la Universidad de Bonn, Alemania, se comunicaron los datos clínicos y microbiológicos de 3 329 casos en humanos estudiados entre 1984 y 1995. En 2009 estudios paleobiológicos de fósiles de *Tyrannosaurus rex*, han mostrado que las erosiones de la mandíbula que contribuyeron a su extinción, no corresponden a actinomycosis, sino a infecciones por protozoarios parecidos a *Trichomonas gallinae*.

## Sinonimia

Mandíbula gibosa o leñosa, leptotricosis, estreptotricosis.

## Definición

Infección inflamatoria endógena polietiológica ocasionada por actinomicetos anaerobios, principalmente *Actinomyces israelii* en seres humanos, y *A. bovis* en animales. Afecta la región cervicofacial, el tórax, el abdomen o la región genito-perineal; excepcionalmente es cutánea primaria, o diseminada. Se caracteriza por aumento de volumen, deformación de la región, abscesos y orificios fistulosos que drenan un exudado seropurulento en el que se encuentran los elementos parasitarios llamados granos o gránulos de azufre. La evolución es crónica, con afinidad por huesos y sensibilidad a los antibacterianos.

## Datos epidemiológicos

Es cosmopolita; predomina fuera de los trópicos. La incidencia ha disminuido quizá por el uso indiscriminado de antibióticos y la mejor higiene bucodental. Hoy en día, los casos son esporádicos. Afecta a cualquier edad, pero es rara antes de los 10 años y después de los 70; el paciente más joven registrado tenía 1.5 meses de edad, y el más viejo, 89 años. Ocurre en ambos sexos, con predominio en mujeres con una proporción de 3:1. En varones se observa más a menudo de los 21 a 40 años de edad, y en mujeres, alrededor de los 11 a 30. No es contagiosa.

Los factores predisponentes son exodoncia, intervención quirúrgica dental o en otras localizaciones cercanas a focos de agentes causales, caries dental, higiene bucal deficiente, y neoplasias de la cavidad bucal; diabetes; desnutrición; sida; uso de DIU durante más de tres años (con los de plástico se observa en 42%, y con los de cobre, en 2%); en un estudio ginecológico efectuado en Nueva York respecto al DIU, se encontraron 31 casos, y al revisar la literatura médica, 63 entre 92 abscesos pélvicos relacionados con traumatismos accidentales o con cuerpos extraños.

En EUA la incidencia en animales se calcula en 0.2 a 2%; se presenta en vacas, cabras, cerdos, caballos, perros y gatos; *A. viscosus* afecta perros y gatos, y *A. hordeovulneris* ocasiona actinomycosis canina.

## Etiopatogenia

Se origina por actinomicetos anaerobios o microaerófilos no ácido-alcohol resistentes, de la familia Actinomycetaceae, que viven como endosaprotos de las cavidades naturales de seres humanos (boca, tubo digestivo y aparato genital femenino), principalmente en áreas en donde puede haber estancamiento, ya sea de materia fecal o esputo (como criptas amigdalinas, ciego, bronquios y colon sigmoides), y de animales superiores, sobre todo de la cavidad bucal, caries, criptas amigdalinas y faringe, vellosidades del intestino delgado,

región ileocecal, vagina, e incluso el útero en raras ocasiones. Son microorganismos pleomórficos, grampositivos que pueden formar filamentos ramificados. Requieren nitrógeno para crecer, y la temperatura ideal es de 35 a 37 °C, con excepción de *A. humiferus* que crece a 30 °C. La pared celular está constituida por peptidoglucanos, ácido murámico y ácidos grasos en cantidad variable, pero no contienen ácido diaminopimélico.

Las cepas se tipifican por sus características quimiotaxonomías. El principal agente, *A. israelii* (52%), cuenta con serotipos 1 y 2, y se aísla en 12 a 52% de los individuos sanos; le siguen en frecuencia: *A. viscosus* (40%), *A. naeslundii* (5%), *A. odontolyticus* (2%), *Propionibacterium propionicum* (*Arachnia propionica*) (2%), *Bifidobacterium* spp (*A. ericksonii*), *A. gerencseriae* (se separó de *A. israelii* en 1987), *A. meyeri* (1%); de este último se han registrado 26 casos.

También pueden observarse *Rothia dentocariosa*, *Corynebacterium matruchotii*, *A. hyovaginalis*, *A. neuui*, *A. georgiae*, *A. bernardiae*, *A. radingae*, *A. turicensis*, *A. suis*, *A. pyogenes*. *A. bovis* se aísla a partir de animales, y sólo se ha demostrado una vez en seres humanos; es la especie tipo, y el espectro de G + C en el contenido de ácido desoxirribonucleico (DNA) es de 55 a 71 mol%. Gracias a las secuencias de 16S ácido ribonucleico ribosomal (rRNA) se han logrado establecer las relaciones filogenéticas de *Actinomyces* y otros actinomicetos.

## Taxonomía

*Actinomyces bovis* (Harz, 1877).

*A. israelii* ([Kruse] Lachner-Sandoval, 1898).

*A. viscosus* ([Howell, Jordan, Georg, Pine] Georg, Pine, Gerencser, 1969).

*A. naeslundii* (Thompson, Lovstedt, 1951).

*A. odontolyticus* (Batty, 1958).

*A. meyeri* ([Prevot] Cato, More, Mygaard, Holderman, 1982).

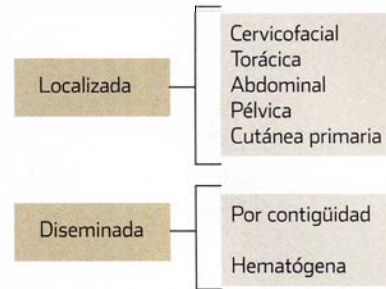
*Propionibacterium propionicus* (*Arachnia propionica*) ([Buchanan, Pine] Pine, Georg, 1969).

*Rothia dentocariosa* ([Onishi] Georg, Brown, 1967).

A estos actinomicetos se agregan bacterias, como estreptococos alfa y beta-hemolíticos, *Streptococcus pneumoniae*, estafilococos coagulasa-negativos, *Staphylococcus aureus*, bacteroides y enterobacterias, *Haemophilus*, *Eikenella*, corinebacterias *Capnocytophaga*, *Fusobacterium* y *Gardnerella vaginalis*; también algunos anaerobios, como *Actinobacillus actinomycescomitans*, cuya participación no está bien definida; se cree que son fuente de energía para el crecimiento de los actinomicetos. Esta flora concomitante es sinérgica, actúa como activador del proceso actinomicético oportunista, y amplía el poder invasivo con enzimas agresivas, como hialuronidasa y toxinas.

El microorganismo penetra por la mucosa bucal luego de un traumatismo (intervención quirúrgica o extracción dentaria); puede bastar un cepillado dental enérgico o morderse los dientes con paja u otros vegetales. En las vías respiratorias penetra por contigüidad o por aspiración constante

• Cuadro 24-1. Clasificación de la actinomycosis



del agente causal desde la cavidad oral o criptas amigdalinas. En el tubo digestivo entra por deglución, intervenciones quirúrgicas o cuerpos extraños, y predispone a apendicitis; la localización rectal puede ocurrir por extensión directa desde el colon, o ser primaria, a partir de un foco cervicofacial y un traumatismo anal.

Hay dudas en cuanto al mecanismo de entrada a la cavidad endometrial; se acepta como probable la vía ascendente y se considera que predisponen el contacto bucogenital y los depósitos de carbonato de calcio en DIU de plástico; el riesgo de colonización aumenta después de dos años sin reemplazo. En inmunodeficientes puede haber diseminación. Después de penetrar, el microorganismo se acumula en colonias (granos) rodeadas de reacción de tipo Splendore-Hoeppli (cap. 5) debidas a una respuesta tipo antígeno-anticuerpo. Desde el punto de vista experimental, la enfermedad se reproduce más fácilmente si hay bacterias acompañantes.

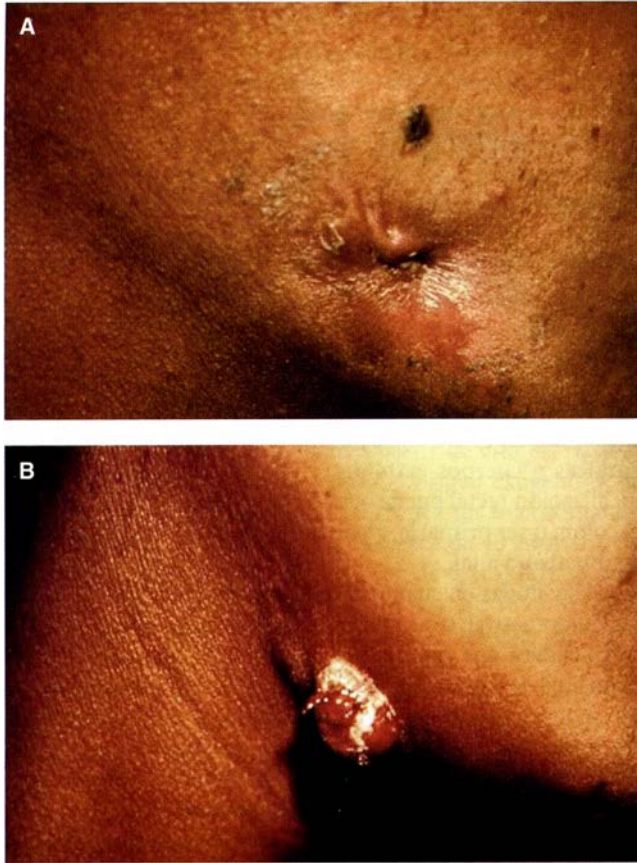
## Clasificación

Véase el cuadro 24-1.

## Cuadro clínico

La duración del periodo de incubación varía de una a cuatro semanas. La modalidad **cervicofacial** (97.6%) afecta la región maxilar y el cuello, suele ser unilateral y asimétrica, y afecta por contigüidad los senos maxilares y la región periorbitaria; hay aumento de volumen, deformación de la región y fistulas que drenan exudado purulento (figura 24-1A). En ocasiones, aparecen abscesos y lesiones vegetantes (mandíbula gibosa o leñosa) (figura 24-1B). Puede haber dolor y causar trismo. En casos avanzados afecta huesos. También hay presentaciones periapicales que en casos extremos pueden llevar a la destrucción de las estructuras óseas maxilar y nasal. Rara vez afecta los labios, la lengua y las amígdalas; en estas dos últimas localizaciones ocurre hiperplasia masiva que puede simular neoplasia.

La modalidad **torácica** (1.3 a 20%) se ubica en cualquier región del tórax; puede haber síntomas de origen pulmonar, como fiebre, dolor, disnea, tos y expectoración persistente y hemoptoica; si se extiende a piel y huesos, se manifiesta por aumento de volumen, deformación de la región, y fistulas con



**Figura 24-1.** Actinomicosis cervicofacial. **A)** Lesión fistulosa. **B)** Lesión vegetante.

exudado seropurulento. Puede coexistir con tuberculosis. Por contigüidad, quizá se hallen también presentaciones cardiacas, 70 a 80% de las cuales afecta el pericardio (figura 24-2).

Las modalidades **abdominal** (ileocecal) y **pélvica** (0.7 a 25%) se asocian con procedimientos quirúrgicos, diverticulitis, apendicitis, perforación gástrica o del colon, enteritis, amebiasis del colon y fiebre tifoidea. Predominan en hombres de mediana edad en la región ileocecal, pero pueden localizarse en cualquier zona de la pared abdominal, así como en las regiones pélvica y perianal; rara vez invade el retroperitoneo, con afección de los riñones y el páncreas.

Inicia como un absceso que se extiende sobre la superficie del peritoneo, y finalmente fistuliza tanto hacia el exterior como hacia la cavidad peritoneal, y afecta vísceras intraabdominales. El cuadro clínico es inespecífico y lentamente progresivo; se acompaña de fiebre, dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, alteración de los hábitos intestinales, o sensación de pesantez, náuseas y vómitos; simula apendicitis. Cuando hay afección del recto sigmoides, los síntomas simulan una neoplasia, con datos de obstrucción intestinal y heces adelgazadas. Con la afección rectal los síntomas simulan enfermedad de Crohn, y pueden observarse abscesos perianales. La palpación permite delimitar una masa adherida a estructuras profundas. Muchas veces se diagnostica por la presencia de fístulas en las zonas correspondientes.

La presentación clínica de la forma pélvica es variable. La afección inicial del endometrio no origina síntomas. Casi siempre hay enfermedad inflamatoria pélvica con dolor, y abscesos tuboováricos o masas intraabdominales que semejan neoplasias intestinales y dan lugar a cuadros obstructivos y, en ocasiones, a abscesos y fístulas en la región púbica; o quizá ocurra afección del cuello uterino y la vagina.

Hay una forma hepática primaria (68 casos en todo el mundo). Se observa afección de un lóbulo, pero puede haber extensión hacia todo el parénquima, diafragma, estómago, páncreas o vías biliares. Se manifiesta con signos y síntomas que duran en promedio cuatro meses antes del diagnóstico y simulan hepatopatías de otra causa, incluso neoplasias. Las formas gástrica y pancreática son más raras (20 y 18 casos en todo el mundo). El cuadro clínico de la forma biliar simula colecistitis, colangitis o neoplasias de la vesícula y las vías biliares. La forma gástrica se asocia con antecedente reciente de intervención quirúrgica bariátrica o de úlcera gástrica perforada, y se observan masas abdominales epigástricas. La localización renal o ureteral se manifiesta por nefropatía obstructiva con masas retroperitoneales; puede complicarse con hidronefrosis. La forma vesical se manifiesta por hematuria, disuria, necesidad imperiosa de orinar, y masas suprapúbicas; se pueden observar los gránulos “de azufre” en el sedimento urinario. La localización testicular, más rara, es indistinguible de cuadros clínicos neoplásicos.

La localización cutánea primaria es excepcional (0.3%); se ha registrado por mordedura de animales y seres humanos. A últimas fechas, se han observado enfermos con placas infiltradas exclusivamente cutáneas en la región peribucal.

Las formas diseminadas pueden depender de contigüidad y afectar el aparato genitourinario, las regiones inguinales, el hígado y la columna vertebral (en esta última simula neoplasias y produce compresión medular); hay presentaciones oculares que se inician por las vías lagrimales y dan lugar a dacriocanaliculitis y conjuntivitis y, rara vez, a queratitis (figura 24-2). Por vía hematogena puede haber diseminación hacia los pulmones, huesos, el cerebro o las meninges (0.1%); en esta última localización, la principal manifestación es el absceso cerebral (que se ubica en los lóbulos temporal y frontal). El cuadro clínico va desde cambios de conducta y alteraciones psiquiátricas hasta meningoencefalitis y coma; las modalidades miliarias son poco frecuentes. La evolución es subaguda o crónica, con mortalidad de hasta 25%. Tal vez se detecten fiebre y ataque al estado general.

En animales afecta sobre todo la mandíbula; hay aumento de volumen y fístulas; puede extenderse al maxilar superior, la lengua y los tejidos vecinos, piel, tejido celular subcutáneo y ganglios linfáticos. La muerte puede deberse a obstrucción del tubo digestivo y las vías respiratorias.

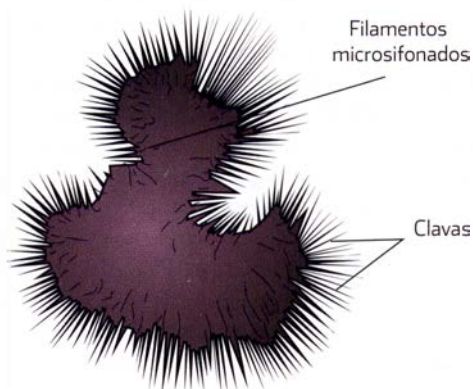
## Estudio micológico

El examen directo de esputo, orina o exudado se realiza con solución salina o yodopovidona (Lugol). Se observan los elementos parasitarios o granos (gránulos de azufre) (figuras 24-3 y 24-4); éstos son pequeños, lobulados, blandos y de color blanco-amarillento; miden 30  $\mu$ m a 3 mm (50 a 300  $\mu$ m

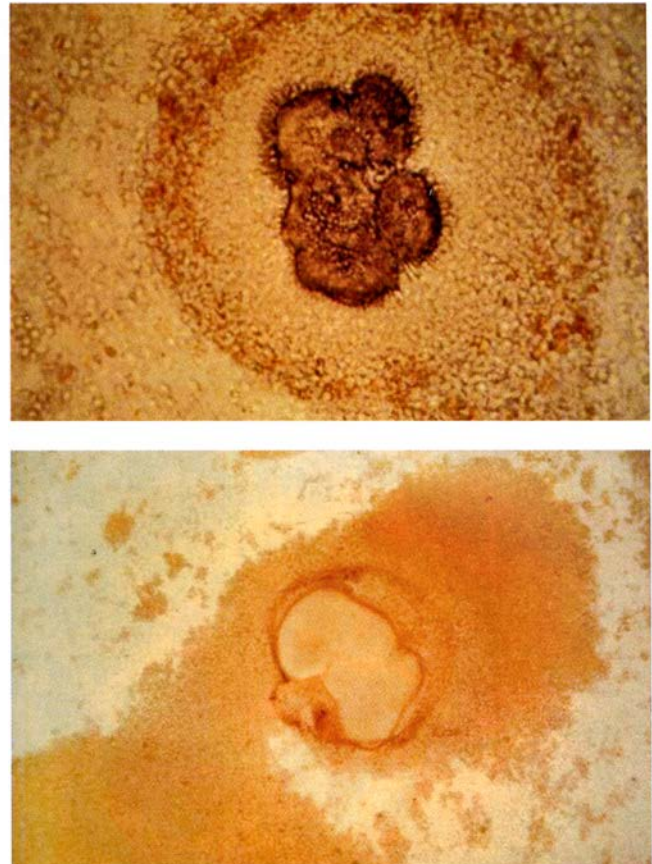


**Figura 24-2.** A) Actinomicosis en tórax. B) Actinomicosis ocular.

en promedio); están constituidos por finos filamentos menores de 1 micrómetro de diámetro y rodeados por clavos de gran tamaño (figuras 24-3 y 24-4). Los filamentos, elementos cocoides y bacilares que constituyen el grano, son grampositivos; también se puede utilizar tinción de Papanicolaou. Con tinción de Ziehl-Neelsen no son ácido-alcohol-resistentes (no-AAR) (figura 24-5). Se puede practicar punción



**Figura 24-3.** Representación esquemática de un grano actinomicótico.



**Figura 24-4.** *A. israelii*, dos aspectos del grano al examen directo.

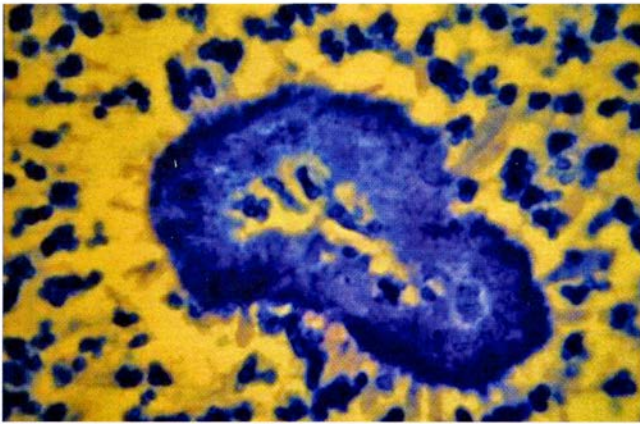
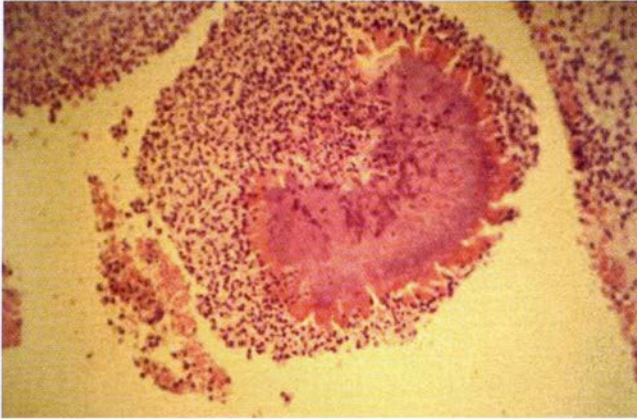
transcutánea, aspiración con aguja fina, o biopsia por endoscopia.

A fin de llevar a cabo el cultivo, que es difícil, de ser posible se recomienda lavar antes los granos varias veces con agua estéril. Las muestras deben sembrarse de inmediato, y si se transportan lo pueden hacer en medio de Stewart. Deben sembrarse en medios para anaerobios, como gelosa vertical de Emmons, tioglicolato de sodio, agar infusión de cerebro-corazón y medio de Brewer; en algunos lugares, se utiliza agar nutritivo con CO<sub>2</sub>, o medios semisintéticos.

Es mejor el cultivo a 30 o 37 °C, en atmósfera de CO<sub>2</sub>, según el método tradicional de Fortner.

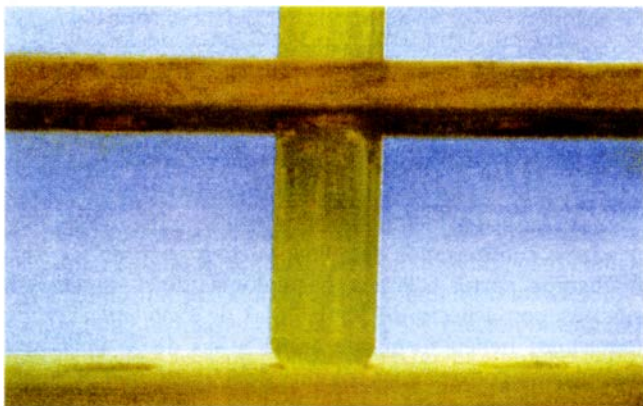
Los cultivos deben vigilarse cada dos a tres días, sin modificar las condiciones de anaerobiosis. Las colonias crecen en cuatro a seis días, son profundas o están suspendidas en el medio, y son pequeñas, blanquecinas o amarillentas (figura 24-6); al principio tienen forma de araña, son redondeadas o como granos de arena; pueden ser grandes y los filamentos, cortos o largos. Las colonias de *A. israelii* son rugosas, con aspecto de “molar”; las de *Propionibacterium* (*Arachnia*) tienen forma de araña, y las de *A. bovis* son granulares y convexas; las colonias de *A. naeslundii*, *A. viscosus* y *A. gerencseriae* son convexas y lisas, y *A. hyovaginalis*, *A. neuui*, *A. bernardiae*, *A. radingae* y *A. turicensis* dan colonias planas o poco convexas; *A. odontolyticus* tiene un aspect-





**Figura 24-5.** *A. israelii* en cortes histopatológicos. **A)** Grano polilobulado (HE 40×). **B)** Con Ziehl-Neelsen no es acidorresistente (ZN 40×).

to metálico que se torna de color café (marrón) rojizo cuando se incuba en agar sangre. En el examen al microscopio se observan filamentos delgados grampositivos, ramificados o fragmentados en elementos bacilares o cocoides (cuadro 24-2). *A. israelii* es un microorganismo anaerobio o microaerófilo; no hidroliza almidón ni gelatina, es catalasa-negativo, fermenta carbohidratos (glucosa) por lo general con produc-



**Figura 24-6.** Colonias de *Actinomyces* y *Streptococcus* en tioglicolato.

ción de ácido (fórmico, acético, láctico y succínico) mas no de gas, y reduce el nitrato (cuadro 24-2).

Es útil el cultivo en caldo de carne glucosado para examen en cromatografía líquida, pues la curva de succinato es característica de *Actinomyces*.

La enfermedad experimental en hámsteres (cricetos) y ratones es difícil de lograr, y cuando se consigue es limitada y benigna.

Para cultivar la flora concomitante, conviene sembrar bajo aerobiosis en infusión de agar cerebro-corazón, agar chocolate, agar bilis-gentamicina, así como en soya tripticasa con bacitracina y vancomicina. En infecciones genitales femeninas relacionadas con DIU, además de *Actinomyces* es factible aislar otros anaerobios, como *Eubacterium nodatum*.

## Datos histopatológicos

Se encuentra un granuloma crónico con neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y, en ocasiones, células epitelioideas gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño; en etapas tardías hay fibrosis intensa. Con la tinción ordinaria de hematoxilina y eosina, pueden encontrarse granos multilobulados, basófilos o ambófilos con clavos; en un porcentaje alto se detecta este material eosinófilo que rodea el grano (fenómeno de Splendore-Hoeppli). Los granos miden 30 a 400 micrómetros de diámetro y están constituidos por filamentos delgados de menos de 1 micrómetro de diámetro o elementos cocoides; son grampositivos, por lo que también se observan con tinciones de Gram, Giemsa o Brown-Brenn (figura 24-4). Las tinciones de PAS (ácido peryódico de Schiff) o de Gomori-Grocott permiten observar mejor los filamentos microfónicos. No son ácido-alcohol-resistentes con coloración de Ziehl-Neelsen (figura 24-5).

## Datos de laboratorio

En ocasiones hay anemia, leucocitosis y sedimentación globular acelerada. Las pruebas séricas carecen de utilidad práctica por no estar bien estandarizadas y porque no siempre es fácil la correlación clínica con los títulos de anticuerpos aglutinantes, precipitantes o fijadores del complemento; parecen más útiles las técnicas enzimáticas o de anticuerpos fluorescentes; se han perfeccionado la inmunodifusión, la inmunoelectroforesis, la electrotransferencia Western (Western blot), inmunoelectroforesis en cohete (*rocket immunoelectrophoresis*) y la inmunoelectroforesis cruzada (*crossed immunoelectrophoresis*); se usan ahora para la identificación pruebas fenotípicas y comerciales, como rapID<sup>®</sup>, ANAI y API-ZYM<sup>®</sup>. También se practican pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*), sondas de DNA (Gen-Probe), así como el polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*).

En las radiografías es posible hallar osteoartritis maxilomandibular, espondiloartritis, lesiones apicales dentarias, lesiones osteolíticas, quistes o geodos (figura 24-7). En los pulmones,

• Cuadro 24-2. Características principales de actinomicetos que causan actinomicosis

	<i>A. bovis</i>	<i>A. israelii</i>	<i>A. viscosus</i>	<i>A. meyeri</i>	<i>A. odontolyticus</i>	<i>A. naeslundii</i>	<i>A. propionica</i>	<i>B. dentium</i>
Aerobios	V	V	V	V	V	V	V	-
Anaerobios	+	+	±	+	+	+	+	+
Catalasa	-	-	+	-	-	-	-	-
Flora animal	+	+	+	0	0	-	-	-
Flora humana	-	+	+	+	+	+	+	+
<b>Fermentan</b>								
Arabinosa	?	V	-	V	V	+	-	A
Glucosa	A	A	A	A	A	A	A	A
Manitol	-	V	-	-	-	-	A	V
Xilosa	A/V	A	-	A	V	-	V	A
Ribosa	0	A	V	A	V	V	V	A
Lactosa	A	+	+	A	+	+	A	A
Sacarosa	A	A	A	A	+	+	A	A
<b>Reducción de:</b>								
Nitrato	+	V	+	-	+	+	+	-
<b>Hidrólisis</b>								
Almidón	+	-	-	-	-	-	-	+
Gelatina	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Morfología microscópica de la colonia</b>	Ramificado, difterioide, casi nunca filamentosos	Bastones, ramificaciones, casi nunca filamentosos	Cocoides. Difteroides			Ramificaciones, bastones, difteroides, irregulares	Ramificaciones. Filamentosos	Difteroides, cocoides, bifurcaciones terminales

+, positivo; -, negativo; 0, se desconoce; ±, casi siempre son negativos; A, ácido; V, variable.

las lesiones suelen afectar los lóbulos inferiores y los hilios; se presentan áreas de consolidación parahiliar con zonas de rarefacción; la imagen puede ser neumónica, cavitada, de atelectasias, o de derrame pleural. En la pelvis hay imágenes de abscesos o masas que simulan neoplasias. La tomografía axial computarizada (TAC) quizá sea útil, pero no es definitiva; en el abdomen muestra masas heterogéneas, indistinguibles de tumores cancerosos. También se utilizan broncoscopia fibróptica, colonoscopia, ecografía transabdominal, sialografía, resonancia magnética y electrocardiograma.

## Diagnóstico diferencial

En la modalidad cervicofacial, el diagnóstico diferencial comprende abscesos piógenos, absceso apical fistulizado, tuberculosis colicuvativa, paracoccidiodomicosis (figura 18-6), coccidiodomicosis (figura 16-8), osteomielitis, micetoma (figuras 12-6 y 12-13) y botriomicosis. La forma torácica, con tuberculosis pulmonar y ósea, nocardiosis, micosis sistémicas, abscesos pulmonares, bronquiectasias y cáncer pulmonar. Las presentaciones abdominales y genitoperineales, con amibiasis intestinal, absceso hepático, enfermedad de Crohn, salpingitis, pielonefritis, sífilis tardía, tumores malignos abdominales, hidrosadenitis, fistulas y micetomas

perianales e inguinales (figura 12-7); ante apendicitis con exploración física y datos de laboratorio poco claros, es necesario excluir actinomicosis por estudio histopatológico. Se debe ser muy cauto en la interpretación de un examen positivo, pues los actinomicetos causales forman parte de la flora



Figura 24-7. Actinomicosis. Lesiones apicales con engrosamiento de ligamentos.

normal en la boca y la vagina. En el SNC, con neoplasias, cisticercosis y criptococosis.

En el estudio microscópico, ha de distinguirse de otros granos actinomicéticos (figura 12-18) y de granos bacterianos de botriomicosis (figuras 26-2 y 26-3); también de seudogranos que se forman alrededor de hongos, bacterias, parásitos o cuerpos extraños.

## Complicaciones

Infección bacteriana agregada; diseminación linfática o hematológica, especialmente en inmunodeficientes, y compresión medular con parálisis en formas vertebrales.

## Tratamiento

El antibiótico más adecuado es la penicilina. Puede utilizarse penicilina procaínica, 800 000 UI/día hasta la remisión del cuadro; después penicilina benzatínica, 1 200 000 UI cada ocho días hasta completar 50 a 120 millones.

También puede proporcionarse penicilina sódica cristalina por venoclisis, 10 a 12 millones al día por 20 a 45 días. En general, se recomiendan tratamientos a largo plazo durante 6 a 18 meses para evitar recurrencias.

Cuando hay alergia a la penicilina es posible usar sulfametoxipiridazina, 500 mg a 1 g/día, o trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 mg, dos tabletas al día durante varios meses hasta la curación completa; eritromicina, tetraciclinas o ampicilina, 2 g, o minociclina, 200 mg/día, varias semanas. También se ha encontrado sensibilidad al cloranfenicol, la estreptomina, la rifampicina, tetraciclina, isoniazida, clindamicina, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina y sulbactam, lincomicina, cefalosporinas (cefalotina, cefuroxima o ceftriaxona), y quinolonas (levofloxacina).

En estudios *in vitro* no hay respuesta adecuada con  $\beta$ -lactámicos, oxacilina, dicloxacilina, cefalexina, metroni-

dazol o aminoglucósidos; la hay moderada con tetraciclinas o cloranfenicol, y por lo general se observa resistencia a antibióticos peptídicos (teicoplanina). Es eficaz el tratamiento con imipenem-cilastatina por vía parenteral durante cuatro semanas: dos semanas por vía intravenosa (IV), 500 mg cada 8 h, y dos semanas por vía intramuscular (IM), 500 mg cada 12 h.

En las presentaciones renal y ureteral, el tratamiento de urgencia consta de antibioticoterapia y colocación de catéteres ureterales para evitar la pérdida de la función renal a causa de hidronefrosis; resección quirúrgica de las lesiones, y reconstrucción de vías urinarias altas. En presencia de afectación testicular se procede a orquiectomía, combinada con antibióticos; en formas hepáticas el tratamiento también es médico-quirúrgico.

Si es posible, se recomienda drenaje o desbridamiento quirúrgico, previa utilización de tratamiento médico; en casos resistentes, quizá sea conveniente la resección quirúrgica, y en presentaciones genitales se ha considerado indispensable retirar el DIU cuando lo haya, aunque recientemente se prefiere no hacerlo salvo en presencia de signos de infección. También se ha utilizado la oxigenación hiperbárica.

## Pronóstico

Depende de la localización de la infección. Es benigno en modalidades localizadas; sin tratamiento, la enfermedad es crónica, con periodos de exacerbación. En presentaciones viscerales, la mortalidad es de 10 a 87%; las cerebrales son mortales.

## Prevención

Higiene dental adecuada. Cambio periódico de DIU; es preferible el dispositivo de cobre.

## Bibliografía

- ♦ Andreani A. *Bronchopulmonary actinomycosis associated with hiatal hernia*. Mayo Clin Proc 2009;84(2):123-128.
- ♦ Bowden GHW. *Actinomycosis*. En: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). *Medical mycology*. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 2. 9th ed. London. Arnold 1998:446-462.
- ♦ Brook I. *Actinomycosis: diagnosis and management*. South Med J 2008;101(10):1019-23.
- ♦ Budenz CL. *Actinomycosis of the temporal bone and brain: case report and review of literature*. An Otol Rhinol Laryngol 2010;119(5):313-318.
- ♦ Chandler FW, Kaplan W, Ajello L. *Histopathology of mycotic diseases*. London. Wolf Medical Publications 1980:26-29.
- ♦ Chelli D. *Pelvic actinomycosis in Tunisia: five cases*. Santé 2008;18(2):77-82.
- ♦ Cornejo-Juárez P, Herrera-García JC, Alatorre-Fernández CP, Herrera R, Ferrari-Carballo T. *Absceso hepático por Actinomyces*. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2009;25(6):357-540.
- ♦ Crossman T. *Actinomycosis of the maxilla*. A case report of a rare oral infection presenting in general dental practice. Br Dent J 2009;206(4):201-202.
- ♦ El Ghannam H, Bai C, Qiao R. *Pulmonary actinomycosis presenting as a mass-like consolidation*. South Med J 2010;103(1):81-3.
- ♦ Ferreira D de F. *Treatment of pulmonary actinomycosis with levofloxacin*. J Bras Pneumol 2008;34(4):245-248.
- ♦ Fiorino AS. *Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and Actinomyces detection on cervical smear*. Obstet Gynecol 1996;87(1):142-9.

- ◆ Garner JP, MacDonald M, Kumar PK. *Abdominal actinomycosis*. Review Int J Surg 2007;5:441-448.
- ◆ Grigoriu D, Delacrétaz J. *Actinomycose perianale primitive*. Ann Derm Syph 1981;108:59.
- ◆ Kanellopoulou T. *Primary hepatic actinomycosis*. Am J Med Sci 2010;339(4):362-365.
- ◆ Kaplan I, Anavi K, Anavi Y et al. *The clinical spectrum of Actinomyces-associated lesions of the oral mucosa and jawbones: correlations with histomorphometric analysis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;108(5):738-46.
- ◆ Lippes J. *Pelvic actinomycosis: A review and preliminary look at prevalence*. Am J Obstet Gynecol 1999;180(2 Pt 1):265-269.
- ◆ Onal ED. *Successful outpatient management of pelvic actinomycosis by ceftriaxone: a report of three cases*. Braz J Infect Dis 2009;13(5):391-393.
- ◆ Querol I, Cerda MP, Navarro M et al. *Actinomicosis cutáneas atípicas*. Actas Dermo-Sif 1990;81(3):157-161.
- ◆ Reichenbach J, Lopatin U, Mahlaoui N et al. *Actinomyces in chronic granulomatous disease: an emerging and unanticipated pathogen*. Clin Infect Dis 2009;49(11):1703-10.
- ◆ Rosales A, Bonifaz A. *Actinomicosis*. Revisión. Dermatología DCMQ 2005;3(S1):200-210.
- ◆ Roustan A, Al Nakib M, Boubli L. *Primary actinomycosis of the breast due to Actinomyces neuii*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010;39(1):64-7.
- ◆ Samant S. *Actinomycosis mimicking a tonsillar neoplasm in an elderly diabetic patient*. Br J Oral Maxillofac Surg 2009;47(5):417-418.
- ◆ Sánchez-Estella J, Bordel-Gómez MT, Cardeñoso-Álvarez E, Garabito-Solovera E. *Actinomicosis del labio, una localización excepcional*. Actas Dermosifilogr 2009;100(9):824-6.
- ◆ Santidrian V, Belmar JM, Verdejo J et al. *Actinomicosis cutánea diseminada sin foco primario*. Actas Dermosifilogr 1989;80(11):815-817.
- ◆ Schall KP. *Actinomycosis, Actinobacillus and related diseases*. En: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 2. 9th ed. London. Arnold 1998:777-798.
- ◆ Warren NG. *Actinomycosis, nocardiosis and actinomycetoma*. Dermatol Clin 1996;14(1):85-95.
- ◆ Wolff ED, Salisbury SW, Horner JR, Varricchio DJ. *Common avian infection plagued the tyrant dinosaurs*. PLoS One 2009;4(9):e7288.
- ◆ Xu GP. *Cervical actinomycosis with spinal cord compression. Case report and literature review*. Chemotherapy 2008;54(1):63-66.
- ◆ Yew WW, Wong PC, Lee J et al. *Report of eight cases of pulmonary actinomycosis and their treatment with imipenem-cilastatin*. Monaldi Arch Chest Dis 1999;54(2):126-129.
- ◆ Yigiter M, Kiyici H, Arda IS et al. *Actinomycosis: A differential diagnosis for appendicitis. A case report and review of the literature*. J Pediatr Surg 2007;42:E23-E26.
- ◆ Zitsch RP, Bothwell M. *Actinomycosis: A potential complication of head and neck surgery*. Am J Otolaryngol 1999;20(4):260-262.

En 1888, Edmund Nocard publicó en Francia la descripción de *Streptothrix farcinica*, actinomiceto aerobio que ocasionaba una enfermedad linfática en el ganado (*farcin du boeuf*) en la isla Guadalupe. En 1889, Vittore Trevisan, en honor de Nocard, creó el género *Nocardia* e hizo una descripción incompleta de *N. farcinica* como la especie tipo; ésta se incluía en *N. asteroides complex*, y en la actualidad es una especie independiente. En 1890, Hans Eppinger describió por vez primera la nocardiosis en seres humanos; identificó hifas en el pus de un paciente con lesiones miliarenses en los pulmones, y abscesos cerebrales, y llamó al microorganismo aislado *Cladothrix asteroides*. En 1895, R. Blanchard le denominó *N. asteroides*.

En 1921, Arthur Trautwein Henrici y E. L. Gardner aceptaron como verdaderos sólo 26 casos, pues en la literatura médica y veterinaria era muy frecuente la confusión con actinomycosis. En 1943, Selman Waksman y A. T. Henrici diferenciaron *N. asteroides* de otros actinomicetos. En 1944, se introdujo el tratamiento con sulfonamidas. En 1946, William M. Kirby y James B. MacNaught; en 1957, C. N. Ballenger y D. Goldring y, en 1961, J. Murray y cols., añadieron 32, 95 y 6 nuevos casos, respectivamente. En 1968, M. Magnusson y François Mariat y, en 1975, P. Holm, demostraron que *N. farcinica* origina nocardiosis pulmonar en seres humanos; en Alemania esta variedad se considera la más frecuente.

## Sinonimia

Seudotuberculosis.

## Definición

Enfermedad causada por actinomicetos aerobios, como *Nocardia asteroides*, *N. farcinica*, *N. abscessus* y *N. otitidis-caviarum* (*N. caviae*), que actúan como oportunistas, o por *N. brasiliensis*, que se desempeña como agente patógeno primario. Se adquiere por inhalación, y en los pulmones origina infección subclínica o neumónica. Puede diseminarse al sistema nervioso central (SNC), piel u otros órganos. Hay una forma cutánea primaria diferente al actinomicetoma.

## Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita en incremento constante. En EUA se calculan 1 000 casos por año; en Francia, 250 casos, y en Alemania, 50 a 100. En México origina 2% de las micosis pulmonares, y representa 1% de las infecciones por *Nocardia*

sp. Aparece a cualquier edad, principalmente entre los 30 y 50 años. Se observa en ambos sexos, y predomina en varones, con proporción de 3:1. Afecta a cualquier grupo étnico. Se presenta en individuos sanos o es favorecida por el uso de medicamentos que deprimen la inmunidad, como citotóxicos, glucocorticoides y biológicos anti-factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés *tumor necrosis factor*); asimismo, se observa en presencia de diabetes, alcoholismo, tuberculosis, enfermedades debilitantes o autoinmunitarias (como leucemia y linfomas), trasplantes y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida); en estos últimos se observa con una frecuencia de 0.3%.

En ocasiones se sugiere que hay transmisión de una persona a otra, pues han surgido epidemias en unidades de trasplante renal; en estos individuos suscita 87% de las muertes, y en sujetos con cáncer, 14%. *N. farcinica* se asocia a mortalidad más alta. En casos de sepsis bacteriana el factor de riesgo abarca cuerpos extraños intravasculares, y la mortalidad es de más de 50%.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico se origina sobre todo por *N. asteroides*; hay afección pulmonar (81%) y del SNC (13%), y mortalidad alta, especialmente en aquellos con afección neurológica.

No hay distribución geográfica definida; en países no tropicales se consideran más frecuentes *N. asteroides*, *N. farcinica* y *N. nova*, y en naciones tropicales, *N. brasiliensis*, *N. otitidis-caviarum* y *N. transvalensis*. En EUA la enfermedad se observa con relativa frecuencia, y *N. brasiliensis* se aísla a partir del ambiente de manera esporádica; en cambio, en Latinoamérica el actinomiceto se aísla a menudo del suelo, pero la nocardiosis es poco frecuente y no afecta a campesinos, en quienes la infección por *Nocardia* ocasiona micetoma. Aunque se desconoce la fuente original de *Nocardia* spp., se encuentra en pequeñas partículas de polvo; los brotes epidémicos se detienen cuando las unidades de trasplantes se desinfectan con formol.

Otras fuentes posibles de contaminación comprenden otros pacientes, el personal médico y el ambiente hospitalario.

En el ganado vacuno ocasiona mastitis y se ha informado en perros, gatos y peces.

## Etiopatogenia

Los agentes causales son actinomicetos aerobios, grampositivos y parcialmente ácido-alcohol resistentes que pertenecen al género *Nocardia*, que se ha definido muy ampliamente por sus propiedades quimiotaxonómicas, y en el cual se aceptan más de 30 especies, 11 de interés médico, con las

siguientes características: compuesto peptidoglucano con *N*-acetilglucosamina y ácido meso-diaminopimélico; fracción polisacárida de la pared con arabinosa y galactosa; patrón fosfolípido; perfil de ácidos grasos; ácidos micólicos y fracción de quinona isoprenoide. El microorganismo causal más frecuente es *N. asteroides* (*N. seaborans*) (90 a 96%); por su poco poder patógeno, éste y *N. otitidis-caviarum* (*N. caviae*) (3%) se consideran oportunistas; en cambio, *N. brasiliensis* (7%), por su mayor virulencia, es un agente patógeno primario (cap. 12) y se relaciona más con la modalidad cutánea primaria. La virulencia parece depender del contenido de la pared celular. Estos actinomicetos aerobios viven como saprofitos en el suelo, el agua y, transitoriamente, en la flora normal de la tráquea, los bronquios o la piel.

## Taxonomía

- Género *Nocardia* (Trevisan, 1889)  
*N. asteroides* ([Eppinger, 1891] Blanchard, 1895)  
*N. brasiliensis* ([Lindenberg, 1909] Castellani Chalmers, 1913)  
*N. otitidis-caviarum* (*N. caviae*) ([Erickson] Gordon, Mihn, 1962)  
*N. pseudobrasiliensis* (Ruimy *et al.*, 1996)  
*N. transvalensis* (Pijper, Pullinger, 1927)  
*N. farcinica* (Trevisan, 1889)  
*N. nova* (Tsukamura, 1983)  
*N. seriolae* (Kudo *et al.*, 1988)  
*N. carneae* (Rossi Doria, 1891)  
*N. vaccinii* (Demaree, Smith, 1952)  
*N. brevicatena* (Lechevalier *et al.*, 1961, Goodfellow, Pirouz, 1982; **figura 25-1**)  
*N. veterana* (Gürtler *et al.*, 2001)  
*N. abscessus* (Yassin *et al.* 2000)  
*N. africana* (Hamid *et al.*, 2001)  
*N. takedensis* (Yamamura *et al.*, 2005)  
*N. harenae* (Seo, Lee 2006)

En el género *Nocardia* la especie más habitual es *N. brasiliensis* y son poco frecuentes *N. asteroides* y *N. otitidis-caviarum*. Los métodos moleculares como el análisis de la secuencia de la subunidad 16S rRNA han permitido la identificación precisa de *N. abscessus*, *N. brevicatena/parabrevis*, complejo *N. nova* y complejo *N. transvalensis*, *N. farcinica*, *N. asteroides* patrón VI de sensibilidad, *N. brasiliensis*, *N. parabrasiliensis* y *N. otitidis-caviarum*. *N. transvalensis* es una especie rara, que muestra resistencia a los antibióticos y se presenta en individuos inmunodeficientes, por lo general se relaciona con nocardiosis y de manera excepcional con micetoma. *N. farcinica* y *N. nova* en el pasado se incluían en *N. asteroides complex*, pero ahora están separadas de *N. asteroides sensu stricto*. *Nocardia* vive en el ambiente, y algunas especies realizan funciones de gran importancia ecológica pues tienen la capacidad de romper hidrocarburos de cadena larga, parafina, asfalto y diesel. En seres humanos, estos microorganismos se comportan fundamentalmente como oportunistas. Por la presencia en brotes



**Figura 25-1.** Nocardiosis primaria cutánea.

en unidades de trasplantes se ha sugerido el contagio o la transmisión por el aire.

El microorganismo penetra por inhalación de los fragmentos de micelio y suscita enfermedad pulmonar. Puede diseminarse por vía hematogena a partir del foco pulmonar y afectar principalmente el sistema nervioso. La ingestión de las esporas o la deglución del esputo origina la localización gastrointestinal, y la inoculación cutánea primaria tiene lugar por un traumatismo y contacto con el suelo.

La inmunidad a la infección es alta; hay poca respuesta del huésped; se forma una reacción supurativa y, en ocasiones, granulomatosa. Se ha encontrado evidencia de plásmidos en especies de *Nocardia* (sobre todo en *N. asteroides*, *N. otitidis-caviarum* y *N. farcinica*), que aportan propiedades fenotípicas importantes, así como factores de virulencia.

En 64% de los enfermos se encuentran factores predisponentes; se sospecha deficiencia inmunitaria en 36%, en especial trasplante de órganos (2.6%); estos pacientes presentan modalidades invasivas; la frecuencia es más alta en quienes reciben azatioprina-prednisona que en los tratados con ciclosporina A-prednisona.

En los pacientes con SIDA, la presentación pulmonar aparece en 70% y la extrapulmonar en 30%, con mortalidad muy alta; se ha ubicado incluso en quienes toman trimetoprim-sulfametoxazol dos veces por semana como profiláctico contra *P. jiroveci*. En 20%, se presenta en inmunocompetentes; si estos últimos son niños, causa enfermedad localizada.

## Clasificación

- Pulmonar
- Diseminada (SNC u otros órganos)
- Cutánea primaria

## Cuadro clínico

Las manifestaciones son principalmente pulmonares (75%); hay síntomas de neumonía aguda o crónica, nódulos únicos o múltiples, infiltrado intersticial, o cavitación. Al inicio ocurre disnea de manera insidiosa, dolor torácico, tos seca y después expectoración mucopurulenta y hemoptoica; se presenta fiebre alta de 38 a 41 °C con predominio nocturno, sudoración, escalofríos, anorexia, ataque al estado general, y reducción de peso. En alrededor de 8% se observa extensión a pleura y pared torácica, con un cuadro clínico semejante al de actinomycosis. En la modalidad pulmonar y en la sistémica podría no haber fiebre ni manifestaciones hematológicas.

La diseminación al SNC (27%) origina abscesos cerebrales y poca afección meníngea; se manifiesta por cefalea continua, letargo, crisis convulsivas, trastornos sensitivos periféricos, rigidez de nuca, confusión, afasia, náuseas, vómitos, temblores y parestias.

La extensión hacia la piel (9%) da lugar a nódulos, abscesos y fístulas (figura 25-1). También afecta los riñones y después el hígado (3%), los ganglios linfáticos (3%, preferentemente los cervicales y axilares), el bazo, corazón, articulaciones, intestinos y glándulas suprarrenales, y casi nunca los huesos y ojos (simula queratitis micótica).

La presentación cutánea primaria es poco frecuente (12%); es consecutiva a un traumatismo, o a picadura o mordedura de insecto. La topografía más común son las extremidades y el tronco. Se manifiesta por pústulas y celulitis en el sitio de la inoculación o por gomas linfangíticas, úlceras y adenopatía; rara vez se presentan formas diseminadas con gomas hematógenas (figura 25-2). Dentro de las infecciones por *Nocardia* sp el actinomictoma por este agente debe considerarse una entidad clínico-micológica separada (cap. 12).

En animales afecta el maxilar inferior, los ganglios linfáticos y el tubo digestivo; en vacas produce mastitis y abortos.

## Estudio micológico

En la recolección del esputo, se prefiere el primero de la mañana, luego de aseo de la boca y los dientes. Aunque no es necesario, el esputo, el pus o el tejido se puede digerir, concentrar y centrifugar, tras lo cual se coloca 4 h en fosfato trisódico al 3%.

El frotis teñido con azul de metileno o con Gram muestra filamentos grampositivos de 1 micrómetro de diámetro, largos, con ramificaciones espaciadas y en ángulo recto, así como elementos bacilares y, a veces, seudogranos.

Con tinción de Ziehl-Neelsen los filamentos muestran resistencia a ácido; esta tinción puede modificarse al usar una solución acuosa de ácido sulfúrico al 0.5% en lugar de alcohol-ácido (Kinyoun). Son de utilidad las tinciones de Papanicolaou y Giemsa.

El diagnóstico se confirma mediante cultivo, el cual se realiza en los medios habituales, como agar glucosado de Sabouraud sin antibióticos antibacterianos y a la temperatura ambiente (figuras 12-29, 12-30 y 12-35). También se desa-



Figura 25-2. Nocardiosis cutánea primaria, distribución linfangítica.

rolla en medio de Bennett, infusión de cerebro-corazón, en medios para micobacterias como el de Löwenstein-Jensen, y bajo anaerobiosis. El crecimiento óptimo ocurre a 30 o 37 °C. La resistencia a lisozima es una característica de *Nocardia*. Con excepción de *N. brasiliensis*, sobreviven a temperaturas de 8 a 50 °C.

Tras 5 a 10 días de incubación, las colonias de *N. asteroides* son cremosas y lisas o de aspecto céreo, plegadas y cubiertas de micelio aterciopelado; son de color blanco o beige, rosado, salmón o anaranjado. Despiden un olor característico a humedad o moho. En 2 a 3 semanas miden de 5 a 10 mm, son blanquecinas o rosadas, a veces grisáceas y producen un pigmento ligeramente café (marrón) (figura 12-30).

El estudio microscópico muestra elementos cocoides y bacilares, cadenas de esporas y, con menor frecuencia, filamentos de menos de 1 micrómetro de diámetro. Se observa ácido-alcohol-resistencia (AAR) parcial (figura 25-3). No hidroliza caseína, tirosina ni xantina, resiste a lisozima, y no crece en gelatina. *Nocardia otitidis-caviarum* es similar, pero hidroliza xantina (cuadro 12-5).

Las características de las diferentes especies de *Nocardia* se anotan en el cuadro 12-4, y algunas características generales de los actinomicetos, en los cuadros 2-1 y 2-2 y las figuras 2-2 a 2-4.

Para producir la enfermedad experimental se utilizan hámsteres (cricetos), que se inoculan por vía intraperitoneal; se generan abscesos; el ratón se usa como modelo para la presentación pulmonar.

## Datos histopatológicos

Se observan abscesos constituidos por polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas, con necrosis central y cierto grado de fibrosis. Casi nunca se produce un verdadero granuloma con células gigantes tipo Langhans y necrosis caseosa. Rara vez se observa citofagocitosis.

En nódulos pulmonares, puede haber cavitación, con células de Langhans y necrosis caseosa, y en cerebro, lesiones encapsuladas.



**Figura 25-3.** Nocardiosis, filamentos microsifonados (PAS 100×).

Se requieren tinciones de Gram, Brown-Brenn o MacCallum-Goodpasture para poner de manifiesto los filamentos ramificados o los elementos bacilares o cocoides; en ocasiones llegan a observarse pseudogranos; también se puede emplear tinción de Gomori-Grocott (figura 25-3). Con la de Fite-Faraco, muestra AAR parcial (figura 25-7).

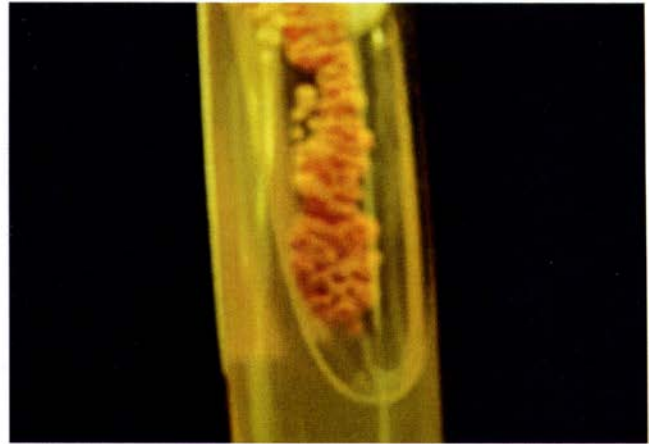
## Datos de laboratorio

Es posible encontrar anemia y leucocitosis, así como aumento de la sedimentación globular y de las globulinas séricas. No se practican de manera sistemática estudios séricos por las dificultades para interpretar el significado de los anticuerpos aglutinantes y fijadores del complemento, dadas las reacciones cruzadas con micobacterias; también se llevan a cabo prueba de enzimoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*) e inmunoelectrotransferencia; no está demostrada la utilidad de la intradermorreacción con nocardina y asteroidina.

El antígeno más prometedor para el diagnóstico es una proteína específica de 54 kDa que puede demostrarse mediante anticuerpos monoclonales; se ha perfeccionado un método convencional sólido con ELISA basado en dos antígenos inmunodominantes.

Mediante radiografía de tórax, se demuestra en pulmones afección de ápices e hilios, con predilección por las regiones basales; las imágenes son variadas: nódulos, zonas de consolidación, neumonía, adenopatías mediastínicas, cavitación, así como engrosamiento y derrame pleurales; en las costillas y las vértebras las reacciones periósticas pueden dar un aspecto de neoformación ósea; en el cráneo es posible que haya lesiones osteolíticas. En ocasiones resultan útiles la broncoscopia fibróptica y la tomografía computarizada.

La diversidad genética de *Nocardia* ahora se conoce mejor. Utilizando el análisis del polimorfismo del ácido desoxirribonucleico (DNA) amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD, del inglés *random amplified polymorphic DNA*), se ha podido conocer si las cepas son las mismas en varios episodios de nocardiosis en un mismo paciente, y entre un



**Figura 25-4.** Colonias de *N. asteroides*.

paciente y otro. La clasificación taxonómica ha mejorado con métodos moleculares como la secuenciación de la subunidad 16S rRNA y el gen *hsp65*.

En una epidemia nosocomial de tres casos, con análisis RAPD y patrones de restricción de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA) (*ribotyping*), no se encontraron claras diferencias con este último; en cambio, con RAPD se halló un solo patrón para las especies relacionadas. También se ha usado la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) junto con análisis de restricción de endonucleasas de PCR para la separación de *Nocardia*.

## Diagnóstico diferencial

Tuberculosis pulmonar o cutánea, abscesos o neumonías pulmonares bacterianos, carcinoma broncogénico o cerebral, blastomycosis, coccidioidomycosis (figura 16-4), paracoccidioidomycosis (figura 18-3), histoplasmosis (figura 17-3), criptococosis, aspergilosis pulmonar (figura 23-1), osteomielitis, esporotricosis (figuras 13-3 a 13-6), piodermias, micobacteriosis atípicas, micetoma (figura 12-9), actinomicosis (figura 24-1 y 24-2) y botriomicosis (figura 26-1). Estos tres últimos padecimientos se confunden con nocardiosis cutánea primaria en ausencia de granos. Las formas cerebrales, con neoplasias.

Las colonias de *N. asteroides* inicialmente se confunden con micobacterias (figuras 25-4 a 25-7).

En el estudio microscópico debe diferenciarse de *Actinomyces* (no AAR) (figura 24-5) y de micobacterias.

## Complicaciones

En sí es una complicación, sobre todo en inmunodeficientes.

## Tratamiento

Los fármacos más adecuados son las sulfonamidas; se recomiendan sus valoraciones séricas. Se proporciona trimeto-



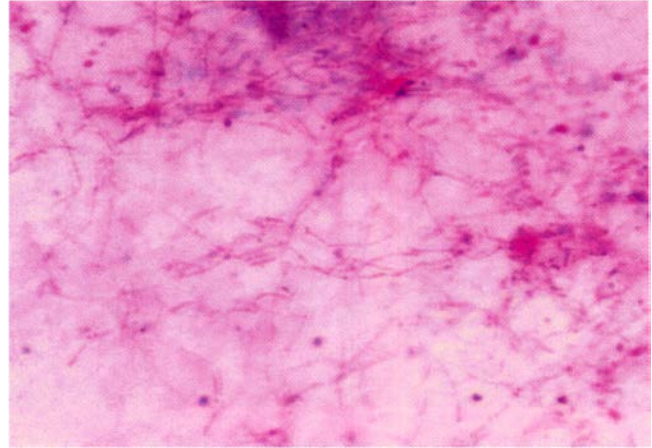


**Figura 25-5.** *N. asteroides* y *N. otitidis-caviarum*.



**Figura 25-6.** *N. brasiliensis* en medio de Sabouraud y Löwenstein-Jensen.

prim-sulfametoxazol, 5 mg/kg/día, en forma práctica: 80/400 o 160/800 mg/día, durante 3 a 6 meses, y en presencia de inmunosupresión durante hasta un año; este medicamento ha mostrado mayor eficacia si se combina con doxiciclina o cefuroxima; ya no se utiliza sulfadiazina (4 a 10 g/día). También puede usarse minociclina, 200 a 600 mg/día; ampicilina, 1 a 6 g/día, eritromicina, 1 a 3 g/día, fosfomicina 500 mg tres



**Figura 25-7.** Filamentos ácido-resistentes de *Nocardia* sp. (Kin-youn 100x).

veces al día, o claritromicina, 500 mg dos veces al día, durante tres meses; así como linezolid. Se recomienda combinar el tratamiento con amikacina, 500 mg por vía parenteral cada 12 h, por lo menos durante tres semanas con descansos de la misma duración. También se recomienda amoxicilina con ácido clavulánico, 875/125 mg dos veces al día; imipenem, netilmicina y ceftriaxona y otras cefalosporinas de tercera generación. En modalidades diseminadas y del SNC, durante las primeras seis semanas se recomienda la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol con amikacina e imipenem.

*N. transvalensis* presenta más resistencia a antimicrobianos, entre ellos, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina, doxiciclina, eritromicina, fosfomicina, pefloxacina y cefalosporinas de segunda generación. Si es posible, se recomiendan pruebas de sensibilidad a antimicrobianos con discos de difusión o métodos de dilución y microdilución. A su vez, *N. farcinica* es muy resistente a sulfas, cefalosporinas y tobramicina. Conviene practicar a la vez drenaje quirúrgico.

## Pronóstico

Es malo, empeora si hay diseminación. Ante afección del SNC, la mortalidad es de 40 a 50%.

## Bibliografía

- ◆ Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. *Nocardiosis: Updated Clinical Review and Experience at a Tertiary Center*. Infection 2010;38(2): 89-97.
- ◆ Baradkar VP, Mathur M, Kulkarni SD, Kumar S. *Sporotrichoid pattern of cutaneous nocardiosis due to Nocardia asteroides*. Indian J Pathol Microbiol 2008;51(3):432-4.
- ◆ Barbara A, Brown-Elliott June, M. Brown et al. *Clinical and Laboratory features of the Nocardia spp. Based on current molecular taxonomy*. Clin Microbiol Rev 2006;19:259-282.
- ◆ Bryant E, Davis CL, Kucenic MJ, Mark LA. *Lymphocutaneous nocardiosis: a case report and review of the literature*. Cutis 2010;85(2):73-6.
- ◆ Chedid MB, Chedid MF, Porto NS, Severo CB, Severo LC. *Nocardial infections: report of 22 cases*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2007;49(4):239-46.
- ◆ Exmelin L, Malbrunoy B, Vergnaud M, Prosvost F, Boiron P, Morel C. *Molecular study of nosocomial nocardiosis outbreak involving heart transplant recipients*. J Clin Microbiol 1996;34(4):1014-1016.

- ♦ Fukuda H, Saotome A, Usami N, Urushibata O, Mukai H. *Lymphocutaneous type of nocardiosis caused by Nocardia brasiliensis: a case report and review of primary cutaneous nocardiosis caused by N. brasiliensis reported in Japan.* J Dermatol 2008;35(6):346-53.
- ♦ Galvany-Rossell L, Ojeda-Cuchillero R, Umbert-Millet P. *Nocardiosis cutánea primaria.* Piel 2008;23(5):245-8.
- ♦ Kontoyiannis DP, Ruoff K, Hooper DC. *Nocardia bacteremia.* Report of 4 cases and review of the literature. Medicine 1998;77(4):255-267.
- ♦ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica.* Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio, 2a ed. México. Trillas 2006:132-135.
- ♦ Paredes BE, Hunger RE, Braathen LR, Brand CU. *Cutaneous nocardiosis caused by Nocardia brasiliensis after an insect bite.* Dermatology 1999;198(2):159-161.
- ♦ Parra IH, Galimberti R, Galimberti G et al. *Lymphocutaneous nocardiosis and cutaneous phaeohyphomycosis in a liver transplant recipient.* Int J Dermatol 2008;47(6):571-4.
- ♦ Provost F, Laurent F, Blanc MV, Boiron P. *Transmission of nocardiosis and molecular typing of Nocardia species: A short review.* Eur J Epidemiol 1997;13(2):235-238.
- ♦ Provost F, Laurent F, Uzcatogui LR, Boiron P. *Molecular study of persistence of Nocardia asteroides and Nocardia otitidiscaviarum strains in patients with long-term nocardiosis.* J Clin Microbiol 1997;35(5):1157-1160.
- ♦ Ruimy R, Riegel P et al. *Nocardia pseudobrasiliensis sp. nov. a new species of Nocardia which group bacterial strains previously identified as Nocardia brasiliensis and associated with invasive disease.* Int J Syst Bacteriol 1996;46:259-264.
- ♦ Serrano JA, Sandoval AH, Beaman BL. *Actinomicetoma.* México. Plaza y Valdés 2007.
- ♦ Warren NG. *Actinomycosis, nocardiosis and actinomycetoma.* Dermatol Clin 1996;14(1):85-95.

En 1870, Otto von Bollinger describió una neumomicosis crónica en un caballo castrado sépticamente; observó el grano y llamó al padecimiento *zooglea pulmonis equi*; en esa época se creía que el agente causal era un hongo conocido como “*champignon de castration*”; en 1888, propuso el nombre de *Botryomyces*. En 1884, Sebastiano Rivolta comunicó el segundo caso; lo consideró una micosis y acuñó el término “botriomicosis”, pues comparó los granos con racimos de uvas (del griego *botrys*, “racimo”). En 1903, G. Spitz y J. Lignieres comunicaron el primer caso en seres humanos, y en 1913, E. L. Opie, en EUA, informó el primer caso visceral. Entre 1914 y 1919, J. Margou concluyó que el agente causal era *Staphylococcus aureus*, y publicó los cambios morfológicos del estafilococo en estudios de experimentación; señaló que la respuesta del huésped dependía de la magnitud del inóculo: uno grande originaba un absceso, uno intermedio daba lugar a los granos y uno pequeño se eliminaba; así describió el origen bacteriano de la enfermedad.

En 1959, D. J. Winslow revisó la literatura médica, encontró 40 casos y añadió seis; aclaró el concepto de botriomicosis, la dividió en cutánea y visceral, analizó la naturaleza de los granos, y caracterizó los pasos de su identificación. En 1969, J. F. McKinnon utilizó *Pseudomonas* y reprodujo la enfermedad en conejillos de Indias (cobayos, cuyos). En 1987, Pedro Lavalle aclaró su nomenclatura; colocó la botriomicosis y la actinomicosis dentro de los paramicetomas, es decir, en procesos fistulosos con granos, que no son micetoma. En 1995, Clemente Moreno-Collado encontró 109 casos publicados y agregó siete; en 1996, Alexandro Bonifaz y Eugenio Carrasco hicieron una amplia revisión de la literatura médica internacional. En 2009, Roland R. Tomb, F. Stephan, Al Haddad y J. Choucair en el Líbano propusieron el término bacteriosis granular para incluir a los paramicetomas y dar antibióticos que abarquen este espectro de cuadros clínicos.

## Sinonimia

Actinofitosis estafilocócica, bacteriosis granular,seudomicosis bacteriana, actinobacilosis.

## Definición

Paramicetoma de animales y humanos originado por bacterias, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *S. aureus* y *Escherichia coli*. Afecta principalmente la cabeza y las extremidades, y menos el tronco; se caracteriza por aumento de volumen y fistulas que drenan exudado seroso que contiene

los “granos”. La evolución es crónica y asintomática. Cuando hay inmunodeficiencia puede diseminarse hacia órganos internos.

## Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita poco frecuente; en seres humanos, hasta 1983, se habían registrado 77 casos; hasta 1995, 116 casos, y actualmente se han registrado 130. La mayoría proviene de EUA, Inglaterra y Francia; asimismo, se han informado casos en India, África, Asia y Sudamérica. Se ha observado de los nueve meses a los 80 años de edad, predomina en edades medias (tercera y cuarta décadas de vida) y es más frecuente en varones, con proporción de 3:2. La localización cutánea se observa en 60 por ciento.

Se consideran factores predisponentes: diabetes, alcoholismo, higiene inadecuada, desnutrición e inmunodeficiencia, intervenciones quirúrgicas, enfermedades renales como la nefritis lúpica, hepatopatías, heridas en accidentes automovilísticos, perforación del lóbulo de la oreja, cánceres hematológicos, antibioticoterapia inadecuada o prolongada, síndrome de Job y, en niños, fibrosis quística.

En animales se observa más a menudo la localización pulmonar, y predisponen las bronquiectasias. Ha sido descrita en vacas, ovejas, cerdos, cabras, camellos y caballos; en estos últimos ocurre principalmente después de castración.

## Etiopatogenia

Depende de bacterias verdaderas que constituyen la flora normal de la piel o del tubo digestivo y cuyas cepas son de baja virulencia, como *S. aureus* (40%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *S. epidermidis*, *E. coli*, *Micrococcus pyogenes*, *Serratia marcescens*, estreptococo alfa-hemolítico, *Proteus*, *Actinobacillus lignieresii*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus*, *Moraxella non-liquefaciens*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Bacteroides fragilis*, los cuales suelen coexistir cuando aparecen las manifestaciones clínicas.

Se desconoce la patogenia; se ha señalado una deficiencia de la inmunidad celular, con inmunidad humoral intacta o hiperactiva, y respuesta tisular con disminución de la fagocitosis. Después de la penetración en los tejidos sobreviene una reacción inflamatoria y se organizan colonias o conglomerados bacterianos unidos por una sustancia llamada cemento.

*S. aureus* tiene varios mecanismos de patogenicidad, entre los que se encuentran: proteínas de superficie que pro-

mueven la adhesión a los tejidos y el daño de los mismos; unión a proteínas que circulan en el torrente sanguíneo con lo cual evade la respuesta inmunitaria; suministro de reservas de hierro necesarias para su propio desarrollo, y producción de enzimas como hialuronidasa y lipasa, que dañan las membranas celulares.

El principal factor de virulencia de los estreptococos es la proteína M, la cual le permite la unión al fibrinógeno, la fibronectina y a la  $\beta 2$  microglobulina; así como inhibición de la fracción C5 del complemento (que es un importante quimiotáctico) y evasión de la fagocitosis; además, esta proteína puede mimetizarse (dada su similitud estructural) con algunos tipos de colágeno del huésped (lo cual constituye una de las bases fisiopatogénicas de la fiebre reumática). También cuenta en su superficie con ácido teicoico que le facilita la unión a las células epiteliales.

El proceso se favorece por la presencia de un cuerpo extraño (cabellos, espinas de pescado, astillas, o sequestrados óseos, entre otros); cuando el inóculo es pequeño, los microorganismos son fagocitados y el proceso se resuelve; por el contrario, cuando el inóculo es muy grande, se produce la infección, incluso con necrosis tisular. Por tanto, para que la botriomicosis ocurra, se requiere de un cierto equilibrio entre microorganismos de virulencia relativamente baja y un huésped con respuesta inmunitaria alterada.

Al establecerse este equilibrio (fenómeno de Splendore-Hoeppli, cap. 5), se manifiesta por la presencia de los granos bacterianos con una matriz eosinófila; en este material amorfo se han demostrado depósitos de IgG y C3, que dependen de la respuesta del huésped a los antígenos bacterianos.

Alrededor se encuentran estructuras tipo membrana que degeneran hasta casi la necrosis y forman una biopelícula (*biofilm*) en la dermis y el tejido celular subcutáneo. Los casos viscerales en su mayoría son de origen endógeno y por flora nosocomial, como *Pseudomonas* spp. En inmunodeficientes aparece diseminación.

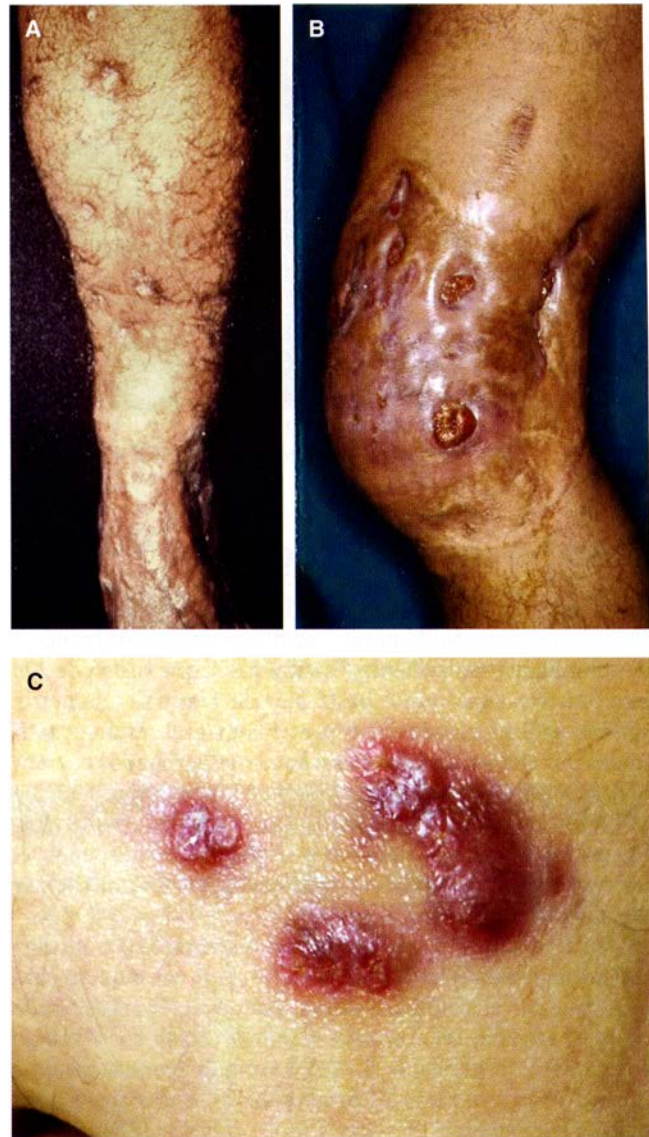
## Clasificación

Cutánea y visceral.

## Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación. Afecta principalmente la cabeza y las extremidades; predomina en las manos y los pies; también se observa en el oído externo, el cuello, las regiones submamarias, nalgas, ingles o genitales. Se caracteriza por lesiones aisladas con aumento de volumen, nódulos, abscesos, úlceras y fistulas con exudado seroso o purulento en el que se encuentran los granos (figura 26-1); puede haber abscesos interconectados. En la cavidad bucal se han descrito lesiones con aspecto de granuloma piógeno.

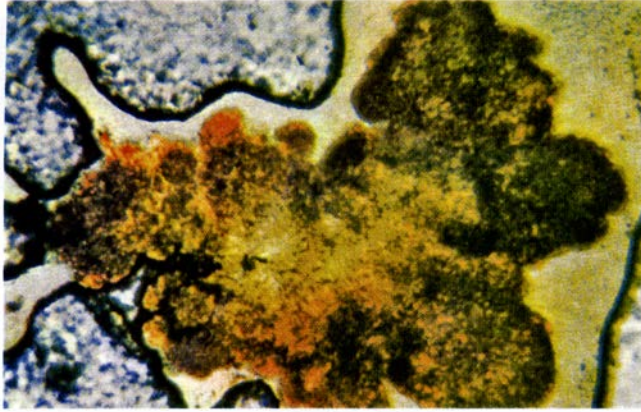
Se han descrito formas de aspecto tumoral, quístico, vegetante o verrugoso. Es rara la invasión a músculos y huesos; puede asociarse a osteomielitis (o ésta puede ser la localización primaria en casos raros). Cuando se ubica en axilas



**Figura 26-1.** A) Botriomicosis, lesiones en la pierna. B) Aspecto de micetoma. C) Lesiones nodulares periumbilicales.

e ingles existe invasión de tendones. La evolución es crónica y asintomática, aunque rara vez se refieren dolor y prurito; a veces hay reducción de peso.

La forma visceral se presenta en pacientes con inmunodeficiencia, durante el posoperatorio, o con estancias intrahospitalarias prolongadas; ocurre diseminación hacia órganos internos que afecta de preferencia pulmones y, menos a menudo, hígado, corazón, cerebro, intestino, riñones, ojos, pericardio, genitales y ganglios linfáticos; el cuadro clínico depende del o los órganos afectados. La mayoría de los casos comunicados son pulmonares, relacionados con fibrosis quística; a veces sucede después de prostatectomía. En pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) se han informado formas cutáneas diseminadas con aspecto de prurigo nodular.



**Figura 26-2.** Grano de botriomicosis, examen directo con Lugol.

## Estudio microbiológico

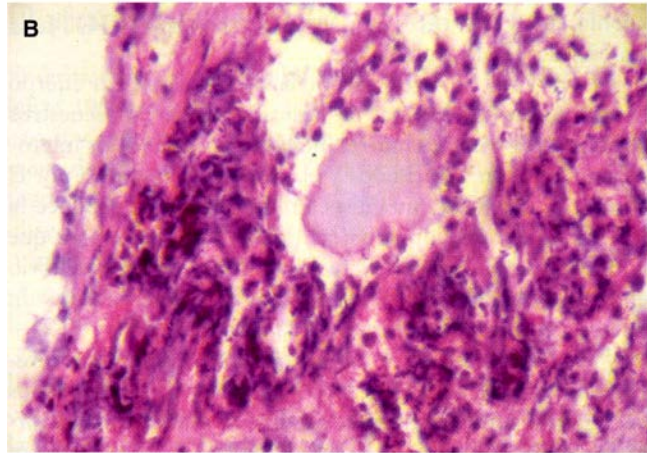
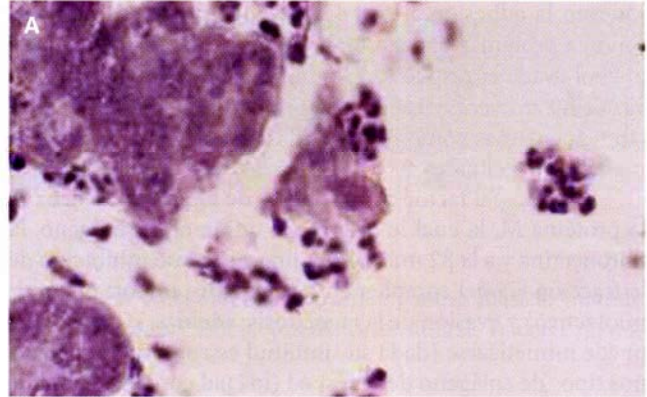
En el examen directo con solución salina, yodopovidona (Lugol) o hidróxido de potasio se observan granos blandos, de color blanco-amarillento (“azufrados”), que varían de 200 micrómetros a 0.5 mm o hasta más de 1 mm de diámetro; son lobulados y en ocasiones presentan clavazas; están constituidos por elementos cocoides o bacilares agrupados en racimos (figura 26-2); en ocasiones se observa fenómeno de Splendore-Hoeppli, que se manifiesta por clavazas eosinófilas. En un frotis, son grampositivos o gramnegativos según el microorganismo causal. Se pueden teñir con Gram, Giemsa o Papanicolaou.

El exudado se puede sembrar directamente o transportar en tioglicolato. Los cultivos se efectúan en medios para bacterias sin antibióticos, como agar sangre, infusión de cerebro-corazón, McConkey, manitol, estafilococo-110, o eosina azul de metileno (EMB, del inglés *Eosin Methylene Blue*). Deben realizarse las pruebas bioquímicas correspondientes para su identificación. En ocasiones se aíslan múltiples bacterias en los cultivos. Es importante también efectuar antibiogramas.

La enfermedad experimental se produce al inyectar pequeñas cantidades de *P. aeruginosa* por vía intratesticular en conejillos de Indias (cobayos, cuyos); es un procedimiento de investigación.

## Datos histopatológicos

En la epidermis hay hiperqueratosis y acantosis. En la dermis se observan infiltrados inflamatorios con neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas, fibroblastos e histiocitos; a veces hay células gigantes a cuerpo extraño y fibrosis leve. En el centro del infiltrado se encuentran los granos que miden alrededor de 1 mm de diámetro y son ambófilos (figura 26-3); los cocos son basófilos y se agrupan en pares y tétradas; a veces hay clavazas eosinófilas. Los granos presentan cemento positivo a PAS (ácido peryódico de Schiff) (figura 26-4). Cuando se realiza tinción de Gomori-Grocott se



**Figura 26-3.** Grano de botriomicosis (A, HE 20x. B, 40x).

observan granos no filamentosos. La tinción de Gram es positiva o negativa según el microorganismo causal; con Giemsa se tiñen de azul.

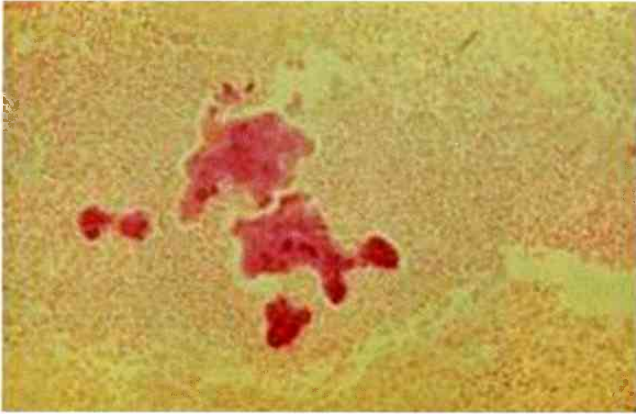
## Datos de laboratorio

Se puede encontrar aumento de anticuerpos aglutinantes para estafilococo. Las radiografías de huesos muestran reacción perióstica o lesiones líticas.

## Diagnóstico diferencial

Micetoma (figuras 12-2 a 12-9 y 12-12 a 12-14), actinomicosis (figura 24-1), esporotricosis (figura 13-6), tuberculosis osteoarticular o colicuvativa, osteomielitis y quistes sebáceos infectados, micobacteriosis, abscesos y prurigo nodular en formas diseminadas. Los casos pulmonares se confunden con actinomicosis, tuberculosis y cáncer de pulmón. Por la terminología, no ha de confundirse con el botriomicoma o granuloma piógeno.

En el estudio microscópico, debe distinguirse de los granos de actinomicetomas y actinomicosis (figuras 12-11, 12-19 a 12-23, 24-3 a 24-5).



**Figura 26-4.** Grano de botriomicosis, tinción de PAS.

## Complicaciones

Quizá haya diseminación ante inmunodeficiencia, como en pacientes con SIDA. Se han informado metástasis cerebrales luego de tratamiento quirúrgico.

## Tratamiento

Se suministran antibacterianos a largo plazo; se aconseja verificar la sensibilidad a los mismos. En ocasiones es útil el tratamiento quirúrgico, sobre todo en las modalidades viscerales.

Se han utilizado: eritromicina, 500 mg cada 6 h; minociclina, 100 mg/día; trimetoprim-sulfametoxazol, 80/160 mg cada 12 h, y en las dosis convenientes: dicloxacilina, gentamicina, cefazolina y penicilina benzatínica; deben proporcionarse al menos durante dos meses. Podrían utilizarse otras cefalosporinas, clindamicina, rifampicina y quinolonas. Algunos han utilizado la oxigenación hiperbárica, dapsona (diaminodifenil-sulfona [DDS]), trimetoprim-sulfametoxazol intralesional diluido con lidocaína, y láser de CO<sub>2</sub>.

## Pronóstico

En casos cutáneos es benigno. En casos viscerales, es malo (la mortalidad es de 48%).

## Bibliografía

- ♦ Ahdoot D, Rickman LS, Haghighi P, Heard WU. *Botryomycosis in the acquired immunodeficiency syndrome*. *Cutis* 1995;55(3): 149-152.
- ♦ Bersoff-Matcha SJ, Roper CC, Liapis H, Little JR. *Primary pulmonary botryomycosis: Case report and review*. *Clin Infect Dis* 1998;26(3):620-624.
- ♦ Bonifaz A, Carrasco F. *Botryomycosis*. *Int J Dermatol* 1996;35(6): 381-388.
- ♦ Bonifaz A, Moreno-Collado C. *Botryomycosis*. En: Arenas R, Estrada R. *Tropical dermatology*. Austin, Texas. Landes Biosciences 2001:47-49.
- ♦ Coelho WS, Diniz LM, Souza Filho JB. *Cutaneous botryomycosis: case report*. *An Bras Dermatol* 2009;84(4):396-9.
- ♦ Cohen JL. *Cutaneous botryomycosis of the cervicofacial region*. *Head & Neck* 2001;23:594-598.
- ♦ Cubilla E, Guzmán A, González A, Mendoza G, Aguilar G, García-Romero MT, Arenas R. *Botriomicosis cutánea*. Un caso infantil y uno de adulto. *DCMQ* 2010;8(3):187-191.
- ♦ Hogan MT. *Cutaneous infections associated with HIV/AIDS*. *Dermatol Clin* 2006;(24):473-495.
- ♦ Isa-Isa R, Arenas R. *Micosis superficiales, subcutáneas y pseudomicosis en República Dominicana*. México. Graphimedica 2009:98-100.
- ♦ Moreno-Collado C. *Botriomicosis*. Reporte de 7 casos y revisión de la literatura. *Dermatol Rev Mex* 1995;39(3):129-136.
- ♦ Pielop JA, Phillips R, Rosen T. *Actinobacillus actinomycetemcomitans isolated from a case of cutaneous botryomycosis*. *Cutis* 2007;79(4):293-6.
- ♦ Ramírez-Santos A, Aguilar-Besnier M, Sánchez y cols. *Botriomicosis cutánea*. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008;36(1):23-26.
- ♦ Rojas-Plascencia P, Zapata-Granja CL. *Botriomicosis*. *Dermatol Perú* 2005;15:51-54.
- ♦ Ruocco E, Donnarumma G, Baroni A, Tufano MA. *Bacterial and Viral skin diseases*. *Dermatol Clin* 2007;25:663-676.
- ♦ Silvaraj S, Muthu Sekhar MR, Baig MF. *Micrococcal botryomycosis of the left temporal region*. *Indian J Dent Res* 2007;18(3):131-4.
- ♦ Templet JT, Straub R, Ko C. *Botryomycosis presenting as pruritic papules in a human immunodeficiency virus-positive patient*. *Cutis* 2007;80(1):45-7.
- ♦ Tomb RR, Stephan F, Haddad A, Choucair J. *Cutaneous granular bacteriosis, a rarely diagnosed infection of the head and the neck*. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(8):887-9.

En 1859, fue descrita por M. Burchardt; en 1862, von Bärensprug le asignó el nombre y F. Balzer la individualizó. El agente causal fue denominado originalmente *Microsporium minutissimum*; se confundió con un hongo porque se observaban filamentos delgados en el examen al microscopio. En 1884, Heinrich Koebner reprodujo la enfermedad al inocular escamas infectadas sobre un alumno. En 1896, K. B. Lehmann y R. Neumann propusieron que se incluyeran en el género *Corynebacterium* las bacterias semejantes al bacilo de la difteria (difteroides). En 1936, Henri Gougerot llamó “complejo de los pliegues” a la relación entre infección bacteriana y micótica. En 1941, Gougerot y Duché describieron la utilidad de la lámpara de Wood.

En 1961, I. Sarkany, D. Taplin y H. Blank llamaron *Corynebacterium minutissimum* al microorganismo patógeno. En 1976, Dode Grigoriu y Jean Delacrétaz caracterizaron la forma vesiculoampollar interdigitoplar, y en ese mismo año Pablo Negroni señaló la localización ungueal.

## Sinonimia

Corinebacteriosis cutánea.

## Definición

Seudomicosis superficial causada por la bacteria *Corynebacterium minutissimum*, que afecta la capa córnea y se localiza en pliegues axilares, inguinales y submamarios, y menos a menudo en los espacios interdigitales de los pies. Se caracteriza por manchas de color café (marrón) oscuro, cubiertas por escama fina o maceración, y olor fétido.

## Datos epidemiológicos

Afecta a cualquier grupo étnico; es más frecuente en varones adultos, con una proporción de 2:1 respecto de las mujeres, y es excepcional en niños. Entre los factores favorecedores están humedad, calor, higiene inadecuada, obesidad y diabetes, así como inmunosupresión. La contagiosidad es baja; se puede transmitir a la pareja y por medio de fómites (fomes). En distintas series se ha diagnosticado en un 19 a 25% en adultos jóvenes. Es prevalente en lugares con clima cálido y húmedo. Se menciona mayor incidencia en otoño (16%) y menor en invierno (6.7%). En un estudio en Dinamarca, en 665 reclutas del servicio militar se encontró una prevalencia de 51.3%, y 59.5% de ellos tenía hiperhidrosis. En diabéticos tipo 2 se ha encontrado una frecuencia de 1%, y Morales-

Trujillo, Arenas y colaboradores, en una serie de casos de localización interdigitoplar, la observaron en mujeres (86%) con edad promedio de 42 años, y sin relación con diabetes ni obesidad.

En soldados coreanos se ha comunicado la asociación con tricomicosis axilar y queratólisis punteada.

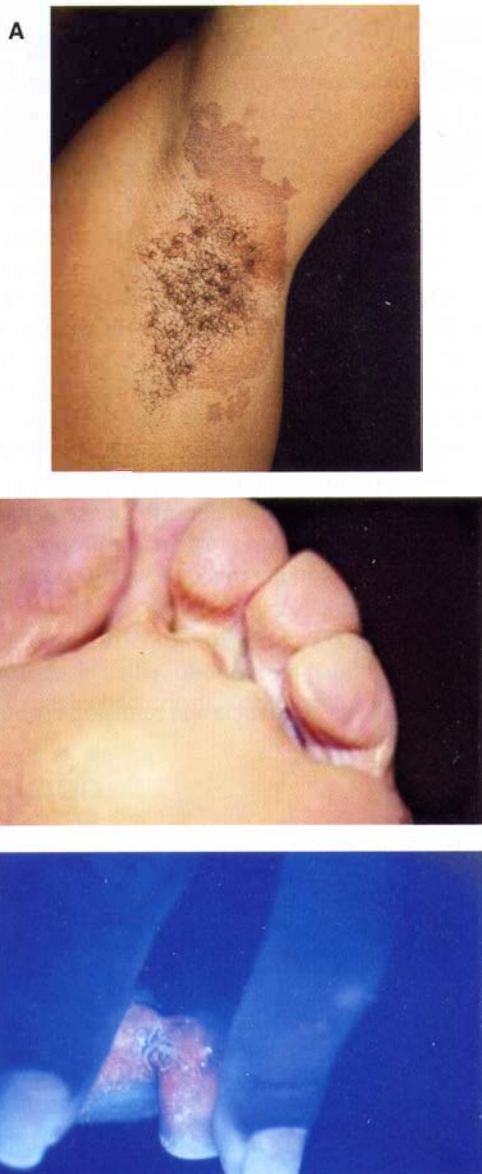
## Etiopatogenia

Se origina por el bacilo lipófilo, difterioide, filamentoso, aerobio o anaerobio facultativo, no formador de esporas y gram-positivo, *C. minutissimum* (Sarkany, Taplin, Blank, 1961). No se aísla del ambiente y se considera residente habitual de la piel, y en las poblaciones examinadas se llega a aislar en 4 a 20% en la región genital en personas por lo demás sanas. En infecciones interdigitales de pies se ha aislado hasta en 69%, junto con otros microorganismos. Produce una porfirina de la cual depende su fluorescencia, pero se desconoce su significado patógeno. También ha quedado implicado *C. afermentans*.

El género *Corynebacterium*, en general, se restringe a las especies que tienen: 1) paredes celulares quimiotipo IV con ácido meso-diaminopimélico (meso-DAP), arabinosa y galactosa; 2) ácidos micólicos de aproximadamente 22 a 36 átomos de carbono de longitud (“ácidos corinomicólicos”); 3) ácidos grasos celulares de cadena recta saturados y no saturados; 4) menaquinonas dihidrogenadas, y 5) contenido de G + C de 51 a 68 mol%. *C. minutissimum* es ureasa-negativo; no reduce nitratos ni produce ácido propiónico.

## Cuadro clínico

Puede afectar pliegues grandes o pequeños, o incluso ser generalizada. Se localiza sobre todo en pliegues inguinales, axilares o submamarios, y se caracteriza por placas de color café (marrón) claro o ligeramente rojizo al principio y después oscuro; las placas son puntiformes o siguen la dirección de los pliegues, y llegan a medir más de 10 cm, en cuyo caso son policíclicas, de límites precisos y están cubiertas de escamas finas (figura 27-1). No originan síntomas, o se acompañan de prurito leve. La evolución es crónica y sin tendencia a la remisión. Casi nunca afectan otros sitios; en los espacios interdigitales de los pies y en las plantas se manifiesta por placas eritematosas, maceración, fisuras o vesiculoampollas, descamación moderada y olor fétido. En personas obesas, las regiones afectadas son más extensas, con predominio en axilas, pliegues submamarios e incluso el tronco.



**Figura 27-1.** Eritrasma. **A)** Región axilar. **B)** Clínica de intertrigo y fluorescencia rojo coral con luz de Wood.

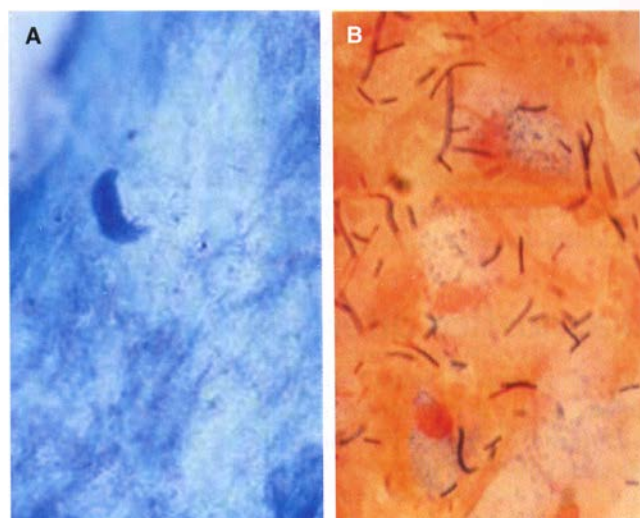
En sujetos de grupo étnico negro (principalmente mujeres), se describen modalidades muy diseminadas que se conocen como eritrasma tropical, y cuya topografía principal es el tronco. Cuando afecta las uñas, éstas presentan estrías y se engruesan y colorean de amarillo.

Es frecuente el vínculo con microorganismos piógenos, dermatofitos y *Candida*.

## Estudio microbiológico

Con luz de Wood hay fluorescencia rojo coral o anaranjada; se recomienda a los pacientes que de preferencia no se aseen la zona afectada antes de esta prueba (figura 27-1B).

El examen directo con hidróxido de potasio muestra bastones aislados o en cadenas, y filamentos tortuosos de 4 a 7



**Figura 27-2.** *C. minutissimum*, filamentos y elementos cocoides. **A)** Tinción con azul de lactofenol; **B)** tinción de Gram 100x.

micrómetros de longitud promedio, con elementos cocoides de 1 a 3 micrómetros, que de manera individual semejan palillos de tambor, o se agrupan en figuras cuneiformes que tienen el aspecto de caracteres orientales. El examen es más eficaz si las escamas se fijan en el portaobjetos o si se toman con una cinta adhesiva transparente (*scotch tape*) y en seguida se colorean con una gota de azul de metileno durante 2 a 3 min antes de colocar la cinta en el portaobjetos para observarla.

Se pueden realizar frotis con tejido macerado o con escamas; las preparaciones se pueden colorear con tinción de Gram o Giemsa (figura 27-2B).

También es posible recolectar las escamas en una cinta adhesiva transparente de 4 por 2 cm; ésta se sumerge unos minutos en azul de lactofenol algodón. Después de la absorción del colorante, se lava la preparación en agua corriente para eliminar el exceso de azul; se seca con papel filtro, se deshidrata al pasarla por dos frascos de alcohol absoluto, y se coloca en xileno en un tubo de centrifugación; éste disuelve la cinta, y las escamas quedan libres en el tubo.

Después de centrifugación y decantación, las escamas se concentran en el fondo y se toman con un asa de platino, se colocan en bálsamo de Canadá en una laminilla y se sellan con un cubreobjetos (Padilha Gonçalves). Se visualizan mejor con contraste de fase o inmersión (figura 27-2).

El cultivo es difícil y no se precisa para el diagnóstico; se utilizan medios especiales como agar con infusión de cerebro-corazón, agar chocolate, o medios especiales con suero fetal bovino al 20%, agar 2% y medio 199 a 78%; las corinebacterias son difíciles de clasificar, y requieren medios especiales como Loeffler, Tinsdale o placas de telurito. Se incuban a 37 °C con una mezcla de nitrógeno puro al 5 a 10% y CO<sub>2</sub>. En 2 a 3 días, las colonias miden 2 a 3 mm, son translúcidas, convexas y no hemolíticas; muestran fluorescencia de color rojo con luz de Wood. En el estudio al microscopio se observan los microorganismos difteroides.

Se utiliza electroforesis para identificar *C. minutissimum*, principalmente en los casos de bacteriemia.



## Datos histopatológicos

En general no se obtiene biopsia. Hay hiperqueratosis paraqueratósica. Con las tinciones de Gram, ácido peryódico de Schiff (PAS) o Gomori-Grocott se observan las bacterias en forma de bacilos, cocos o filamentos. Se detecta acantosis, y en las formas vesiculosas, espongiosis. En dermis hay edema, vasodilatación e infiltrado linfocítico.

## Diagnóstico diferencial

Pitiriasis versicolor (figura 7-5), tiñas del cuerpo y de la ingle (figuras 6-11 y 6-13), intertrigo candidósico (figura 20-6) o microbiano, dermatitis por contacto o dermatitis atópica, y psoriasis.

## Complicaciones

Ecematización, liquenificación y pigmentación verdadera, u otras infecciones bacterianas, por levaduras o por dermatofitos. En pacientes con neoplasias hematológicas y sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), se han llegado a observar formación de abscesos, granulomas cutáneos, bacteriemias relacionadas con catéteres intravenosos, afecciones oftálmicas, endocarditis, peritonitis, pielonefritis, e incluso meningitis.

## Tratamiento

Medidas higiénicas que mantengan seca la región, control de diabetes y obesidad si las hay. El mejor fármaco es la eritromicina, 1 g/día por vía oral, durante una semana como mínimo; se llega a usar como prueba terapéutica ya que la respuesta es excelente; una alternativa es la tetraciclina en la misma dosis y por el mismo tiempo. El tratamiento con los nuevos derivados macrólidos, como claritromicina en dosis única, o azitromicina durante tres días, es igualmente eficaz. También puede utilizarse cloranfenicol. Se obtiene curación en el doble del tiempo con hiposulfito de sodio al 20%, cremas queratolíticas o con azufre al 2%, ungüento de Whitfield, antibióticos locales o cremas con derivados azólicos, ciclopiroxolamina, mupirocina, clindamicina o fusidato de sodio, así como cloruro de aluminio al 10 a 20% o jabones antibacterianos; se administran durante 2 a 3 semanas. Como la corinebacteria produce una porfirina, se propone el uso de terapia fotodinámica con luz roja de 635 nm.

## Pronóstico

Es bueno, pero no hay tendencia a la remisión espontánea.

## Bibliografía

- ◆ Arce M, Arenas R. *Eritrasma*. Una revisión. *Dermatol Rev Mex* 1997;41(4):151-154.
- ◆ Arce M, Moncada D, Arenas R. *Búsqueda intencionada de eritrasma y su frecuencia relativa en la consulta del servicio de dermatología*. *Dermatol Rev Mex* 1997;41(6):205-208.
- ◆ Bandera A. *A case of costochondral abscess due to Corynebacterium minutissimum in an HIV-infected patient*. *J Infect* 2000;41(1):103-105.
- ◆ Dalal A. *Corynebacterium minutissimum bacteremia and meningitis: a case report and review of literature*. *J Infect* 2008;56(1):77-79.
- ◆ Darras-Vercambre S, Carpentier O, Vincent P et al. *Photodynamic action of red light for treatment of erythrasma: preliminary results*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22(3):153-6.
- ◆ Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. *Medical mycology*. Lausanne-Paris. Payot-Doin 1984:413-419.
- ◆ Holdiness M. *Management of cutaneous erythrasma*. *Drugs* 2002;62(8):1131-1141.
- ◆ Isa-Isa R, Arenas R. *Micosis superficiales, subcutáneas y pseudomicosis en La República Dominicana*. México. Graphimedica 2009:96-97.
- ◆ López A, Víctor O, Arenas R. *Eritrasma*. Revisión y actualización. *Med Int Mex* 2006;22:107-112.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. *Micología Médica*. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio, 2da ed. México. Trillas 2006:55-56.
- ◆ Mahajan S, Koranne RV, Sharma SK. *Cutaneous manifestation of diabetes mellitus*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 69(2):105-8; 2003.
- ◆ Morales-Trujillo ML, Arenas R, Arroyo S. *Eritrasma interdigital: datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos*. *Actas dermosifilogr* 2008;99:469-73.
- ◆ Morales-Trujillo ML, Arenas R. *Eritrasma*. Revisión. *Rev Chil Dermatol* 2007;23(2):134-39.
- ◆ Padilha-Gonçalves A. *A single method to stain Malassezia furfur and Corynebacterium minutissimum in scales*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996;38(4):299-302.
- ◆ Rho MK, Kim BJ. *A corynebacterial triad: prevalence of erythrasma and trichomycosis axillaris in soldiers with pitted keratolysis*. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2):s57-s58.
- ◆ Rippon JW. *Medical mycology*. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. Philadelphia. WB Saunders 1988:69-72.
- ◆ Wharton JR, Wilson PL, Kincannon JM. *Erythrasma treated with single-dose clarithromycin*. *Arch Dermatol* 1998;134(6):671-672.

En 1863, F. von Voigt describió el padecimiento por vez primera. En 1869, von Paxton lo consideró probablemente parasitario.

En 1912, Aldo Castellani llamó al microorganismo causal *Nocardia tenuis*. En 1952, J. T. Crissey, G. C. Rebell y J. J. Laskas realizaron una revisión de importancia, observaron la variedad amarilla y la denominaron *Corynebacterium tenuis*.

## Sinonimia

Triconocardiosis, tricomicosis nudosa, tricomicosis cromática, leptotricosis axilar, pilonodosis palmenlina, epidermofitosis axilar, tricobacteriosis, corinebacteriosis.

## Definición

Seudomicosis causada por la bacteria *Corynebacterium tenuis*. Afecta pelos axilares y púbicos. Se caracteriza por una vaina blanquecina y blanda que envuelve algunos milímetros del pelo.

## Datos epidemiológicos

Es de distribución universal, con predominio en lugares tropicales; la frecuencia es más alta en mujeres europeas y en varones en los Emiratos Árabes. Se observa más a menudo en varones jóvenes y personas en condiciones de hacinamiento; es excepcional en niños.

## Etiopatogenia

Se origina por una corinebacteria saprofita de la piel, pleomórfica y no formadora de esporas *C. tenuis*, antes conocida como *Nocardia tenuis*, *Discomyces tenuis* y *Actinomyces tenuis*. Es un difterioide grampositivo, aunque según algunos no hay un microorganismo causal único.

## Taxonomía

Reino: Eubacteria  
 Filo (*Phylum*): Actinobacteria  
 Clase: Actinobacteria  
 Subclase: Actinobacteridae  
 Orden: Actinomycetales

Suborden: Corynebacterineae

Familia: Corynebacteriaceae

Género y especie: *Corynebacterium tenuis* (Castellani; Crissey, Revell, Laskas, 1952)

La infección es favorecida por sudoración copiosa e higiene deficiente. La bacteria se comporta como un hongo que después de penetrar por una erosión del pelo se desarrolla debajo de la cutícula hacia el extremo distal, y daña esta última, así como la parte superior de la corteza. Forma colonias bacterianas que producen un material mucoso de probable naturaleza lipídica y que actúa como un pegamento que produce mal olor. Sin embargo, su penetración está limitada por sus propiedades aeróbicas, la humedad y el ambiente alcalino. Se cree que los cambios de coloración dependen de interacción con el ambiente externo.

Una hipótesis reciente y controvertida señala que el cemento insoluble que constituye la vaina no es producido por las bacterias sino por la desecación del viscoso sudor apocrino que favorece la reproducción consecutiva de *Corynebacterium*, saprofito habitual de las axilas; tal vez por eso es excepcional en cabellos. El cemento disminuye la supervivencia de la bacteria, pero el sudor adicional incrementa el tamaño de la vaina y el color de la misma.

Otros insisten en que *Corynebacterium* produce una sustancia adhesiva análoga al glucano que forma *Streptococcus mutans* para adherirse al esmalte dental, y que los microorganismos modifican el sudor apocrino, lo que produce el mal olor característico. Bonifaz ha expresado que los aislados que se obtienen corresponden por identificación bioquímica y biología molecular a *Corynebacterium flavescens*, por lo que con este nombre se debe considerar al agente causal.

## Cuadro clínico

Afecta pelos axilares (90%) y, con menor frecuencia, los púbicos, del escroto o perianales; puede tener varias localizaciones en personas con malos hábitos higiénicos. Se caracteriza por una vaina mucosoide blanda, blanco-amarillenta o gris-amarillenta, en forma de manguito, que envuelve el pelo (figura 28-1); al inicio puede no ser visible. Es irregular y está firmemente adherida al tallo piloso; a veces origina lesiones de aspecto nodular (figura 28-2). Se observan las variedades cromáticas que siguen: *flava* (amarilla), 98%; *rubra* (roja) y *nigra* (negra).

Es una tricopatía recurrente que se acompaña de mal olor y ocasiona decoloración de la ropa. Los pelos se engruesan, pierden su brillo y son más frágiles. La ropa se mancha



**Figura 28-1.** Tricomicosis.

de los mismos colores que se observan en los manguitos del pelo, y prácticamente nunca hay afección de la piel subyacente.

Puede haber asociación con otras enfermedades por corinebacterias (eritrasma y queratólisis punteada), puesto que los factores favorecedores son los mismos.

## Estudio microbiológico

En el examen directo con hidróxido de potasio (KOH), azul de lactofenol o yodopovidona (Lugol), se observan elementos cocoides y bacilos diferoides de 0.4 a 0.6 por 1.8 micrómetros, así como filamentos bacterianos de menos de 1 micrómetro de diámetro; todos forman una masa homogénea en un material mucoso y mucilaginoso (figura 28-2). Si se tiñen en un frotis se observan filamentos ramificados y elementos diferoides grampositivos y no es ácido-alcohol resistente.

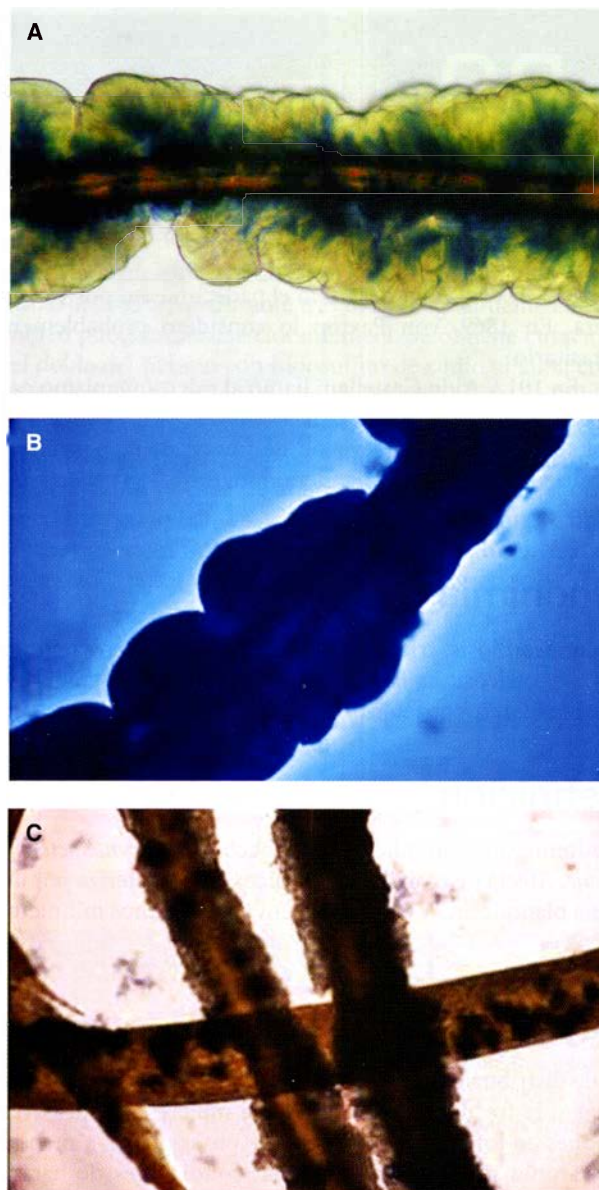
El cultivo es muy difícil; crece en medios enriquecidos a 37 °C. Se prefiere gelosa sangre de borrego (con o sin Tween 80), agar infusión de cerebro-corazón o agar extracto de levadura. En 24 a 48 h se obtienen colonias redondas u ovales, blanco-grisáceas y brillantes, de consistencia dura (figura 28-3).

Al examen microscópico se observan filamentos grampositivos, ramificados en T, V o Y, así como formas bacilares diferoides (figura 28-3B).

Fermenta la dextrosa y no es resistente a la lisozima. Cuando se coloca un inóculo en caldo de cultivo y pelos, coloniza con rapidez estos últimos. Se pueden hacer pruebas de degradación de carbohidratos, hidrólisis de gelatina y de urea para identificar la especie.

## Datos histopatológicos

No se practica biopsia.



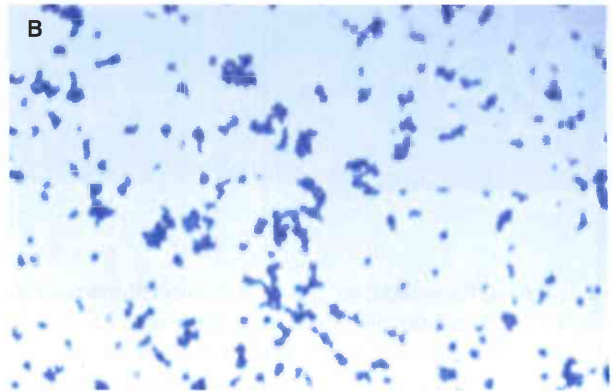
**Figura 28-2.** Examen directo en tricomicosis axilar. **A)** con Lugol. **B)** azul de lactofenol. **C)** negro de clorazol.

## Diagnóstico diferencial

Pediculosis del pubis, piedras (figuras 8-3 y 8-4), dermatitis seborreica tubular (moldes de queratina), monilethrix, trichorexis nudosa y cromhidrosis.

## Tratamiento

Se proporciona por razones estéticas e higiénicas. Se recomienda higiene adecuada, de preferencia con un jabón antiséptico. Se aplica dos veces al día una solución alcohólica de formol al 1 a 2%, tintura de yodo al 1%, bicloruro de mercurio al 1%, clindamicina o eritromicina al 1%, fusidato sódico



**Figura 28-3.** *C. tenuis*. **A)** Colonias en gelosa sangre de borrego. **B)** Elementos difteroides al examen microscópico.

al 2%, o disulfuro de selenio al 2% en champú, hasta la curación. No hay experiencia con la retapamulina. Lo más sencillo es el rasurado de la región; en Latinoamérica no se observa con tanta frecuencia por lo extendido de esta práctica en mujeres.

## Prevención

Higiene adecuada. Se recomienda el cloruro de aluminio tópico al 20% para evitar la sudoración y las probables recurrencias.

## Bibliografía

- ◆ Bonifaz A. *Micología Médica básica*, 3a ed. México. McGraw-Hill 2010:137-142.
- ◆ Levit F. *Trichomycosis axillaris*. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(5 pt 1):858-859.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. *Micología Médica*. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio, 2a ed. México. Trillas 2006:56-57.
- ◆ McBride M, Duncan CH, Knox JM. *The effects of selenium tellurium compounds on pigmentation of trichomycosis axillaris*. *Int J Derm* 1970;9(3):226-31.
- ◆ Orfanos CE, Schloesser E, Mahrle G. *Hair destroying growth of Corynebacterium tenuis in the so-called trichomycosis axillaris*. *Arch Dermatol* 1971;103:632-639.
- ◆ Peñaloza JA, López-Navarro A. *Corinebacteriosis cutánea*. *Rev Centro Dermatol Pascua* 2001;3(1):142-147.
- ◆ Rho MK, Kim BJ. *A corynebacterial triad: prevalence of erythrasma and trichomycosis axillaris in soldiers with pitted keratolysis*. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2):s57-s58.
- ◆ Ruocco E, Donnarumma G, Baroni A, Tufano MA. *Bacterial and Viral skin diseases*. *Dermatol Clin* 2007;25:663-676.
- ◆ Shelley WB, Miller MA. *Electron microscopy, histochemistry and microbiology of bacterial adhesion in trichomycosis axillaris*. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:1005-14.
- ◆ Silva-Lizama E, Logemann H. *Tricomycosis infantil*. *Med Cut Iber Lat Am* 2008;36(2):91-3.
- ◆ Wilson C, Dawber R. *Letter to the Editor*. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:315-316.

En 1910, Aldo Castellani, en Ceilán, describió como *queratoma plantare sulcatum* pequeñas depresiones en las plantas, que mostraban coalescencia y formaban surcos. En 1917, 1921 y 1930, publicó observaciones similares en pacientes de Macedonia, China e India.

En 1930, H. W. Acton y C. McGuire describieron ocho casos en Bengala, India, y publicaron una redescrición clásica de la enfermedad; cultivaron un microorganismo que consideraron actinomiceto, una especie de *Actinomyces keratolytica nova*, y denominaron a la enfermedad “queratólisis *plantare sulcatum*”, al observar que más que hiperqueratosis había pérdida del estrato córneo. En 1931 cultivaron el mismo microorganismo en 42 pacientes, y postularon que podía afectar las palmas y las regiones periungueal e interdigital.

En 1940, H. Sutherland-Campbell encontró dos casos en pies secos; describió en el estudio histopatológico un microorganismo que morfológicamente parecía un actinomiceto y sugirió su participación causal.

En 1965, I. Sarkany propuso como agente causal una especie de *Streptomyces*. En 1965, N. Zaias, D. Taplin y G. Rebel observaron ocho casos en militares de Panamá; hicieron una revisión de la enfermedad, y la denominaron “queratólisis plantar”; afirmaron que el microorganismo de Acton y McGuire correspondía al género *Micromonospora*, y que se desconocía el verdadero microorganismo causal. En 1967, Taplin y Zaias aislaron *Corynebacterium* y reprodujeron la enfermedad en voluntarios. Entre 1967 y 1968, R. W. Emerson y E. Wilson Jones reconfirmaron la afección palmar. En 1968, K. A. Gill y L. J. Buckels encontraron 208 casos entre 387 marinos que usaban botas de plástico y que permanecían mojados varias horas al día.

En 1969, S. I. Lamberg comunicó una modalidad minusvalidante y dolorosa en militares de Vietnam. En 1972, L. R. Rubel atribuyó a *Dermatophilus congolensis* una intervención causal al aislarlo en un niño congolense que tenía depresiones puntiformes plantares; posteriormente, A. J. Woodgyer, M. Baxter, J. Brown y William Kaplan corroboraron esto. En 1985, Woodgyer aisló una especie de *Micrococcus*, y en 1987, K. M. Nordstrom, K. J. McGinley, L. Cappiello y colaboradores identificaron *Micrococcus sedentarius* en ocho individuos, y reprodujeron la enfermedad en un sujeto sano.

En 1992, Roberto Arenas, Ricardo Jiménez, Adriana Díaz y colaboradores publicaron un estudio clínico, epidemiológico y microbiológico en 100 pacientes que usaban botas de caucho y que permanecían mojados varias horas al día; en 30 se aisló un microorganismo clasificado como *Bacillus subtilis* e identificado después como *M. (Kytococcus) sedentarius*.

## Sinonimia

Queratólisis plantar tropical, queratoma *plantare sulcatum*.

## Definición

Infección superficial quizá originada por microorganismos filamentosos grampositivos, como especies de *Corynebacterium*, *D. congolensis* y *Kytococcus (Micrococcus) sedentarius*. Afecta la capa córnea de las plantas, y rara vez de las palmas; está constituida por depresiones puntiformes y erosiones superficiales asintomáticas, a veces de contornos geográficos. Es favorecida por la humedad, oclusión y maceración. En la biopsia se observan depresiones córneas, con filamentos y elementos cocoides.

## Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, y muchas veces pasa inadvertida; es más frecuente en regiones tropicales, pero se ha descrito en Japón, Nueva Zelanda, y los Andes en Perú. Afecta a ambos sexos y a cualquier grupo étnico; predomina en los varones jóvenes y adultos. También se ha descrito en niños de zonas urbanas y rurales. Se creía que era más frecuente en quienes caminan descalzos y tienen los pies expuestos a humedad; pero se ha observado incidencia alta sobre todo en civiles, militares y marinos que usan botas, tenis o zapatos oclusivos; se ha observado en 13% de los atletas en Gran Bretaña, y se comunicó una frecuencia de 48.5 a 77.1% en soldados coreanos. Se presenta en alrededor de 50% de las personas que usan botas de plástico y permanecen mojadas constantemente; en obreros que acostumbran el uso de suela de caucho la incidencia es de 1.5%; se ha encontrado en 20% de las personas sin hogar, relacionada con humedad y mala higiene. Predomina en climas tropicales con lluvias abundantes (1 a 2% de la población). Suele ser un hallazgo incidental, puesto que por lo general pasa inadvertida para los pacientes.

## Etiopatogenia

No se ha definido con certeza el agente causal. Quizá varios microorganismos filamentosos grampositivos participen en su aparición, o tal vez se trate de un síndrome de origen variado; incluso se ha propuesto utilizar la denominación *Dermatophilus pedis* para el agente causal que se considere definitivo.

Por ahora, se atribuye a bacterias y actinomicetos que se han observado mediante tinciones histológicas en el fondo de las depresiones o que se han aislado de manera ocasional y con los cuales se ha logrado reproducir la enfermedad en sujetos sanos. Podría explicarse la patogenia de la enfermedad por dos hipótesis: una reza que los microorganismos causales forman parte de la flora habitual de los pies, y llegan a parasitar la capa córnea cuando ocurre aumento de la humedad, maceración, fricción y relativa microaerofilia; estos factores incrementan el pH de la piel, con proliferación de bacterias y producción de enzimas proteolíticas específicas que destruyen el estrato córneo. Otra hipótesis es que la infección proviene del suelo y se ve favorecida por los mismos factores predisponentes. Con microscopio electrónico de barrido y transmisión se han demostrado en la queratina bacterias filamentosas y cocoides con divisiones transversales, así como en espacios en forma de túnel en el piso de los hoyuelos, y bacterias con superficie vellosa que son la expresión de su actividad queratolítica. Usando anticuerpos monoclonales se encuentra alteración en la maduración epidérmica y presencia de filagrina en la capa córnea.

Entre estos microorganismos figuran alguna especie de *Corynebacterium*, *D. congolensis* y *Kytococcus (Micrococcus) sedentarius*; este último puede presentar características parecidas a *B. subtilis*, y los dos primeros comparten entre sí características morfológicas, bacteriológicas y químicas. Se ha hallado, además, una flora bacteriana muy variada, que incluye *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos del grupo D y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros.

*Corynebacterium* (Lehmann, Neumann, 1896) es un microorganismo grampositivo, inmóvil, que genera elementos bacilares rectos y no ramificados. Se ha propuesto *C. keratoliticum*.

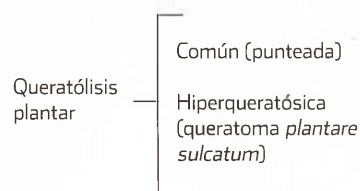
*Dermatophilus congolensis* (van Saceghem, 1915) es un actinomiceto grampositivo, anaerobio facultativo, que se fragmenta en elementos tanto bacilares como cocoides y forma filamentos y células móviles o zoosporas; produce queratinasas. En animales produce una infección superficial conocida como dermatofilia (véase más adelante).

*Micrococcus* es un actinomiceto no halofílico, grampositivo aerobio o microaerófilo, forma filamentos pequeños, células pequeñas dispuestas en tétradas o cúmulos irregulares, inmóviles y asporógenos; produce queratinasas y proteinasas tipos 1 y 2. La especie tipo es *M. lecteus* (Schzoeter, 1872; Cohn, 1872), que se ha asociado con meningitis, choque térmico y neumonía hemorrágica en inmunodeficientes. Ahora el género se ha dividido en seis. *Micrococcus sedentarius* se transfirió a *Kytococcus sedentarius*, que se encuentra en el árbol filogenético en una rama vecina a *D. congolensis*.

*Bacillus subtilis* ([Ehrenberg] Cohn, 1872) pertenece al grupo I de la familia Bacillaceae (Fisher, 1895); está formado por bacilos aislados o en cadenas con un flagelo lateral. Elabora pequeñas cantidades de sustancias antifúngicas activas.

Estudios ultraestructurales y de segmentos de guanocitosina del DNA bacteriano sustentan que *Corynebacterium* sp. es el principal agente causal.

#### • Cuadro 29-1. Clasificación de la queratólisis plantar



El calzado oclusivo, la hiperhidrosis y la humedad exógena suelen favorecer la fricción y la maceración. Esto induce parasitación de una capa córnea hiperhidratada, y lisis posterior de los corneocitos. Los cambios de coloración pueden deberse a la misma humedad y maceración o quizá a un pigmento producido por el microorganismo. El olor desagradable es consecuencia de la producción de tioles, sulfuros y tioésteres.

## Clasificación

Véase el cuadro 29-1.

## Cuadro clínico

Se desconoce con exactitud el tiempo de incubación; parece ser de 24 a 48 h. La tríada característica se compone de humedad, bromhidrosis y erosiones (hoyuelos).

Es una dermatosis por lo general bilateral (97%) que se localiza en las plantas y es excepcional en las palmas; predomina en áreas de presión, como el triángulo anterior de desplazamiento y en el talón (figura 29-1), y la cara plantar de los ortijos; casi nunca se ve fuera de las regiones de apoyo; siempre está constituida por depresiones puntiformes u hoyuelos.

Puede haber erosiones superficiales de 1 a 3 mm de diámetro y 1 a 2 mm de profundidad; el número varía de 5 a más de 100; algunas son crateriformes y en sacabocado o forman surcos que confluyen en lesiones circulares o irregulares (figura 29-2); puede haber surcos y placas anulares.

En conjunto adoptan aspecto geográfico, y su coloración varía de blanquecina a amarilla, verdosa o gris oscura; dan el



Figura 29-1. Queratólisis punteada, aspecto geográfico.



Figura 29-2. Queratólisis punteada.

aspecto de suciedad. La forma hiperqueratósica con grandes surcos es muy rara.

La dermatosis es asintomática y 78% de los pacientes no se percata de las lesiones. Éstas se acompañan de olor fétido y penetrante; a veces constituye la primera manifestación que nota el enfermo. Se relaciona con hiperhidrosis y maceración. Rara vez hay prurito o lesiones eritematosas y dolorosas. Es común la vergüenza por mal olor, lo que puede retrasar la consulta.

Las infecciones concomitantes por bacterias y dermatofitos dan lugar a maceración, descamación y onicomicosis.

## Estudio microbiológico

Si las lesiones son poco notorias, se hacen más evidentes si se mojan 10 a 15 min. No se recomienda el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) porque el microorganismo se desintegra con mucha facilidad. Se raspan las lesiones con hoja de bisturí y se realiza un frotis que se colorea con tinción de Gram, previa fijación con ácido acético. Se observan elementos bacilares o cocoides y filamentos grampositivos de menos de 1 micrómetro de diámetro. También se pueden teñir con Giemsa.

El cultivo se puede efectuar directamente; es mejor transportar la muestra en agar soya tripticasa. Se realizan cultivos en medios ricos, como el extracto de levadura y BHI agar; el crecimiento de los organismos se favorece si se incuba a 37 °C, y sobre todo en condiciones de microaerofilia con 5 a 10% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). También se utilizan medios específicos, como gelosa sangre, EMB y pruebas bioquímicas, zimograma y microsistema API-20<sup>®</sup>.

*D. congolensis* se cultiva en agar sangre de borrego al 5% o en agar glucosado de Sabouraud o extracto de levadura sin antibióticos; se incuba 48 a 72 h a 37 °C en anaerobiosis. Origina colonias lisas o ásperas, de superficie brillante, color blanco-grisáceo y después amarillo-anaranjado; son redondeadas e irregulares, con depresiones periféricas. Durante el examen microscópico se observan elementos bacilares y cocoides, así como paquetes de zoosporas (figura 29-3). Es catalasa y ureasa-positivo; licua gelatina e hidroliza almidón y caseína, mas no xantina ni tirosina. Produce ácido, pero no

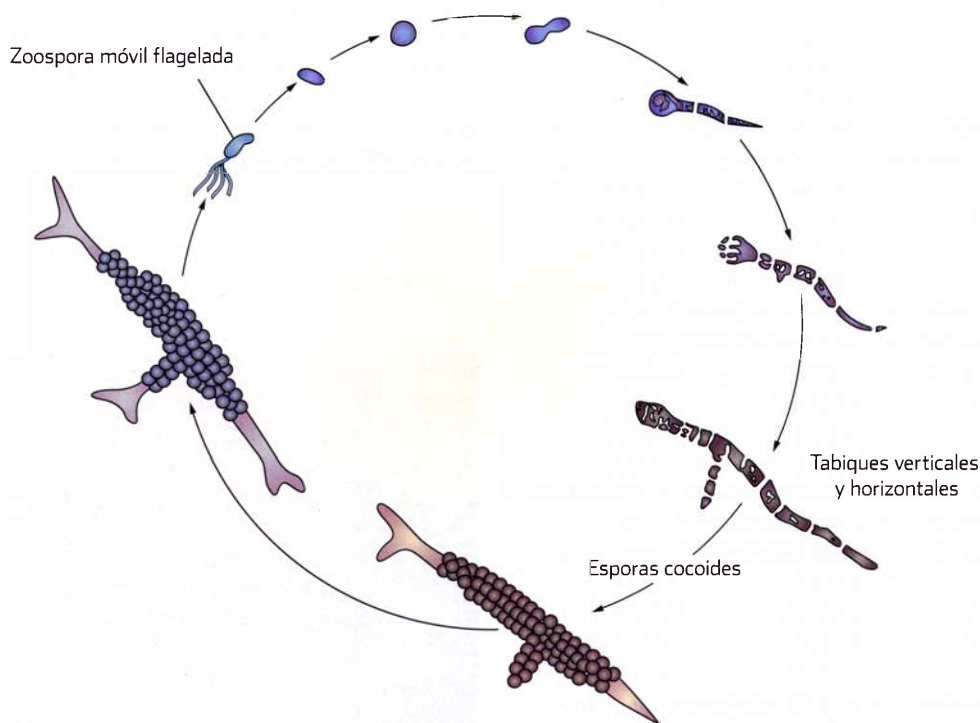
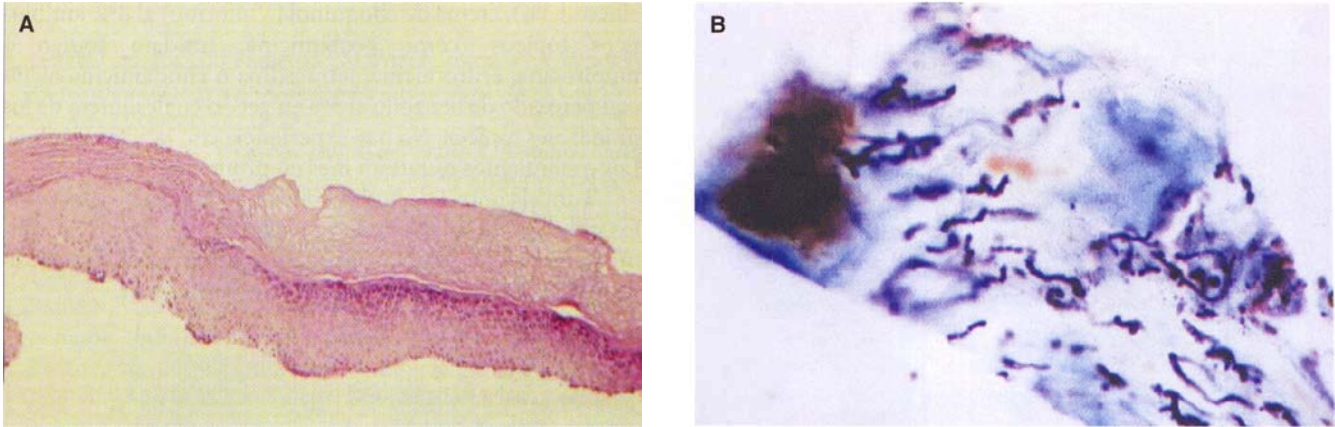


Figura 29-3. Ciclo de *Dermatophilus*. (Modificada de Rippon JW. Medical Mycology. Philadelphia. WB Saunders, 1988.)



**Figura 29-4.** Biopsia por rasurado. **A)** Depresión crateriforme menor (HE, 20×). **B)** Elementos cocoides y bacilares (Gomori-Grocott, 100×).

gas a partir de glucosa y fructosa. No fermenta sacarosa, lactosa, xilosa, manitol, dulcitol ni sorbitol. Se desarrollan técnicas moleculares para su identificación.

*Corynebacterium* se cultiva en infusión de cerebro-corazón, en agar chocolate telurito al 5% o en medios de extracto de levadura. Se incuba en anaerobiosis a 35 a 37 °C con atmósfera de nitrógeno al 5% y dióxido de carbono al 10%. A las 24 a 72 h aparecen colonias de color blanco, beige (beis) o café (marrón) claro, circulares o convexas; presentan ligera hemólisis beta. En el examen microscópico se observan elementos cocoides y bacilares con algunos filamentos de menos de 1 micrómetro de diámetro. Las colonias son positivas para ureasa.

*Micrococcus sedentarius* se cultiva en agar soya tripticasa o en infusión cerebro-corazón en anaerobiosis o microaerofilia a 37 °C. En 48 a 72 h genera colonias cremosas, lisas y brillantes de color blanco-amarillento. El estudio microscópico revela elementos cocoides o filamentos pequeños. Es ureasa-negativo y se desarrolla en gelatina.

*B. subtilis* se cultiva en agar sangre. Las colonias son redondeadas o irregulares de color beige (beis) o café (marrón); luego están engrosadas y son opacas y tal vez sean rugosas. Crece entre 5 y 55 °C; hidroliza almidón y reduce nitrato a nitrito; es catalasa-positivo.

## Datos histopatológicos

El diagnóstico es clínico, pero el examen más útil, sencillo y confirmador es la biopsia por rasurado (figura 29-4), que además es práctica y menos mórbida que la biopsia por sacabocados (punch). Se realiza con la hoja de un bisturí o de afeitar; se corta la capa córnea en sentido horizontal asiendo un fragmento de piel entre dos dedos; no hay hemorragia; no se requiere equipo quirúrgico ni anestesia.

La lesión está limitada a la capa córnea, y se observa una depresión milimétrica crateriforme con paredes bien limitadas; en sentido vertical miden 0.5 a 3 mm (figura 29-4). En 98% de los afectados se encuentran elementos cocoides o bacilares y filamentos delgados, a veces ramificados, con

tabiques longitudinales y transversales; los fragmentos miden 0.5 a 1.5 micrómetros. Se observan con hematoxilina y eosina (80%); son basófilos, pero al igual que con la tinción de Gram, la interpretación plantea dificultades a pesar de la positividad para esos colorantes.

No son acidorresistentes. Los microorganismos se observan mejor con tinción de Gomori-Grocott (90%) (figura 29-4) y ácido peryódico de Schiff (PAS) (86%) (figura 29-5). En la superficie de la depresión se encuentra un material opaco que puede ser depósito de tierra, y en dermis superficial puede haber infiltrado inflamatorio por mononucleares.

En el estudio histológico se han distinguido dos tipos: uno superficial o menor y otro profundo, clásico o mayor; en el primero se encuentran en la base de la depresión elementos cocoides y bacilares, y en el segundo, además, filamentos delgados en sentido vertical.

## Datos de laboratorio

No hay pruebas séricas, ni fluorescencia con lámpara de Wood.

## Diagnóstico diferencial

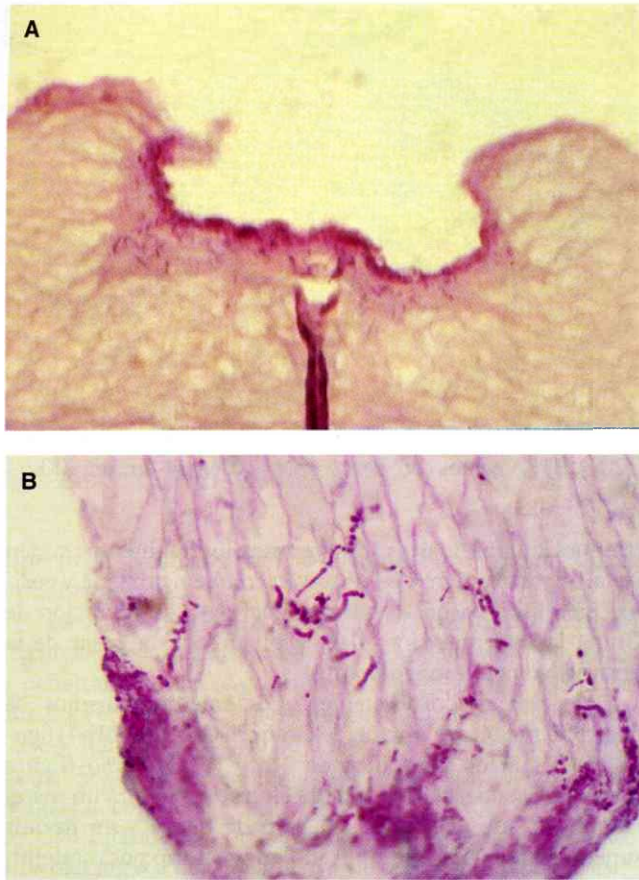
En general, el diagnóstico es clínico; no es indispensable el estudio microbiológico ni la biopsia.

Puede confundirse con tiña de los pies (figura 6-17), candidosis (candidiasis) (figura 20-8), tiña negra (figura 9-3), hiperhidrosis, queratodermia palmoplantar punteada, eritrasma, arsenicismo crónico, verrugas plantares y síndrome de los nevos basocelulares. No debe confundirse con la dermatofilia (véase más adelante).

## Complicaciones

Tiña de los pies.





**Figura 29-5.** Queratólisis punteada. **A)** Depresión tipo mayor. **B)** Elementos parasitarios (PAS, 100×).

## Tratamiento

En primer lugar, deben eliminarse los factores que predisponen a la enfermedad o a la persistencia de la misma. Lo más eficaz son los toques con formol en solución acuosa al 1 a 2% una o dos veces al día, o glutaraldehído amortiguado a la misma concentración; también se pueden utilizar ungüento de Whitfield (vaselina con ácido benzoico al 6% y ácido sali-

cílico al 3%), crema de clioquinol (Vioformo) al 3%, antibióticos tópicos (como gentamicina, fusidato sódico o mupirocina, eritromicina, tetraciclina o clindamicina al 1% con peróxido de benzoilo al 5% en gel), o cualesquiera de los imidazoles tópicos. No hay experiencia con la retapamulina. Los tratamientos duran un mes en promedio.

Para el control posterior conviene la higiene adecuada, los polvos antitranspirantes y la solución de cloruro de aluminio al 25% en solución alcohólica. Se ha propuesto el uso de toxina botulínica para reducir la hiperhidrosis.

### Dermatofilia, estreptotricosis o eccema epidérmico

Fue descrita en 1915 por van Sacehen en Zaire (Congo belga); se origina por *Dermatophilus congolensis* que es un parásito obligado y puede ocasionar enfermedad exudativa de la piel de animales (vacas, asnos, cabras, caballos, ovejas) y seres humanos; se presenta en 4 a 12% del ganado, predomina en época de lluvias. Se manifiesta por exantema cutáneo pustuloso y exudativo que da lugar a costras y alopecia, y a veces produce linfadenopatía; puede ocasionar la muerte de los animales. Si afecta a seres humanos, se localiza en las manos y se manifiesta por pústulas que curan solas. Se reproduce experimentalmente en conejos. Están en desarrollo técnicas moleculares como reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) y polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*). El tratamiento consta de fomentos con sulfato de cobre y aluminio (agua de Alibour), es susceptible a penicilina, eritromicina, clo-ranfenicol, estreptomina, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol

## Pronóstico

Es benigno, el padecimiento se limita por sí solo al eliminar los factores predisponentes.

## Bibliografía

- Almeida de Jr HI, Castro de LA, Rocha NE et al. *Ultrastructure of pitted keratolysis*. Int J Dermatol 2000;39:698-701.
- Arenas R, Jiménez R, Díaz A, Cruz C, Moncada D, Herrera R, Domínguez-Soto L. *Queratólisis plantar*. Estudio clínico-epidemiológico, histopatológico y microbiológico en 100 pacientes. Dermatol Rev Mex 1992;36(3):152-158.
- Blume J, Levine E, Heymann W. *Enfermedades bacterianas*. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatología, 1a ed. Madrid. Elsevier 2004:1129.
- Bonifaz A. *Micología médica básica*, 3a. ed. México. McGraw-Hill 2010:149-152.
- Byrne BA, Rand CL, McElliott VR, Samitz EM, Brault SA. *Atypical Dermophilus congolensis infection in a three-year-old pony*. J Vet Diagn Invest 2010;22(1):141-3.
- Conti-Díaz IA, Cestau de Peluffo I, Civila E, Calegari L, Sanabria D, Viegas MC. *Queratólisis en hoyuelos (pitted keratolysis) a forma hiperqueratósica y aislamiento del agente etiológico Corynebacterium sp*. Med Cut ILA 1987;XV:157-160.

- ◆ García-Cuadros GR, Figueroa YM, Arrese-Estrada J. *Queratólisis punctata emergente en los Andes Cusco-Perú*. Med Cut Iber Lat Amer 2006;34(5):223-28.
- ◆ García-Cuadros R, Figueroa-Núñez del Prado Y. *Abanico clínico de la queratólisis punctata*. Dermatol Perú 2006;16(3):233-238.
- ◆ Nordstrom KM, McGinley KJ, Cappiello L et al. *Pitted keratolysis: The role of Micrococcus sedentarius*. Arch Dermatol 1987;123:1320-1325.
- ◆ Prado N, Vera-Izaguirre D, Arenas R et al. *Queratólisis plantar en pediatría*. Informe clínico histológico de 13 casos. Dermol Pediatr Latin 2004;2(2):117-124.
- ◆ Rho MK, Kim BJ. *A corynebacterial triad: prevalence of erythrasma and trichomycosis axillaris in soldiers with pitted keratolysis*. J Am Acad Dermatol 2008;58(2 Suppl):s57-s58.
- ◆ Rubel L. *Pitted keratolysis and Dermatophilus congolensis*. Arch Dermatol 1972;105:584-586.
- ◆ Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R, Rodríguez-Álvarez M et al. *Tinea pedis y onicomycosis en niños de una comunidad indígena Mazahua*. Gac Méd Méx 2003;138(3):215-220.
- ◆ Takama H, Tamada Y, Yano K et al. *Pitted keratolysis: Clinical manifestations in 53 cases*. Br J Dermatol 1997;137(2):282-285.
- ◆ Vera DS, Arenas R. *Queratólisis punteada*. Dermatol Rev Mex 2004;48(2):82-89.
- ◆ Vlahovic TC, Dunn SP, Kemp K. *The use of a clindamycin 1%-benzoyl peroxide 5% topical gel in the treatment of pitted keratolysis: a novel therapy*. Adv Skin Wound Care 2009;22(12):564-6.
- ◆ Wohlrab J, Rohrbach D, Marsch WC. *Keratolysis sulcata (pitted keratolysis): Clinical symptoms with different histological correlates*. Br J Dermatol 2000;143(6):1348-1349.
- ◆ Zaias N, Taplin D, Rebel G. *Pitted keratolysis*. Arch Dermatol 1965;92:151-154.

# Sección VII

## Micosis poco frecuentes

### Contenido

30 Rinosporidiosis

31 Hialohifomicosis y feohifomicosis

32 Prototecosis y neumocistosis

Se estudian en esta sección micosis raras, casi todas oportunistas; algunas se han observado sólo una vez o en escasas ocasiones; en otras no se ha confirmado por completo la relación entre hongo y enfermedad, o incluso la causa es discutible. Dado que son hongos de baja virulencia, es probable que en algunas enfermedades no se desarrolle el agente causal y el hongo aislado sea un patógeno secundario. Este amplio número de enfermedades comprende micosis generadas por mohos o levaduras. La mayor parte de estas micosis depende de hongos que por lo general viven como saprofitos del ambiente y actúan como oportunistas favorecidos por diversas circunstancias actuales, por lo cual el número de hongos en potencia patógenos es ilimitado, y su tratamiento difícil; casi siempre se recurre a anfotericina B, 5-fluorocitosina, derivados triazólicos y equinocandinas, con resultados variables; están en investigación nuevos antimicóticos sistémicos.

Se dividen en hialohifomicosis y feohifomicosis según se originen por hongos mucedináceos o por hongos pigmentados o dematiáceos (feoides o dematiáceos); las infecciones por *Scytalidium* pueden incluirse en ambos grupos ya que los agentes causales pertenecen tanto a los mucedináceos como a los dematiáceos.

Dada la muy amplia distribución de los hongos que ocasionan estas micosis, es importante distinguir entre contaminación, colonización e infección.

También se incluyen enfermedades por protozoarios acuáticos como *Rhinosporidium seeberi*, padecimientos debidos a algas como *Prototheca*, así como microorganismos recientemente incorporados a los hongos, como *Pneumocystis jiroveci*, y algunos que causan enfermedades en los animales como *Phytium insidiosum*.

# 30

## Rinosporidiosis

Es probable que el primer caso haya sido observado en 1892 por Malbran en Argentina, y el segundo en 1897 por Ellet en EUA. En 1900, Guillermo Seeber, discípulo de Alejandro

Posadas (cap. 16) y alumno del profesor Robert Wernicke en Buenos Aires, describió en su tesis el primer caso; estudió a un agricultor de 19 años de edad con un pólipos nasal, y con-



Figura 30-1. Distribución mundial de la rinosporidiosis.

sideró al agente causal un protozooario similar al encontrado por Posadas, y le llamó *Coccidioides*.

En 1903, O'Kincaly, en India, comunicó un caso de psorospermosis que observó desde 1894 e introdujo el término *Rhinosporidium*. En 1905, E. A. Minchin y H. B. Fantam llamaron al microorganismo *Rhinosporidium kinealy*. En 1907, Almroth Edward Wright publicó un caso originario de Tennessee, con lesiones nasales, que había sido estudiado por Ellet en 1897.

En 1923, J. H. Ashworth publicó el primer caso en Escocia en un estudiante de la India con lesiones nasales; presentó una monografía de la enfermedad ante la Royal Society of Edinburgh; concluyó que el agente causal era un hongo, y le denominó *Rhinosporidium seeberi*. En 1925, V. Denti, en Italia, informó el primer caso europeo. En 1964, W. A. E. Karunaratne publicó en Londres una de las monografías más completas. En 1974, S. S. David revisó la nomenclatura y publicó cuatro casos en la literatura otorrinolaringológica.

En 1950, R. Mendiola y R. Cortés Ochoa comunicaron el primer caso en México, y en 1969, Jorge Vega Núñez y Abelardo Herrero observaron dos casos familiares; en 1966 y 1969 Gómez-Leal y Sadi De Buen, respectivamente, comunicaron la localización conjuntival. En 1975, Amado González Mendoza y Benito Austria revisaron la literatura mexicana y añadieron dos nuevos casos, y en 1977, J. Portilla-Aguilar, M. Reynoso-García y G. Vivar-Mejía publicaron en la Gaceta Médica de México un caso nasal.

En 1986, M. G. Levy, D. J. Meuten y E. B. Breitschwerdt señalaron el cultivo en células epiteliales. En 1999, K. B. Ahluwalia propuso como agente causal un microorganismo procariótico unicelular, *Cyanobacterium (Microcystis) aeruginosa* que encontró en agua donde se bañaban pacientes con rinosporidiosis, y en muestras clínicas.

En 2007 Vijaya Sudarshan, N. K. Goel, R. Gahine, C. Krishnani en India comunicaron 462 casos en 12 años con

una máxima incidencia entre 21 y 30 años de edad, con afectación nasal y nasofaríngea en 81%, ocular en 14%, y 7 casos generalizados.

## Defnición

Es una enfermedad infecciosa de humanos y animales. Se origina por *Rhinosporidium seeberi* y se manifiesta por lesiones mucocutáneas que afectan principalmente la mucosa nasal y la conjuntiva. Se caracteriza por pólipos vascularizados y friables de evolución crónica. El agente causal se detecta en las lesiones; es un protozooario acuático del Reino Protista (Mesomycetozoa). El diagnóstico se realiza al observar los esporangios en el examen directo o el estudio histopatológico.

## Datos epidemiológicos

Es cosmopolita; predomina en regiones densamente pobladas y con malas condiciones higiénicas, pero se ha encontrado en todos los estratos socioeconómicos. Desde 1964 se han recopilado en el mundo 2000 casos; 88% proviene de India, Ceilán (Sri Lanka) y Brasil, donde es endémica (figura 30-1). También existe en EUA, Paraguay, Argentina (en la región denominada "El Chaco"), Colombia, Venezuela, islas del Caribe, Irán, África, Asia, Europa y países del Este; no se ha encontrado en Australia. En Serbia (Yugoslavia) recientemente se informó una epidemia de 21 casos, todos expuestos a la misma fuente de agua estancada. En México se conocen unos 20 casos que provienen de Michoacán, Jalisco, Guanajuato, ciudad de México, Veracruz, Morelos, Oaxaca y Yucatán.

Se presenta entre los 3 y 90 años de edad, y predomina entre los 20 y los 40 años; la relación varón:mujer es de 8:1; la modalidad ocular es preponderante en mujeres, y antes de la

pubertad afecta a ambos sexos por igual. Afecta a cualquier grupo étnico. No se ha demostrado transmisión interhumana; es probable que los casos familiares provengan de una fuente común en el agua o suelo. Se observa más a menudo en personas que se bañan, nadan o trabajan en aguas estancadas. Como la infección ocular predomina en zonas áridas, se ha señalado al polvo como vector. No se conoce algún factor constitucional que predisponga a la enfermedad.

Se han comunicado 100 casos en animales: ganados equino y bovino, así como en perros, patos y un pájaro; en peces y anfibios se ha observado una enfermedad parecida.

## Etiopatogenia

Clásicamente se origina por el hongo *R. seeberi* ([Wernicke, 1900] Seeber, 1912). En el pasado se consideraba dentro de Zygomycotina, orden Chytridiales, familia Coccidioidaceae, y cronológicamente se ha denominado: *R. seeberi*, 1900; *Coccidium seeberia*, 1903; *R. kinealy*, 1904; *R. equi*, 1913; *R. seeberia*, 1923; *R. amazonicum*, 1944; *R. ayyari*; 1958; y *R. seeberi*, 1999.

Hoy en día, por secuencias de DNA se considera un protozooario acuático, catalogado en el reino Protista dentro de Mesomycetozoa (Mendoza, 2002) y que comparte características con microbios que causan infecciones en peces. Su clasificación taxonómica no es definitiva, dado que es imposible hacer que crezca en medios de cultivo, y su caracterización se basa en estudios ultraestructurales, componentes de la pared, ciclo de vida, componentes celulares, secuencia del ácido desoxirribonucleico (DNA) y análisis de subunidades ribosomales (18S).

## Taxonomía

Reino: Protozoa

Filo (*Phylum*): Neomonada

Subfilo (*Subphylum*): Mesomycetozoa

Clase: Mesomycetozoea

Orden: Dermocystida

Familia: Rhinosporideaceae

Género y especie: *Rhinosporidium seeberi*

Tiene bajo potencial patogénico, o parece haber resistencia natural a la infección; no se comporta como oportunista. Al parecer *R. seeberi* tiene varios mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria que podrían explicar la cronicidad, la recurrencia y la diseminación. Los casos de diseminación cutánea pueden depender de autoinoculación y se sabe que no deja inmunidad y que no hay transmisión interhumana.

Por los lugares geográficos donde predomina, se ha relacionado con ciertas costumbres religiosas, como bañarse en ríos durante algunas festividades, o el hábito de limpiarse mecánicamente la nariz antes de entrar a las mezquitas. La localización uretral y en el pene era más frecuente en musulmanes; es probable que el agua de las abluciones sea el vehículo

de transmisión. El agua como hábitat natural tiene como evidencia epidemiológica: exposición a estas fuentes especialmente en Asia, lesiones en la nariz y los ojos, ocupación relacionada con ríos (pescadores, buzos o quienes extraen arena y lodo) y baños en ríos o lagos, presencia en animales acuáticos o con hábitos acuáticos (patos), traumatismo con material contaminado (microtraumatismos por introducción de granos de arena en los ojos y por el frote).

Se considera una infección transepitelial que es probable que penetre por un traumatismo inoculador y pase *in vivo* por un ciclo de desarrollo completo (figura 30-2); este ciclo se ha deducido a partir de su aspecto histopatológico, y comprende aumento de tamaño, maduración, y repetición del ciclo o propagación seriada. Las esporas se introducen en la mucosa subepitelial cuando miden 6 a 9 micrómetros de diámetro (estado trófico); en esta etapa presentan pared de quitina, protoplasma claro y un solo núcleo vesiculoso. La espora crece desde 10 a 12 hasta 50 micrómetros (etapa de crecimiento), no hay división nuclear, y en el protoplasma aparece un material lipídico granular.

Pasa entonces de 60 a 150 o 350 micrómetros (etapa de maduración); hay división nuclear; por dentro de la pared de quitina (que consta de dos capas: una externa eosinofílica y una interna hialina) aparece una capa de hemicelulosa y se producen alrededor de 2 000 núcleos; al principio éstos tienen una distribución zonal dentro de la vesícula (esporangio), y forman endosporas inmaduras de paredes lisas que miden 1 a 2 micrómetros; posteriormente migran hacia el centro de la vesícula al mismo tiempo que maduran, y alcanzan un tamaño de 5 a 10 micrómetros, contienen numerosos glóbulos citoplasmáticos refráctiles y es posible encontrar dentro de un esporangio maduro 16 000 a 20 000 endosporas (esporangiosporas).

En la parte interna de la pared del esporangio se abre un poro en la capa de hemicelulosa; las endosporas emigran hacia el poro y al salir a través de él ocasionan rotura del esporangio; hay un material mucoide que embebe las endosporas, probablemente un polisacárido que inhibe la fagocitosis y previene la penetración de los medicamentos. Las endosporas representan esporas asexuadas; cada una tiene un núcleo con una estructura llamada cariosoma (presente en Protista), y da origen a una forma tisular llamada trofocito, que puede medir de 10 a 100 micrómetros; tienen paredes eosinofílicas refráctiles con citoplasma granular, núcleo pálido con nucleolos prominentes y que originan un nuevo ciclo de desarrollo (figura 30-3). El ciclo y los pólipos se han reproducido *in vitro* en cultivo de células epiteliales; fuera de esta circunstancia ha resultado imposible cultivarlo e inocularlo (figura 30-5).

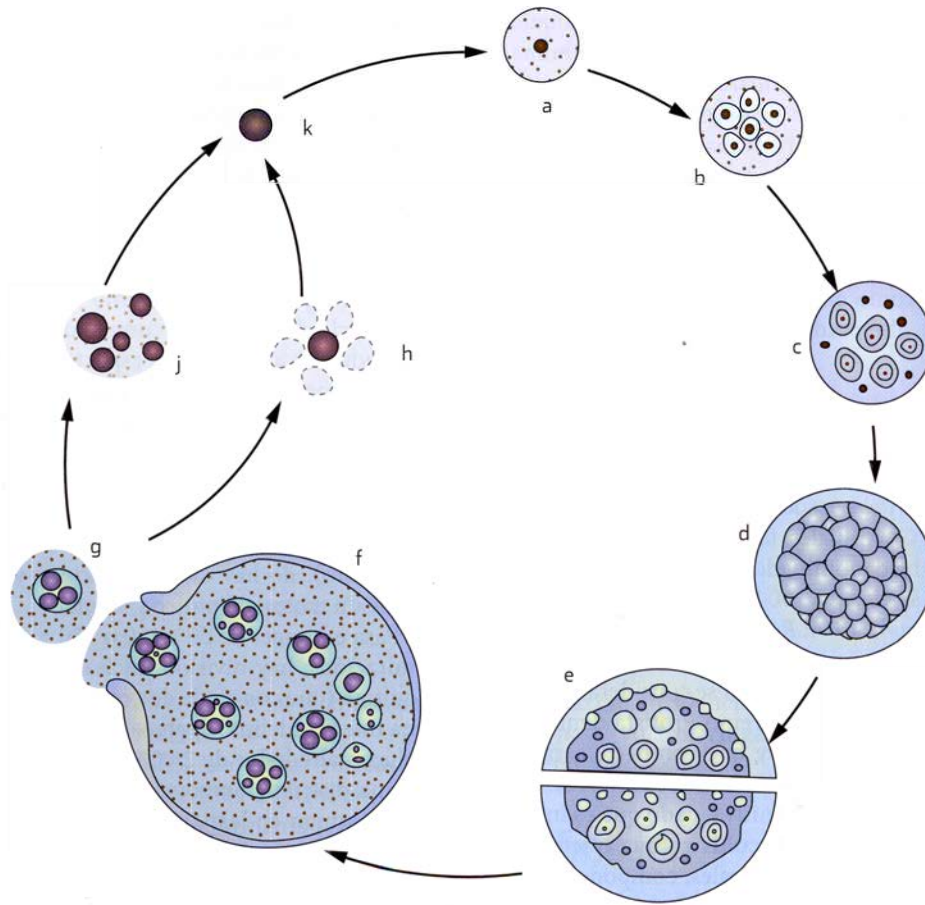
La propuesta de *Microcystis aeruginosa* de un organismo procarionte como agente causal es poco probable.

## Clasificación

Mucocutánea (nasal y conjuntival).

Diseminada.

Otras localizaciones.



**Figura 30-2.** Ciclo de desarrollo *in vivo* de *Rhinosporidium seeberi*. Estado trófico: a, b, c, esporangio joven (trofocito). Estado de crecimiento; d, formación de endosporas; e, endosporas inmaduras. Etapa de maduración; f, esporangio maduro; g, endosporas maduras (esporangiosporas); h, j, endosporas liberadas; k, endospora libre.

## Cuadro clínico

El periodo de incubación dura dos semanas, pero varía de ocho días a 35 años. En 70% de los enfermos se observa la forma nasal, hay afección de la mucosa del tabique, los cornetes y el piso nasales; la evolución es insidiosa. Al principio se presentan sensación de cuerpo extraño u obstrucción nasal, defectos olfatorios, coriza y prurito constante, las lesiones son tumoraciones polipoides pequeñas, de color rosado o rojo vinoso, sésiles o pedunculadas y conforme se van desarrollando, se cubren de puntillero blanquecino (esporangios) que dan la apariencia de una frutilla (fresa); se acompañan de exudado mucoso o mucosanguinolento y pueden sangrar con facilidad ante traumatismos, lo que origina epistaxis. En etapas tardías los pólipos son grandes, pedunculados, papilomatosos y hemorrágicos (figura 30-4); pueden extenderse a nasofaringe por invasión de las coanas (facies de rana), y ocasionar disnea y disfagia. En ocasiones quizá haya afección traqueal que provoca dificultad respiratoria y constituye un importante riesgo de sangrado y peligro para la vida. La evolución es crónica; se ha informado curación espontánea, así como evolución mortal.

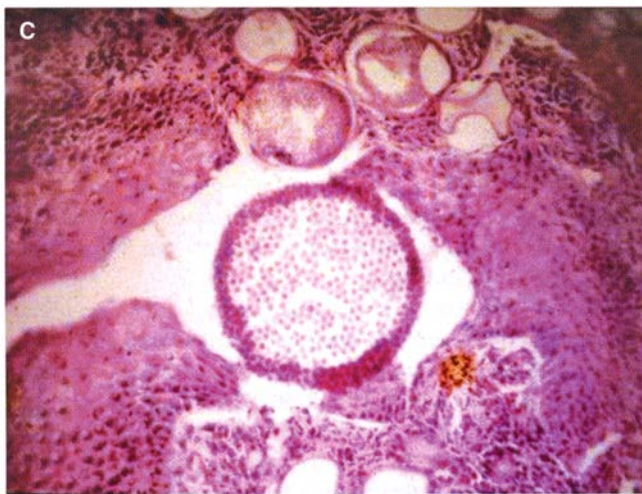
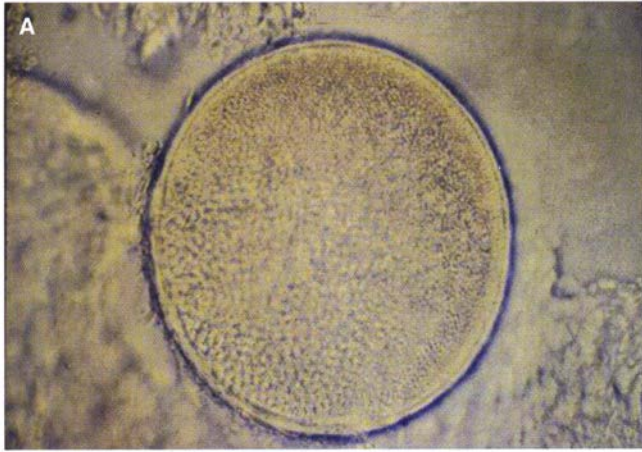
En 15 a 20% se localiza en estructuras oculares (oculomycosis u oculosporidiosis), casi siempre de manera unilate-

ral; en 90% afecta la conjuntiva palpebral y el saco lagrimal, y puede destruir la esclerótica; las lesiones son rosadas, granulares, sésiles y a veces exudativas y friables; se acompañan de conjuntivitis, lagrimeo, fotofobia y eversión palpebral.

De manera excepcional (8%) se ha descrito la presentación diseminada a órganos internos (parótidas, bazo, hígado y pulmones); en la piel (dermosporidiosis) puede haber pápulas, nódulos, pólipos, lesiones forunculoides, úlceras, placas verrugosas, e incluso lesiones queratósicas que simulan cuernos cutáneos; también puede haber afección de la parte alta de las vías respiratorias, el oído externo, o la región anogenital e incluso huesos. La diseminación se ha explicado por autoinoculación, vía hematogena o inoculación directa (figura 30-5).

## Estudio micológico

El examen directo con hidróxido de potasio del exudado o del tejido macerado muestra los esporangios de 350 micrómetros de diámetro, con pared gruesa y cuyo diámetro varía en función del estado de maduración en el que se encuentren; también se observan las esporangiosporas de 7 a 9 micrómetros, que muchas veces se encuentran libres en los



**Figura 30-3.** *R. seeberi*. **A)** Esporangio, examen directo con lugol. **B)** Aspecto histopatológico, esporas y esporangios (10X). **C)** Esporangio maduro (HE 40X).

exudados; a veces, los esporangios se observan a simple vista sobre la superficie de las lesiones; también es posible realizar frotis y tinción (figura 30-3). Las estructuras parasitarias también se detectan con aspiración con aguja fina, o se puede hacer un citodiagnóstico.



**Figura 30-4.** Rinosporidiosis, pólipos nasales.

No se ha logrado el cultivo ni la enfermedad experimental; *in vitro* es posible completar su ciclo de reproducción en células epiteliales a temperaturas muy bajas.

## Datos histopatológicos

Hay hiperplasia epitelial; el tejido conjuntivo presenta edema y está vascularizado y fibromatoso, y puede mostrar necrosis; hay datos de inflamación crónica con infiltrados de linfocitos, plasmocitos, neutrófilos, histiocitos y células gigantes tipo cuerpo extraño, con pocos eosinófilos. Con hematoxilina y eosina se observan los esporangios de 50 a 350 micrómetros, de pared gruesa, que semejan vesículas; cuando están colapsados por la salida de las endosporas adoptan formas semilunares; las esporangiosporas miden 7 a 12 micrómetros, y los trofocitos (esporangios muy jóvenes, con pared delgada y sin divisiones), 10 a 100 micrómetros (figura 30-3). Los primeros se tiñen con Gridley, PAS y Giemsa; las esporas sólo se colorean con este último; las células del esporangio se tiñen con mucicarmin de Mayer. También se tiñen con PAS, Gomori-Grocott y Verhoeff-Van Gieson.



**Figura 30-5.** India, zonas endémicas de rinosporidiosis.

Se puede practicar estudio citológico y de fluorescencia. La microscopía electrónica de las endosporas ha mostrado cuerpos electrodensos que parecen ser una reserva nutricia; en los esporangios jóvenes se han descrito cuerpos laminados.

## Datos de laboratorio

No hay pruebas serológicas, inmunitarias ni cultivos. Se precisa estudio otorrinolaringológico, oftalmológico y a veces imagenológico.

## Diagnóstico diferencial

Pólipos nasales o conjuntivales, mucocele, hemangiomas, condilomas acuminados y planos, tuberculosis y micobacteriosis, lesiones tumorales, criptococosis, rinoscleroma y leishmaniasis.

Por alteraciones histopatológicas, con *Coccidioides* sp (figura 16-9), *Cryptococcus* spp (figura 21-8), *Emmonsia crescens* y adiaspiromicosis (figura 31-3); histoplasmosis (figuras 17-8 y 17-9), paracoccidioidomicosis (figura 18-8) y blastomicosis (figura 19-7).

## Complicaciones

Infección agregada, hemorragia (puede amenazar la vida dependiendo de la localización de la lesión), perforación

septal, obstrucción de las vías respiratorias superiores, o crisis convulsivas.

## Tratamiento

El único eficaz es la extirpación quirúrgica, criocirugía o la electrodesecación. Se recomienda la administración concomitante de anfotericina B intralesional como terapia adyuvante; el índice de recurrencias es de hasta 50%. Se han usado con eficacia variable los antimoniales trivalentes y pentavalentes como el neoestibosán, 0.2 a 0.3 g/día por vía intravenosa; dapsona (diaminodifenilsulfona [DDS]), 100 a 200 mg/día; esta última impide la maduración de los esporangios, y puede usarse durante 12 a 18 semanas; además, es útil por su efecto antiinflamatorio. Sin éxito se han usado antimicóticos, antipalúdicos, antibacterianos y corticosteroides; como se mencionó, los antimoniales tienen algún efecto y sólo ha mostrado eficacia la dapsona.

## Pronóstico

La evolución casi siempre es crónica y benigna; el índice de recurrencias es alto. Es excepcional la presentación diseminada grave.

## Bibliografía

- ◆ Ahluwalia KB. *Culture of the organism that causes rhinosporidiosis*. J Laryngol Otol 1999;113(6):523-528.
- ◆ Arora R. *Rhinosporidiosis of trachea: a clinical cause of concern*. J Laryngol Otol 2008;122(4):e13.
- ◆ Arseculeratne SN, Mendoza L. *Rhinosporidium seeberi*. En: Merz GM, Hay RJ (eds). *Medical mycology*. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Arnold 2005:437-475.
- ◆ Behera SK, Nayak S, Mishra D. *Diagnosis by fine needle aspiration of disseminated cutaneous rhinosporidiosis presenting as cutaneous and subcutaneous tumor-like nodules*. Acta Cytol 2008;52(5):635-6.
- ◆ Bonifaz A. *Micología Médica Básica, 3a ed*. México. McGraw-Hill 2009:217-22.
- ◆ Campbell IT, Campbell G, Friedman H, Alvarez R. *La rhinosporidiosis au Brésil*. Nouv Dermatol 1990;9(9):746-748.
- ◆ Capoor MR, Khanna G, Rajni, Batra K, Nair D, Venkatchalam VP, Aggarwal P. *Rhinosporidiosis in Delhi, north India: case series from a non-endemic area and mini-review*. Mycopathologia 2009;168(2):89-94.
- ◆ De Buen S, Durán S. *Rinosporidiosis conjuntival*. Presentación de un caso. An Soc Mex Oftal 1969;42:47-51.
- ◆ Ghorpade A. *Polymorphic cutaneous rhinosporidiosis*. Eur J Dermatol 2006;16(2):190-2.
- ◆ Ghorpade A. *Rhinosporidiosis: gigantic cells with engulfed sporangia of Rhinosporidium seeberi in the case of dermosporidiosis*. Int J Dermatol 2008;47(7):694-5.
- ◆ González-Mendoza A, Austria B. *Rinosporidiosis en México. Revisión de la literatura nacional y comentarios epidemiológicos a propósito de la observación de dos nuevos casos*. Bol Soc Mex Microbiol 1975;9:149-153.
- ◆ Herr LA, Ajello JW, Taylos SN et al. *Phylogenetic analysis of Rhinosporidium seeberi's 18S small subunit ribosomal DNA groups this pathogen among members of the protactistan Mesomycetozoa clade*. J Clin Microbiol 1999;37:2750-2754.
- ◆ Kumari R, Nath AK, Rajalakshmi R, Adityan B, Thappa DM. *Disseminated cutaneous rhinosporidiosis: varied morphological appearances on the skin*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75(1):68-71.
- ◆ Kwon-Chung KT. *Phylogenetic spectrum of fungi that are pathogenic to human*. Clin Infect Dis 1994;10(Suppl 1):S1-S17.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*, 2a ed. México. Trillas 2006:73-75.
- ◆ Mendiola R, Cortés-Ochoa R. *Rinosporidiosis*. Primer caso en México. Rev Inst Salub Enf Trop 1950;11:1-17.
- ◆ Mendoza L, Herr RA, Ahluwalia KB. *Causative agent of rhinosporidiosis*. J Clin Microbiol 2001;39(19):412-415.



- ◆ Mendoza L, Vilela R, Rosa PS, Fernandes Belone AF. *Lacazia loboi* and *Rhinosporidium seeberi*: a genomic perspective. *Rev Iberoam Micol* 2005;22(4):213-6.
- ◆ Nath AK, Madana J, Yolmo D, D'Souza M. *Disseminated rhinosporidiosis with unusual involvement of the nail apparatus*. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(8):e886-8.
- ◆ Pfaller M.A, Diekema DJ. *Unusual fungal and pseudofungal infections of humans*. *J Clin Microbiol* 2010;43(4):1495-1504.
- ◆ Portilla-Aguilar J, Reynosa-García M, Vivar-Mejía G. *Rinosporidiosis nasal*. *Gac Méd Méx* 1977;113:363-365.
- ◆ Radovanovic Z, Vukovic Z, Jankovic S. *Attitude of involved epidemiologists toward the first European outbreak of rhinosporidiosis*. *Eur J Epidemiol* 1997;13(2):157-160.
- ◆ Sivapathasundharam B. *Rhinosporidiosis of parotid duct*. *Indian J Dent Res* 2009;20(3):388-389.
- ◆ Sudarshan V, Goel NK, Gahine R, Krishnani C. *Rhinosporidiosis in Raipur, Chhattisgarh: a report of 462 cases*. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50(4):718-21.
- ◆ Suh LH, Barron J, Dubovy SR, Gaunt ML, Ledee DR, Miller D, Fell JW, Forster RK. *Ocular rhinosporidiosis presenting as chronic follicular conjunctivitis in a contact lens wearer*. *Arch Ophthalmol* 2009;127(8):1076-7.
- ◆ Thianprasit M. *Rhinosporidiosis*. En: Jacobs PH, Nall L. *Antifungal drug therapy*. New York. Marcel-Dekker 1990:99-106.
- ◆ Vega-Núñez J. *Rhinosporidiosis*. En: Arenas R, Estrada R. *Tropical Dermatology*. Texas. Landes 2001:81-84.
- ◆ Venkateswaran S, Date A, Job A, Mathan M. *Light and electron microscopic findings in rhinosporidiosis after dapsone therapy*. *Trop Med Int Health* 1997;2(12):1128-1132.

El término “hongos oportunistas” fue creado fundamentalmente por Libero Ajello, Baker, Chester W. Emmons, Gabriel Segretain y John P. Utz en 1962 en el International Symposium on Opportunistic Fungus Infections; así, este grupo de hongos quedó separado de los hongos patógenos clásicos.

Estas micosis por hongos oportunistas filamentosos o mohos se dividen en hialohifomicosis y feohifomicosis según se originen por hongos hialinos (mucedináceos) o por hongos pigmentados o feoides (dematiáceos). Algunos hongos del género *Scytalidium* pueden incluirse en ambos grupos dado que algunas especies sinanamorfas pertenecen a los mucedináceos (*S. hyalinum*) o a los feoides (*S. dimidiatum*).

Tales infecciones tienen una prevalencia más alta tanto en niños como en adultos por el uso de inmunosupresores o de antibióticos de amplio espectro, así como en neonatos con bajo peso al nacer, y en pacientes con alteraciones de la barrera epidérmica por traumatismos o quemaduras. El cuadro clínico depende del órgano afectado; cuando afectan piel se manifiestan fundamentalmente por pápulas, úlceras y necrosis. El diagnóstico debe confirmarse con estudio histopatológico y micológico. En formas diseminadas y sistémicas la mortalidad es alta.

En 1957, Stefani y Allegra informaron las primeras infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos con cáncer, y en 1974 Ajello y colaboradores propusieron los términos “hialohifomicosis” y “feohifomicosis” para distinguir las micosis causadas por hongos hialinos u oscuros y que presentan filamentos *in vivo*. En esta clasificación se excluyen las que ya tienen una denominación bien establecida, como la aspergilosis y la zigomicosis en las primeras, o la tiña negra y la cromoblastomicosis en las segundas.

## Hialohifomicosis

### Definición

El concepto de “hialohifomicosis” se refiere a infecciones micóticas cuando en su modalidad parasitaria no hay pigmento en las paredes celulares. En sentido amplio, el término incluye aspergilosis; seudallescheriasis; queratomicosis; fusariosis; infecciones por especies de *Scopulariopsis*, de *Paecilomyces* o de *Beauveria*, e incluso basidiomicosis. Sin embargo, éste es un concepto dinámico que no reemplaza nombres establecidos por el uso (p. ej., aspergilosis), y que deben conservarse para evitar confusiones. Hoy en día, se consideran entre los agentes causales más de 20 géneros y 70 especies.

*Fusarium* es un hongo que puede ocasionar pérdidas económicas en la agricultura, o morbilidad y mortalidad

altas en animales, y en personas inmunodeficientes. En 1913, en Liberia, se informó una epidemia por ingestión de granos contaminados con *Fusarium* que contenían una micotoxina que produce aleucia tóxica alimentaria; ésta puede ocasionar síntomas gastrointestinales, supresión de la médula ósea, y muerte.

Por colonización de lentes de contacto puede dar lugar a queratitis; cuando se presenta en quemaduras o heridas es crucial distinguir entre contaminación, colonización o invasión. Causa onicomosis blanca superficial, casi siempre acompañada de paroniquia; puede afectar los tejidos vecinos y generar eccema y celulitis. El desarrollo en uñas puede ser colonización, pero puede originar una enfermedad que se detecta por cambios ungueales; bajo vendajes oclusivos, puede invadir la piel. El micetoma es un ejemplo de enfermedad cutánea y de tejido celular subcutáneo o hueso, e incluso puede ocasionar infección sistémica.

### *Rhodotorula* (rodotorulosis)

Es un contaminante habitual del laboratorio, que produce colonias lisas y brillantes con pigmentos carotenoides; *Rhodotorula* no fermenta glúcidos, es ureasa-positiva, y crece a 25 °C en 2 a 3 días; desde el punto de vista microscópico produce levaduras ovoides de 2 a 6.5 micrómetros de diámetro. *R. mucilaginosa* es de distribución universal, se aísla de la Naturaleza, la piel y las mucosas del ser humano y de animales (cap. 20 y figura 31-1).

En ocasiones coloniza la piel, los pulmones, el tubo digestivo y las vías urinarias, pero también genera infecciones sistémicas, pulmonares, renales y del sistema nervioso central (SNC); se asocia con catéteres venosos o aplicación intravenosa de soluciones contaminadas, prótesis valvulares o diálisis peritoneal. No existe predominio de sexo o raza, pero los ancianos son más susceptibles. Causa fungemia, especialmente en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, como leucemia y linfoma no-Hodgkin.

### Basidiomicosis

Es ocasionada por basidiomicetos que pertenecen a Basidiomycota, muchos de los cuales son patógenos para plantas, o saprofitos. Son mohos, pero pueden tener estados levaduriformes en su ciclo. Muchos de estos hongos causan micetismo, efectos alucinógenos o alergia, y pocos se han asociado con verdaderas infecciones en seres humanos. Se ha descrito *Schizophyllum commune* que se

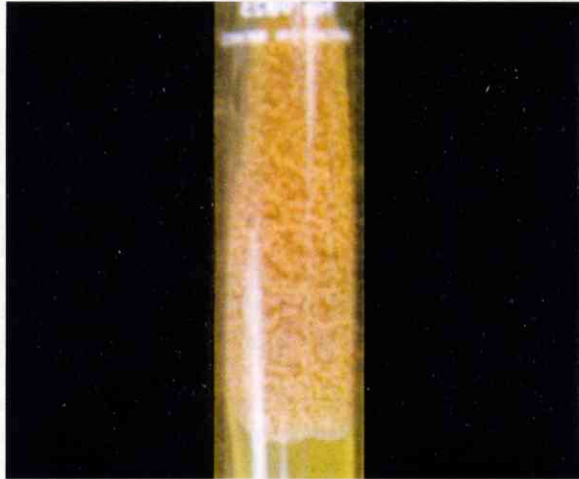


Figura 31-1. *Rhodotorula* sp.

ha encontrado en úlceras bucales y uñas, y como causa de micosis broncopulmonar alérgica.

### Infecciones por *Geotrichum* (geotricosis)

Micosis oportunista ocasionada por *Geotrichum candidum* (Link, Persoon, 1922) (figura 31-2) y *G. capitatum*, que tienen su estado teleomorfo en *Galactomyces* y *Dipodascus*. Forman parte de la flora cutánea y gastrointestinal; el primero también se encuentra en la tierra, frutas (cítricos), leche y vegetales.

En 1809, H. F. Link aisló el hongo de hojas en putrefacción. En 1842, J. E. Bennett lo diferenció de *Candida* y lo aisló en una caverna de origen tuberculoso. En 1916, Linossier, y en 1928, Martin, informaron presentaciones pulmonares.

En 1935, R. Ciferri y G. Redaelli describieron los primeros casos cutáneos, pero hoy no se aceptan universalmente. En 1946, Floriano Paulo de Almeida, Carlos da Silva Lacaz, y colaboradores comunicaron los primeros tres casos gastrointestinales. En 1964, W. W. Chang y L. Buerger emitieron un informe acerca de un paciente con lesiones diseminadas. En 1967, Obdulia Rodríguez estudió en España un niño con nódulos faciales, y Pedro Lavalle, en México, identificó *G. candidum*, pero no se demostró por completo su participación causal. En 1987, Alexandro Bonifaz y Maritza Aristimuño reportaron tres casos superficiales con afección de piel, uñas y mucosa bucal, respectivamente. Bonifaz y su equipo informaron 12 casos de geotricosis oral en 2010.

Es cosmopolita y poco frecuente. El hongo se comporta como oportunista, y casi siempre se relaciona con otras alteraciones o con inmunodepresión; sin embargo, la relación patógena parece dudosa.

Estas especies presentan enzimas como queratinasas, peptidasas y hialuronidasas; tienen capacidad de formar biopelículas, lo que les permite colonizar catéteres y materiales protésicos.

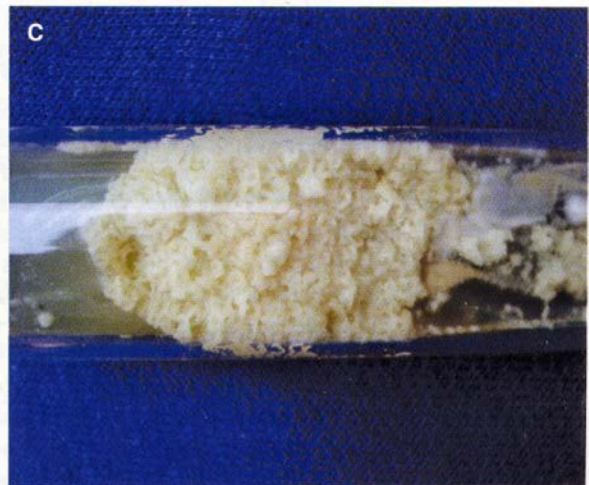


Figura 31-2. *Geotrichum* sp. A) Colonia. B) Artrosporas. C) Colonia de *Trichosporon* sp.

Las manifestaciones clínicas son variadas y la vía de infección puede ser endógena o exógena. Llega a causar enfermedad bronquial o broncopulmonar parecida a tuberculosis; hay fiebre, taquicardia, y tos con abundante expectoración mucoides, que puede ser blanquecina, purulenta o hemoptoica; es posible que haya traqueítis y asma; la evolución es crónica y rara vez fulminante.

En la boca afecta la lengua, el velo del paladar, los carrillos y las encías; se caracteriza por eritema y placas mucosas blanquecinas que se acompañan de ardor; puede contribuir de manera secundaria a la lengua negra vellosa (figura 20-1).

La forma gastrointestinal se ha asociado con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y semeja enterocolitis, con dolor abdominal y diarrea.

En la piel se han descrito lesiones intertriginosas en las axilas, las ingles, regiones submamarías y surco interglúteo; hay eritema, escamas y maceración, y en ocasiones placas satélite; se acompaña de prurito. Puede afectar uñas, en especial de las manos, las cuales son quebradizas y muestran estrías y cambios de coloración; a veces se presenta onicólisis e inflamación periungueal. Se han observado modalidades profundas con nódulos y osteólisis, y casos generalizados, especialmente en sujetos inmunosuprimidos, como aquellos con leucemia, linfoma, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), trasplante de médula ósea y neutropenia por quimioterapia.

En esputo, escamas o exudado se realiza examen directo con hidróxido de potasio, solución fisiológica o yodopovidona (Lugol). Se observan filamentos tabicados y elementos ovales, rectangulares o esféricos de 4 a 8 micrómetros de diámetro (en forma de barril). También se identifican en un frotis con tinción de Gram.

El cultivo se realiza en medios habituales, como el de Sabouraud solo o con antibacterianos, pero sin cicloheximida (Actidione), ya que es inhibidor. Se incuba a la temperatura ambiente. En dos a cinco días se obtienen colonias de color blanco o beige (beis), de aspecto aterciopelado; luego son finamente vellosas, radiadas, plegadas y húmedas (figura 31-2).

En el estudio microscópico se encuentran filamentos tabicados que se disocian en artrosporas rectangulares de 4 por 10 micrómetros; se disponen una tras otra y recuerdan vagones de ferrocarril (figura 3-29); después se redondean sus ángulos y semejan levaduras ovales (figura 3-41); si éstas germinan se producen artrosporas, pero nunca blastosporas. El hongo asimila glucosa y galactosa, no desdobra arbutina ni reduce tetrazolio, no fermenta azúcares y es ureasa-negativo. No se realiza inoculación en animales.

En el examen histopatológico se encuentran datos de supuración y necrosis con infiltrados de linfocitos, histiocitos y algunas células gigantes. Se observan filamentos tabicados, con artrosporas. Se visualizan mejor con ácido peryódico de Schiff (PAS) o tinción de Gomori-Grocott. No se practican intradermorreacción ni estudios serológicos. En las radiografías de tórax es posible encontrar

infiltrados densos y cavitación en los hilios y ápices pulmonares.

El diagnóstico diferencial comprende aspergilosis (figura 23-1), candidosis (candidiasis) y granuloma candidósico (figuras 20-1 y 20-14), amebiasis intestinal, así como onicomycosis por dermatofitos (figura 6-18) o por *Candida* (figura 20-11).

En el examen directo se confunde con dermatofitos, *Candida* y *Trichosporon*; en el aspecto macroscópico de los cultivos, con *Acremonium* (figura 31-9) y *Coccidioides* sp (figuras 16-10 y 16-11) y en el estudio microscópico de los cultivos, con *Candida* (figura 20-19) y *Trichosporon* (figura 8-6).

No hay tratamiento específico; algunas formas respiratorias mejoran con yoduro de potasio, 3 a 6 g/día, por vía oral, o con nistatina en aerosol (1 500 000 UI) o tabletas (500 000 UI) según la presentación clínica. La afección de mucosas se trata con violeta de genciana en solución acuosa al 1%, o con nistatina en solución o gel (200 000 U/ml). En la piel se puede aplicar cualquiera de los derivados azólicos. En modalidades diseminadas y sistémicas se recurre a anfotericina B, derivados triazólicos como itraconazol o voriconazol, caspofungina (asociada a itraconazol) o micafungina. El fluconazol tiene una eficacia muy variable.

### Infecciones por *Trichosporon* (tricosporiosis o tricosporonosis)

En 1890, G. Behrend creó el género *Trichosporum*, y en 1902, Jean Paul Vuillemin denominó a la piedra blanca "*trichosporia nodosa*", y al agente causal, *T. beigellii*; en 1926, N. Ota lo denominó *Trichosporon cutaneum*. Es el agente causal de piedra blanca (cap. 8); son hongos filamentosos de la familia Cryptococcaceae; presentan artroconidios y blastosporas, por lo que también se estudian entre las levaduras.

*Trichosporon beigellii* es el lectotipo y *T. cutaneum* es un sinónimo que debe abandonarse. Recientemente *T. cutaneum* y *T. beigellii* se transfirieron a *T. ashaii*. Las especies aceptadas del género *Trichosporon* son: *T. ovoides*, *T. inkin*, *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. cutaneum* y *T. mucoides*. *T. inkin* es el agente causal más frecuente de piedra blanca genital; éste, además de *T. asahii* y *T. mucoides* también causa piedra blanca, así como infecciones sistémicas y mucocutáneas. Los factores predisponentes son neutropenia, trasplantes, intervención quirúrgica cardíaca, quemaduras extensas, heridas quirúrgicas abiertas y tratamiento con esteroides.

Es factible aislarlos de piel sana, bucofaringe y heces, o puede manifestarse por neumonía, endocarditis, encefalitis, afección renal, sepsis o localizaciones en otros órganos; en la piel pueden encontrarse pápulas purpúricas como consecuencia de fungemia; así como úlceras y necrosis. En inmunocompetentes hay casos que afectan uñas, pliegues o pies, y recuerdan las dermatofitosis y las candidosis; se ha encontrado con una frecuencia de 0.56% en la población general, y en 9.8% de los pacientes diabéticos.

El diagnóstico se confirma por la obtención del cultivo de muestras del órgano afectado o por hemocultivo, o por aislamiento en líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros líquidos. Se realiza en medio de Sabouraud sin cicloheximida; las colonias se desarrollan en cuatro a seis días. En la biopsia se encuentran artroconidios y levaduras. Puede dar reacción cruzada con la prueba de látex para detección de *Cryptococcus*. En el tratamiento se ha usado anfotericina B, 5-fluorocitosina, derivados triazólicos, o combinaciones como anfotericina más itraconazol, voriconazol o caspofungina. La mayoría de cepas ha mostrado resistencia al fluconazol.

## Adiaspiromicosis

Micosis rara causada por especies del género *Emmonsia*; recibe el nombre por las esporas presentes en tejidos y que se conocen como adiasporas o adiaconidios. Afecta de manera fundamental a roedores, pequeños mamíferos, y casi nunca a seres humanos, en quienes afecta pulmones y por lo general es autolimitada, benigna y asintomática, rara vez es progresiva o mortal.

En 1939, J. Kirshenblatt identificó un parásito fúngico en quistes pulmonares de roedores, pero no logró cultivarlo. En 1942, C. S. Emmons, en pulmones de roedores con coccidioidomicosis, aisló un microorganismo que llamó *Haplosporangium parvum*. En 1959, R. Ciferri y A. Montemartini lo clasificaron como *Emmonsia parvum*. En 1960, Emmons y W. L. Jellison describieron *E. crescens*, que para algunos es una variedad de la anterior. En 1964, M. M. Doby-Dubois, M. L. Chevrel y colaboradores encontraron el primer caso en seres humanos. En 1968, A. A. Padhye y J. W. Carmichael transfirieron el hongo al género *Chrysosporium*. En 1971, J. Adán Cueva y M. D. Little, en Honduras, informaron un segundo caso pulmonar. En 1977, M. Quilici, A. Orsini, G. Lebreuil y cols. comunicaron un caso diseminado con lesiones cutáneas. En 1998, Edouard Drouhet, Eveline Guého, S. Gori y colaboradores identificaron *E. pasteuriana* en un paciente con SIDA.

Es cosmopolita y muy poco frecuente. En alrededor de 12 países se han informado unos 50 casos atribuibles a *E. crescens* en seres humanos: Argentina, Brasil, Venezuela, Guatemala, Honduras, Alemania, España, la antigua Checoslovaquia, Francia, Rusia, Reino Unido y EUA, entre otros. Es frecuente en roedores, armadillos y en algunos animales carnívoros; la incidencia aumenta en primavera; en ocasiones hay brotes epidémicos de neumonías mortales.

En seres humanos los factores predisponentes son: neumatía quística, tuberculosis, aspergilosis, hipertensión, silicosis o metástasis pulmonares; a últimas fechas se ha descrito en pacientes con sida, en los cuales se manifiesta como enfermedad pulmonar o diseminada con afección de huesos y médula ósea, con aislamiento del hongo en cultivo.

Al principio esta micosis se confundió con un padecimiento ocasionado por protozoarios.

Se origina por *Emmonsia parvum* (Emmons, Ashburn, 1942 [Ciferri, Montemartini, 1959]) y *E. crescens* (Emmons, Jellison, 1960); otras especies, como *E. brasiliensis* y *E. ciferriana*, se han reclasificado gracias a las técnicas moleculares; algunos autores todavía consideran al agente causal en el género *Chrysosporium*, y otros separan las especies en variedades: *E. parva* var. *parva* y *E. crescens* var. *crescens* (von Arx, 1973; van Oorschot, 1980; Kwon-Chung, Bennet, 1992). Su estado teleomorfo es *Ajellomyces crescens* (Sigler, 1996). Hay una relación cercana con *Blastomyces dermatitidis*.

Originalmente, el microorganismo causal es *Chrysosporium parvum* ([Emmons, Ashburn] Carmichael, 1962) y *C. parvum* var. *crescens*. Ahora se aceptan *Emmonsia parvum*, *E. crescens* y *E. pasteuriana* (Drouhet, Guého, Gori, 1998), hongos que se aíslan del suelo, y de las vías respiratorias de roedores de lugares desérticos, bosques o trópicos. El hongo penetra por inhalación y da lugar a adiaconidios debido a la temperatura corporal; es decir, produce esporas que aumentan de tamaño sin reproducirse y se transforman en grandes esporas redondas de pared gruesa y sin esporas internas (figura 31-3), que pueden confundirse con esférulas de *Coccidioides* sp.

El cuadro clínico comprende enfermedad broncoalveolar, pero puede haber modalidades sistémicas e incluso afección de la piel y osteomielitis; las lesiones cutáneas quizá se deban a diseminación o a inoculación primaria. En las presentaciones respiratorias graves la muerte depende de obstrucción mecánica.

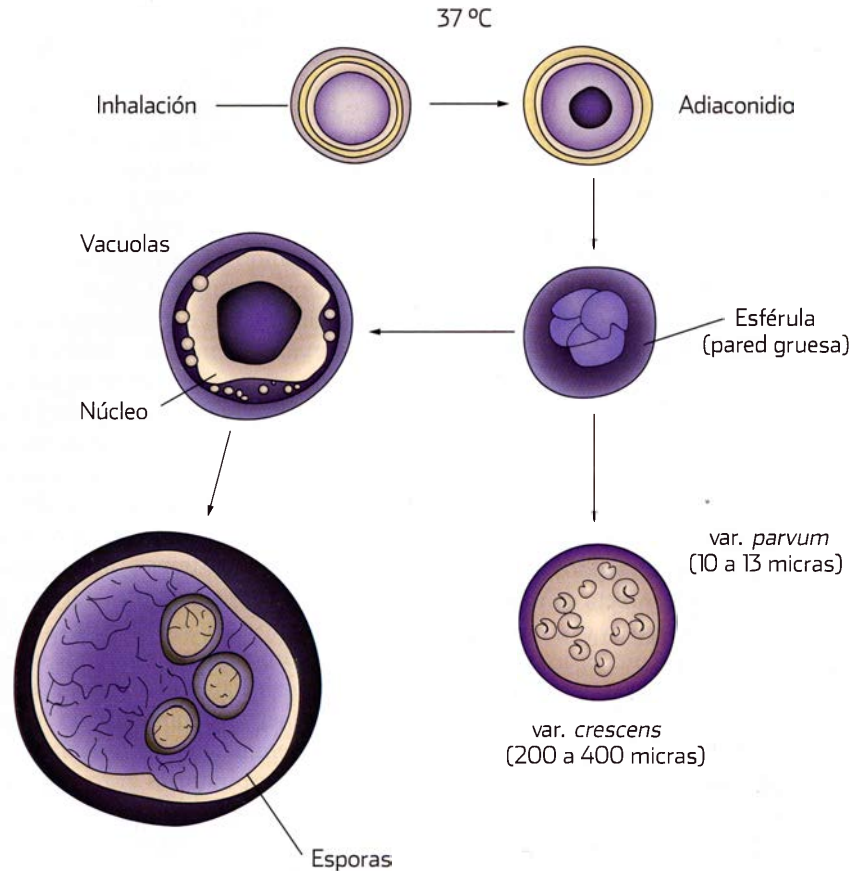
El cultivo se realiza en los medios habituales, a 25 °C. Se obtienen colonias glabras e incoloras; luego producen micelio aéreo y coremios. En el examen microscópico se observan hifas ramificadas y tabicadas, y conidióforos que generan conidios esféricos de 3 a 4 micrómetros, con equinulaciones finas; estas esporas pueden dar lugar a otras. La fase parasitaria se reproduce en gelosa sangre a 37 o 40 °C. Los filamentos degeneran y los conidios aumentan de tamaño conservando un solo núcleo; en la variedad *crescens*, estos adiaconidios son de mayor tamaño y multinucleados. Ahora se realiza también identificación molecular.

En el estudio histopatológico se observa reacción celular mínima o un verdadero granuloma tuberculoide. Los adiaconidios miden 10 a 13 micrómetros de diámetro en la variedad *parvum* o 200 a 400 micrómetros en la variedad *crescens*; presentan paredes gruesas y en láminas, citoplasma vacuolado con un solo núcleo o son multinucleados (var. *crescens*). Las capas internas de la pared se tiñen con PAS.

En el tratamiento se han usado anfotericina B, antituberculosos y triazoles, asociados a corticosteroides.

## Pseudallescheriasis (allescheriosis, allescheriasis, monosporiosis, petriellidiosis, seudoallescheriasis)

En 1889, Carl Harz y Bezold aislaron en un paciente con otitis crónica un hongo que llamaron *Verticillium graphii* que a



**Figura 31-3.** Ciclo in vivo de *Chrysosporium parvum* variedad *crescens*.

la luz de los conocimientos actuales parece corresponder a *P. boydii*.

En 1911, P. A. Saccardo y G. Redaelli mencionaron en diferentes publicaciones a un paciente de G. Tarozzi (1909) con una micosis de un pie ocasionada por *Monosporium apiospermum*, hifomiceto asexual. En 1919, Aldo Castellani denominó a esta fase imperfecta *Scedosporium apiospermum*. En 1922, Shear describió como agente de micetoma un ascomiceto homotático: *Allescheria boydii*. En 1943, Pablo Negroni, H. Herrmann e I. Fisher llamaron a esta fase sexual *Pseudallescheria sheari*. En 1944, Chester Wilson Emmons demostró la conexión entre los estados anamorfo y teleomorfo de este hongo. En 1970, D. Malloch transfirió la fase perfecta al género *Petriellidium*, pero en 1984, Michael McGinnis, A. A. Padhye y cols. lo colocaron otra vez en *Pseudallescheria* (cap. 4).

Es una micosis causada por *Petriellidium* (*Pseudallescheria*) *boydii*, con un estado anamorfo *Scedosporium* (*Monosporium*) *apiospermum* y es sinanamorfo *Graphium eumorphum*. Estas micosis son cosmopolitas y tienen distribución mundial, pero *S. prolificans* se observa principalmente en España y Australia. Origina micetoma (99%), queratitis, sinusitis, infecciones del SNC u osteoarticulares y de órganos internos, en especial pulmones. La inoculación puede ser traumática y la evolución crónica, o bien aguda y grave si se

presenta en inmunodeficientes. Responde poco a los antimicrobóticos, los fungomas pueden mejorar con la extirpación quirúrgica y con miconazol por vía intravenosa.

El padecimiento se considera la causa más frecuente de micetomas por granos blancos (cap. 12). Se han informado unos 70 casos de localización pulmonar. El micetoma es más habitual de los 20 a 40 años de edad y en varones; la proporción entre varones y mujeres es de 4:1; afecta sobre todo a campesinos. La otitis predomina en niños (cap. 11).

Las otras modalidades clínicas dependen de los factores predisponentes: linfomas, leucemias, cavidades o quistes pulmonares, uso de glucocorticoides o citotóxicos, o inmunodepresión. Se ha observado en EUA, Canadá, Rumania, Venezuela, Argentina, Sudán, Somalia, Senegal, India y México. Predomina en regiones con precipitación pluvial alta (1 000 a 2 000 mm<sup>3</sup>), y no se encuentra en zonas áridas.

Entre los órganos y sistemas que pueden quedar afectados están la piel, los pulmones, las meninges, el encéfalo, el sistema musculoesquelético, el endocardio y los ojos; en forma parasitaria el agente causal no forma granos y sólo se encuentra en forma de filamentos.

El cuadro clínico depende de la localización y la vía de entrada. La modalidad pulmonar se inicia por inhalación; se manifiesta como una bronquitis alérgica por colonización broncopulmonar, como bola fúngica en cavernas tuberculo-

sas, o como una forma invasiva neumónica. Es posible que haya sinusitis y (por diseminación hematogena) meningitis o abscesos cerebrales; artritis y osteomielitis (*P. prolificans*, antes *S. inflatum*); endocarditis consecutiva a implantes valvulares; abscesos cutáneos o nódulos esporotricoides, queratitis (cap. 10); endoftalmítis, y otomicosis. En formas diseminadas la mortalidad es de 70%.

En el examen directo se observan filamentos hialinos o granos (figura 12-26). El cultivo se realiza en los medios habituales sin cicloheximida, y a temperatura ambiente, pero la óptima es de 30 a 37 °C. La producción de cleistotecios se estimula en agar-papa (patata) o harina de avena. La colonia crece con rapidez en el transcurso de cinco a siete días, y muestra abundante micelio aéreo y aspecto veloso; en ocasiones es radiada y muestra formación de coremios; al principio es de color blanquecino, y luego ligeramente café (marrón); el reverso de la colonia es de color gris o negro.

En el estudio microscópico se observan hifas hialinas de 1 a 3 micrómetros de diámetro, y anelosporas de 4 por 6 o 9 por 10 micrómetros, ovaladas o en forma de limón, que se producen de modo aislado o forman grupos a los lados de los conidióforos; estos últimos se agrupan en sinemas o coremios. Los cleistotecios son globosos, miden 140 a 300 micrómetros de diámetro, y contienen ascas con ocho ascosporas que miden 4 a 6 micrómetros de diámetro (figuras 12-24 y 12-26). El hongo asimila glucosa, urea, nitrato de potasio y amonio, no así lactosa ni maltosa. Si se inocula en ratones produce torticolis.

En el estudio histopatológico se encuentran hifas ramificadas y conidios en forma de limón; son muy características hifas paralelas y puentes que dan lugar a figuras en H, conidiación intravascular y conidios de color púrpura o café (marrón) en los tejidos. Si está disponible, es conveniente la hibridación *in situ*.

El diagnóstico diferencial comprende micetomas actinomicéticos (figuras 12-2 a 12-19 y 12-12 a 12-14), aspergilosis (figura 23-1) y zigomicosis rinocerebral (figura 22-3).

El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica, anfotericina B, miconazol por vía intravenosa o ketoconazol, itraconazol o posaconazol por vía oral. El mejor fármaco es el voriconazol.

### Infección por *Penicillium marneffe* (Link, Gray, 1821) (peniciliosis)

Hay alrededor de 200 especies de este género; la única patógena es *Penicillium marneffe*.

El primer caso se reportó en 1911 en un paciente con infección vesical; el agente causal se identificó como *Penicillium glaucum*. En 1956, R. J. Capón y colaboradores la describieron en una rata china en cautiverio en el instituto Pasteur de Indonesia en Dalat (Vietnam), y en 1959, Gabriel Segretain identificó el hongo. En 1988 se comunicó el primer caso en un paciente con SIDA.

Hasta 1995, se conocían 194 casos en sujetos sin alteraciones inmunitarias, y 148 en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En el hospital universitario de Chiang Mai en Tailandia, entre 1991 y 1994

se estudiaron 550 enfermos. Se ha informado un caso de un médico congolés con infección por VIH que adquirió la enfermedad durante un curso de entrenamiento en el Instituto Pasteur; como no trabajó directamente con el hongo, se presume por esto la alta contagiosidad del mismo.

Sólo *P. marneffe* es patógeno para animales y humanos; es la única especie de este género identificada como dimórfica. Produce una micosis oportunista del sistema reticuloendotelial en pacientes que viven en Asia o que viajan a esta última, y es más frecuente en Tailandia, noroeste de India, sureste de China, Hong Kong, Vietnam, Taiwán e Indonesia; en áreas no endémicas se ha informado en Holanda, Australia, Francia e Italia.

La micosis es ocasionada por *Penicillium marneffe* (Segretain, Capponi, Sureau, 1959), que desde el punto de vista filogenético se relaciona con especies del género *Biverticillium* y las especies sexuadas *Talaromyces* (LoBuglio, Taylor, 1995). Originalmente se describió una enfermedad en la rata del bambú (*Rhizomys sinensis*) en el sudeste asiático, después en pacientes inmunocompetentes, pero no hay evidencia de que se transmita de animales a seres humanos; es más frecuente en inmunodeficientes en tratamiento con corticosteroides, con linfoma, con tuberculosis y, en fecha más reciente, se ha observado en la modalidad epidémica en sujetos con sida.

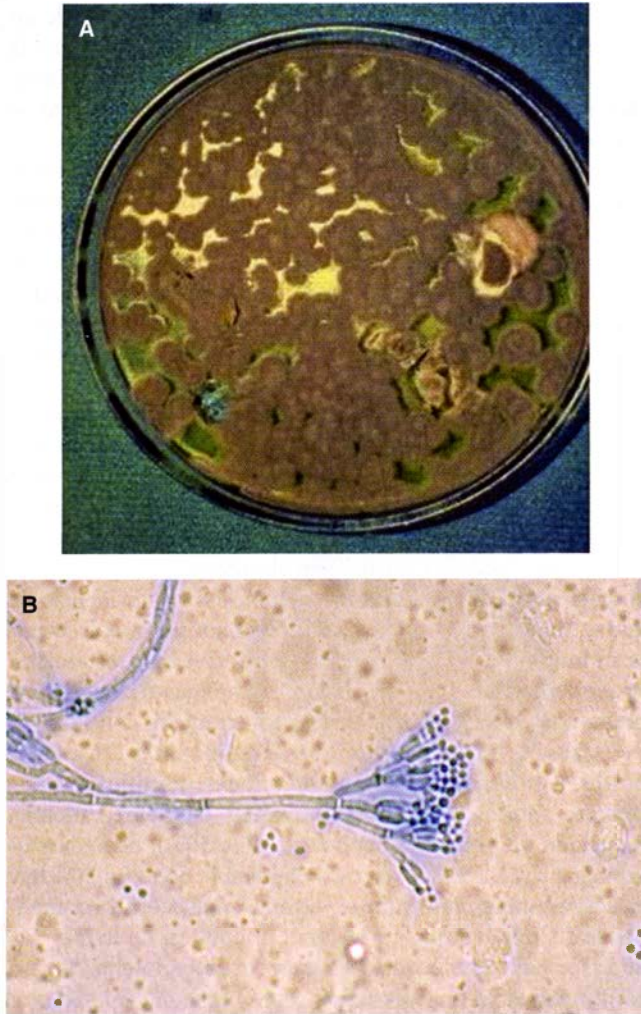
Causa lesiones granulomatosas pulmonares (71 a 86%) únicas o miliares, así como infecciones diseminadas casi siempre mortales que se acompañan de fiebre, anemia, reducción de peso, linfadenopatía (46 a 56%), hepatoesplenomegalia (43 a 50%), afección de médula ósea. En 50% hay afección cutánea con pápulas, lesiones moluscoideas acompañadas de linfadenopatía o lesiones nodulares. En la mayoría de casos hay afección del sistema reticuloendotelial; llega a confundirse con histoplasmosis.

*Penicillium marneffe* en los cultivos en medios habituales es un hongo de crecimiento rápido y aspecto granuloso o pulverulento; al principio es blanquecino y después verde-amarillento o verde oscuro (figuras 31-4 y 31-5), en ocasiones azulado con bordes blanquecinos; el reverso es de color café (marrón) o rojo. A temperatura ambiente, en agar glucosa-peptona o infusión de cerebro-corazón, es un moho blanquecino que emite un pigmento rojo grosella que se difunde al medio de cultivo desde los primeros días de desarrollo. A 37 °C en agar sangre o medios sintéticos muestra fase dimorfa levaduriforme.

En el estudio microscópico se observan fiálides aisladas o en conidióforos ramificados o no, con ramificaciones secundarias (métulas) en las que se disponen las fiálides con cadenas de conidios redondeados, lisos o rugosos; toda la estructura tiene aspecto de brocha o "penicillus" (figura 31-6).

La reproducción es clásica del género *Penicillium*; en el vértice del conidióforo se originan métulas con cuatro a cinco fiálides en verticilo en forma de botella (que dan aspecto de "mano de esqueleto"), con conidios elipsoidales o globosos en cadenas (figuras 31-4 a 31-6).

En la forma parasitaria obtenida por aspirado de médula ósea, el microorganismo es intracelular (en macrófagos) ovalado, de 2 a 4 micrómetros, y se reproduce por división



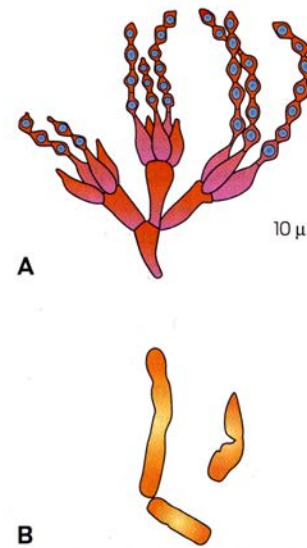
**Figura 31-4.** *Penicillium* sp. **A)** Cultivo. **B)** Aspecto microscópico, filídes ramificadas con aspecto de “brocha” o “pincel”.

directa (fisión binaria), no por gemación; se tiñe con hematoxilina y eosina, PAS, y tinciones de Wright y de Giemsa.

Se ha empleado la inoculación experimental en hámsteres (cricetos) dorados.

Las radiografías de tórax revelan infiltrados reticulonodulares y difusos y, rara vez, lesiones cavitarias.

Muestra reacción cruzada con *Aspergillus*; se practica estudio de exoantígenos por inmunodifusión, anticuerpos fluorescentes y anticuerpos monoclonales EB-A1; por inmunoelectrotransferencia (*immunoblot*), se ha sugerido el potencial de aplicación de dos proteínas (54 y 40 kDa) inmunorreactivas y relativamente específicas para la infección. Para su identificación se desarrollan técnicas de aglutinación de látex, enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*), y técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) y PCR anidada (*nested PCR*). El tratamiento se establece con anfotericina B durante dos semanas por vía intravenosa, seguida por itraconazol, 400 mg por vía oral durante 10 semanas; este último medica-



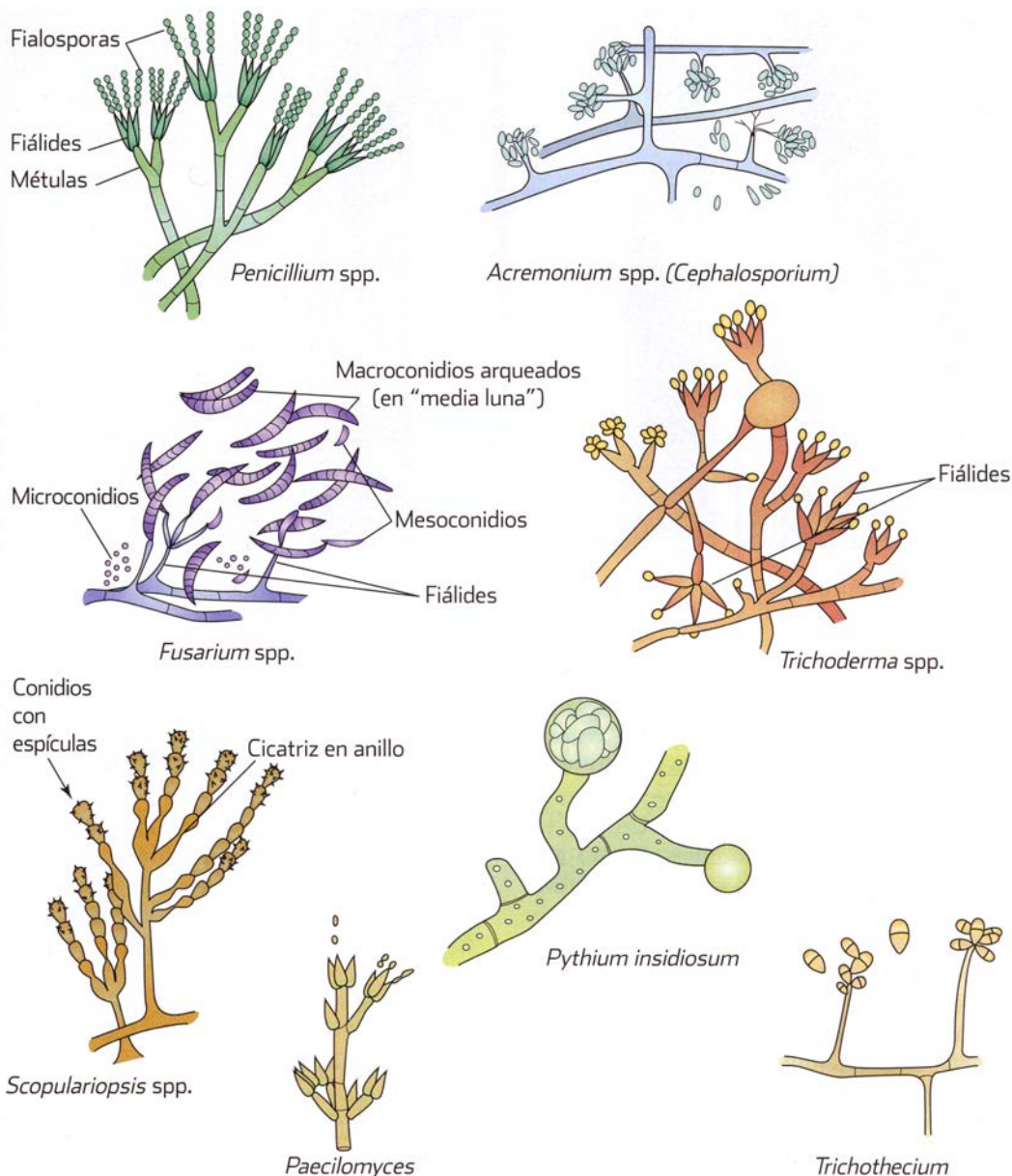
**Figura 31-5.** Colonia de *P. marneffei* en medio de Sabouraud. En esquema: **A)** estructura microscópica del cultivo; **B)** formas parasitarias.

mento se ha usado también en la profilaxis secundaria en dosis de 200 mg/día. Se ha observado *in vitro* que la micafungina es sinergista con itraconazol y anfotericina B.

### Infecciones por *Fusarium* (fusariosis)

Las micosis ocasionadas por el género *Fusarium*, que antes se llamaban impropriamente fusariosis o fusariomicosis, tienen una distribución cosmopolita (figuras 31-7 y 31-8). Este género se ha aislado frecuentemente en regiones templadas y en muestras de granos almacenados, donde algunas especies son capaces de producir fusariotoxinas y metabolitos secundarios en forma natural; en estudios experimentales es capaz de aumentar la producción de dichas toxinas en medios o alimentos enriquecidos con sal o azúcares. La *Food and Drug Administration* (FDA) en EUA llamó la atención sobre una epidemia de infecciones oculares que se inició en Singapur y se relacionaba con el uso de lentes de contacto y una solución





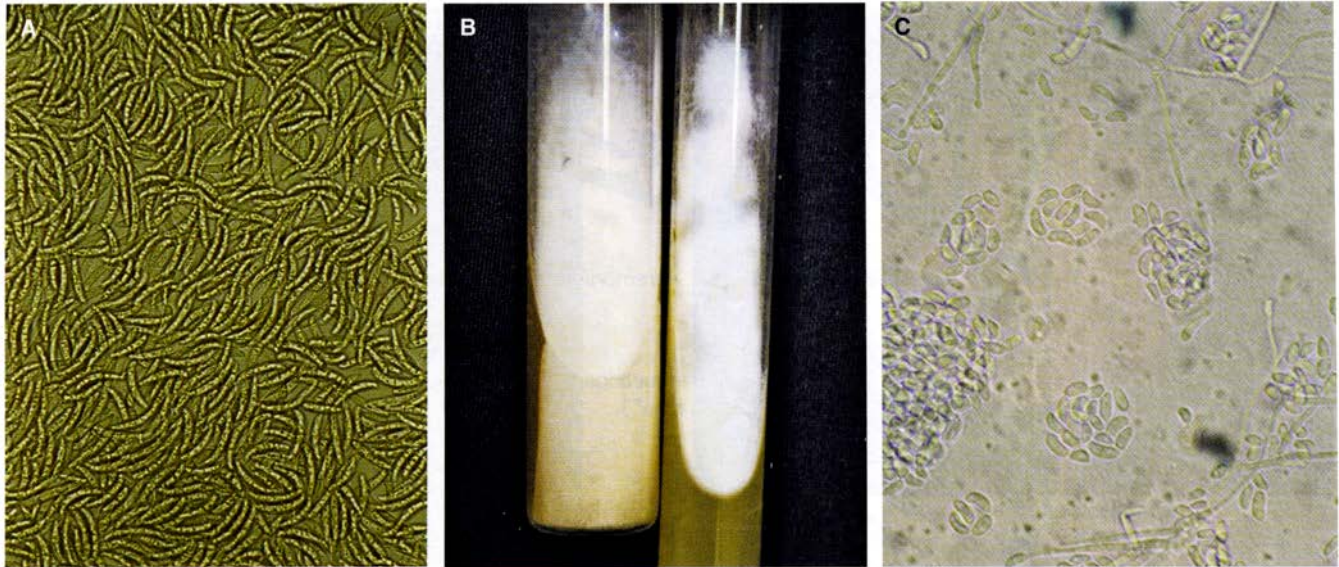
**Figura 31-6.** Modos de reproducción de algunos hongos hialinos oportunistas.

para limpiarlos (ReNu, Baush & Lomb) que fue retirada del mercado voluntariamente en Estados Unidos por el mismo laboratorio. En Francia se ha aislado del ambiente de las piscinas, por lo que se cree que es la fuente para onicomicosis, en especial en inmunocomprometidos.

Puede originar infecciones localizadas o sistémicas, como onicomicosis (blanca superficial), perionixis, queratitis (cap. 10), lesión cutánea localizada, endoftalmítis, otitis, sinusitis, pansinusitis necrosante, artritis, osteomielitis, colonización de quemaduras, micetoma, endocarditis, abscesos cerebrales, o enfermedad sistémica que suscita lesiones cutáneas (80%) nodulares, de tipo vasculitis fúngica, pústulas, en diana, tipo ectima o escaras (figura 31-8), semejantes a paniculitis, acompañadas de dolor intenso.

Las presentaciones diseminadas que generan mortalidad muy alta (25 a 51%) ocurren sobre todo en pacientes con enfermedades hematológicas, como leucemia y en tratamiento con quimioterapéuticos y trasplante de médula; especialmente en pacientes con neutropenia menor a 100 células/mm<sup>3</sup>. Estos casos se deben a *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. verticilloides* (*F. moniliforme*).

*Fusarium* es un hifomiceto clasificado en los ascomicetos, pero la identificación es difícil y se basa en la reproducción anamorfa; se utiliza medio de Sabouraud, agar-papa (patata) con dextrosa o sacarosa, y agar jugo de tomate con verduras. Hay sistemas de nomenclatura taxonómica que han permitido identificar 33 especies. El hongo crece en 5 a 7 días y produce colonias de crecimiento rápido, vellosas o algodo-



**Figura 31-7.** A) Examen directo de córnea con presencia de conidios; B) cultivo de *Fusarium*; C) estudio microscópico.

nosas; emite pigmento de color lila o rosado, que puede variar de una especie a otra o con las resiembras. Las células conidiógenas están aisladas o agrupadas en esporodoquios (figura 3-26), la producción de conidios es estimulada por la luz, y éstos se generan en fialides sin collarite que pueden tener un poro o más (monofialides y polifialides) y se clasifican en: microconidios, mesoconidios y macroconidios (figura 3-22).

Los microconidios son elipsoidales, ovoides o globosos, son unicelulares o tienen un tabique, y los mesoconidios y macroconidios tienen forma de medialuna con algunos tabiques transversales (cap. 10) (figuras 10-3, 3-22, 3-26, 31-7); la parte distal es más o menos redondeada y la proximal tiene una cicatriz plana (célula pie).

*Fusarium solani* es de crecimiento regular, de color grisáceo; produce un pigmento de azulado a marrón, microconidios abundantes cilíndricos u ovoides, macroconidios con dos a tres tabiques, y clamidoconidios abundantes.

*Fusarium oxysporum* genera colonias de crecimiento rápido, de color rosado con matices púrpuras, tiene microconidios abundantes, macroconidios con 3 a 5 tabiques en conidióforos más o menos ramificados, y clamidoconidios globosos aislados o en cadena.

*Fusarium moniliforme* es de crecimiento rápido y da lugar a una colonia afelpada rápidamente pulverulenta, con reverso de color violeta o beige (beis); las monofialides dan lugar a conidios en cadena que se disocian fácilmente; hay macroconidios delgados, y ausencia de clamidoconidios.

*Fusarium proliferatum* da colonias algodonosas, blancuecinas, de crecimiento rápido, a veces con tinte púrpura, se observan esporodoquios y esclerotes, y hay microconidios ovoides en cadenas o racimos y macroconidios abundantes.

Son menos frecuentes *F. dimerum*, *F. nivale*, *F. subglutinans*, *F. chlamydosporum* y *F. pallidoroseum*.

Los medios de cultivo agar Nash & Snyder® con pentacronitrobenzeno y agar verde de malaquita favorecen el

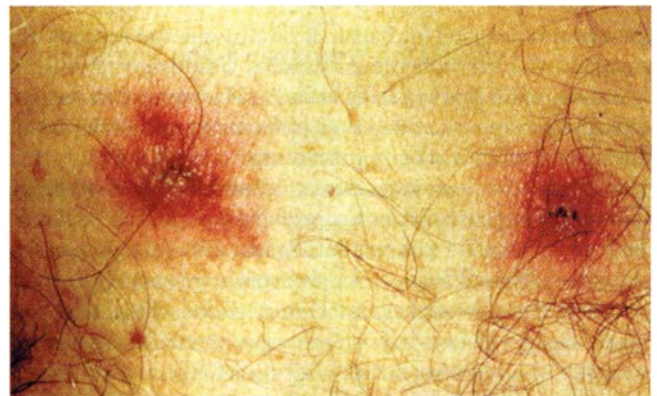
desarrollo selectivo de *Fusarium*, en especial a partir de alimentos infectados.

El pronóstico se relaciona fundamentalmente con la recuperación de neutrófilos; se utiliza anfotericina B (en particular la presentación liposomal), voriconazol y posaconazol; también se recomiendan el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de granulocitos-macrófagos; probablemente la mejor opción es combinar anfotericina B con un triazol (voriconazol o posaconazol). No han mostrado actividad el isavuconazol, ravuconazol y albiconazol.

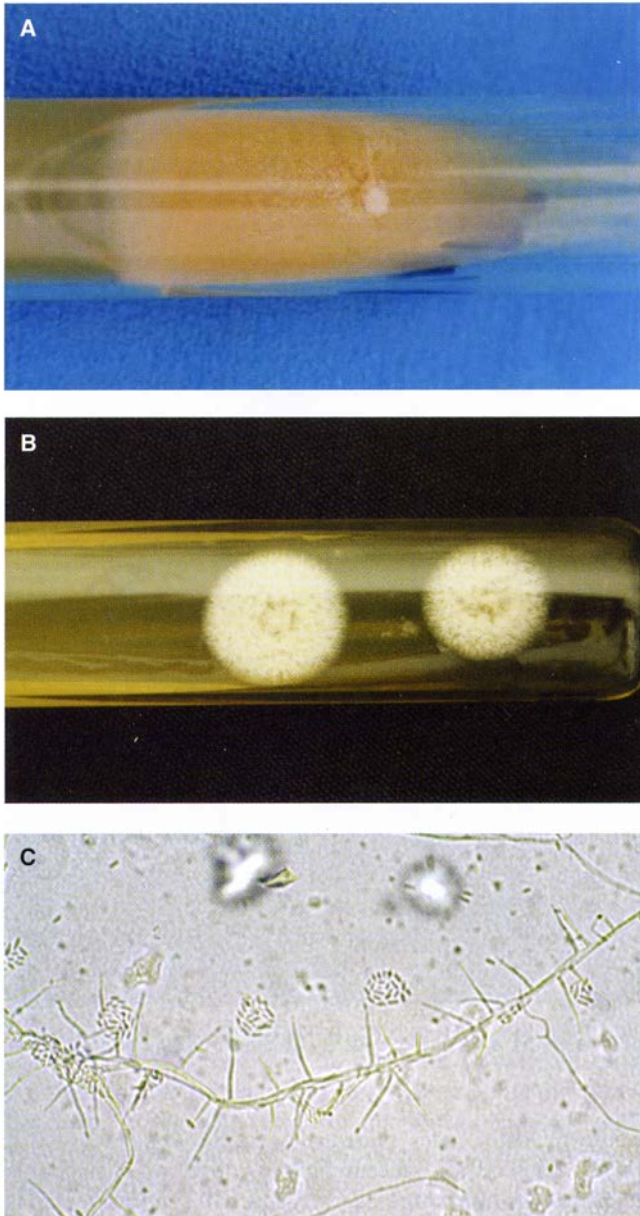
En modelos murinos con neutropenia inducida se ha observado buena respuesta al posaconazol, 50 mg/kg/día como tratamiento profiláctico para formas diseminadas.

#### *Acremonium* (*A. alabamensis* [Link, Fries])

Las micosis ocasionadas por *Acremonium* (antes *Cephalosporium*) también se llamaron cefalosporiosis. Las colonias



**Figura 31-8.** Fusariosis diseminada con lesiones cutáneas.



**Figura 31-9.** *Acremonium* (*Cephalosporium*) sp. **A)** Colonias color salmón. **B)** Color blanco. **C)** Conidióforos en forma de "cabeza".

son de color blanco-grisáceo a rosado o café (marrón), de crecimiento rápido, de texturas pegajosas y a veces plegadas. En el estudio al microscopio se encuentran conidióforos alargados, y en la punta, grupos de conidios pequeños. Estos conidios son unicelulares y se agrupan de tal manera que recuerdan una cabeza (figuras 31-6 y 31-9).

Puede causar micetoma (cap. 12), onicomicosis, queratitis (cap. 10), piedras, meningitis, artritis, endocarditis y osteomielitis.

#### Infecciones por *Phaeoacremonium* spp

El género *Phaeoacremonium* fue propuesto por P. Crous, W. Gams y cols., basados en especies de *Phialophora parasitica*.

Hasta el momento comprende 13 especies; las más patógenas son: *P. parasiticum*, *P. aleophilum*, *P. inflatipes*, y *P. rubrigenum*. Morfológicamente, es un intermedio entre *Acremonium* y *Phialophora*. Se distingue de *Acremonium* por las hifas vegetativas feoides y "verrugosas", y de *Phialophora* por sus células conidógenas angostas con collaretes muy poco evidentes. La característica más representativa de *P. parasiticum* es la ausencia de constricción en la base de sus fiálides, además de que presentan forma de "espina", aunque otras especies tienen fiálides anchas. La secuenciación del gen que codifica para  $\beta$ -tubulina logra establecer la diferenciación.

*Phaeoacremonium parasiticum* es un causa rara de eumicetoma, infecciones subcutáneas, osteomielitis, quistes, artritis, endoftalmítis, fungemia y endocarditis. El primero se puede tratar con intervención quirúrgica combinada con itraconazol, ravuconazol y voriconazol.

#### *Beauveria bassiana* (Vuillemin)

Tiene interés histórico, pues en 1835 Agostino Bassi demostró que era el hongo causal de la muscardina del gusano de seda (figura 1-1). El hongo genera colonias pulverulentas de color blanquecino y en el estudio microscópico se encuentran conidios pequeños con distribución simpodial que semejan *Sporothrix*.

En seres humanos se ha aislado en linfadenitis, enfermedad broncopulmonar y queratitis.

#### *Paecilomyces* (Bainier)

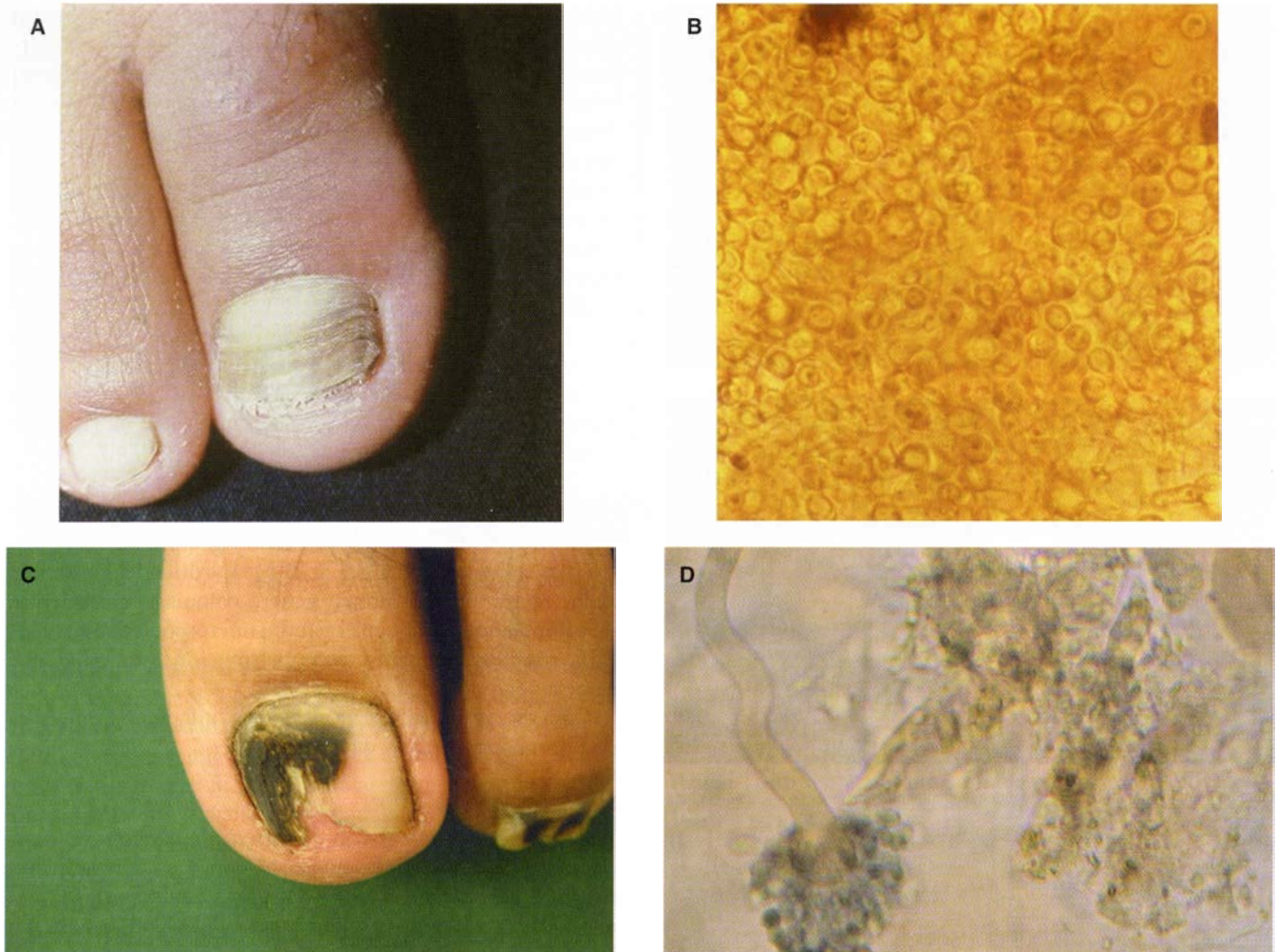
Las especies conocidas son *P. variotii*, *P. lilacinus*, *P. marquandii*, *P. viridis* y *P. javanicus*. El hongo es muy similar a *Penicillium*, produce colonias de color dorado verdoso, y en el estudio microscópico se observan fiálides con disposición en verticilo que terminan en un tubo delgado y alargado, y esporas en forma de limón unidas en cadenas largas; en ocasiones es posible observar clamidosporas (figura 31-6).

Puede originar queratitis, granuloma periorbitario, endocarditis, endoftalmítis, enfermedad broncopulmonar, nefritis, peritonitis, sinusitis, infección del SNC, osteomielitis y celulitis, e incluso onicomicosis con onicólisis y melanoniquia.

#### *Scopulariopsis* (Bainier)

*S. brevicaulis*, *S. brumptii*, *S. acremonium*, *S. fusca* y *S. koningii* se aíslan del suelo; el primero se ha relacionado con enfermedad pulmonar (fungoma), lesiones cutáneas granulomatosas, abscesos, infecciones peritoneales, y sobre todo con onicomicosis en los primeros orfejos en ancianos, pero se ha encontrado en personas más jóvenes. Las uñas se desmoronan y son de color café (marrón) amarillento, semejante a onicomicosis por dermatofitos (figura 31-10). En pacientes con alteraciones inmunitarias, como receptores de trasplante de médula ósea, puede dar enfermedad diseminada; pero el espectro de manifestaciones incluye: cuadros similares a tiña, infección plantar, queratitis, endocarditis asociada a valvuloplastia, bola fúngica pulmonar, endoftalmítis postraumática, otomicosis, e infecciones subcutáneas después de trasplante de hígado.

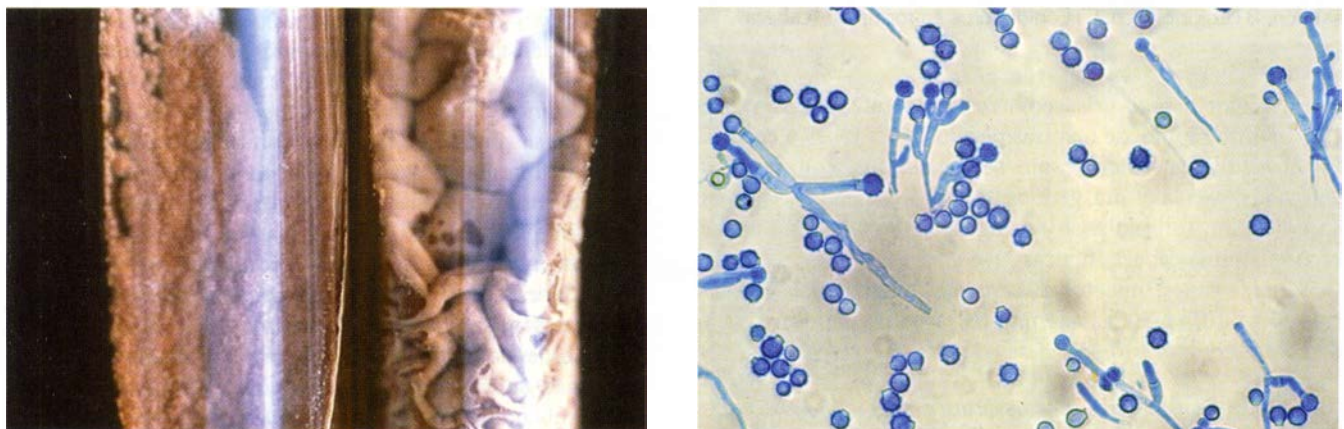
En el examen directo se encuentran conidios de pared gruesa o hifas profusamente ramificadas. Las colonias se



**Figura 31-10.** A) Onicomicosis por *Scopulariopsis brevicaulis*. B) Grandes esporas al examen directo. C) Onicomicosis por *A. niger*. D) Examen directo con cabezas aspergílicas.

obtienen en medios sin cicloheximida (Actidione), son de crecimiento rápido, vellosas o pulverulentas, inicialmente blanquecinas y luego grisáceas o color marfil, y posterior-

mente de color café (marrón) o canela (figuras 31-10 a 31-12). En el estudio microscópico se observan anelosporas de paredes gruesas, rugosas, con aspecto de ruedas dentadas



**Figura 31-11.** *Scopulariopsis brevicaulis*. A) Colonias. B) Anelosporas.



**Figura 31-12.** *Scopulariopsis brevicaulis*, aspecto de la colonia.

(figuras 3-35 y 3-36), que se agrupan en cadenas basipétalas y en conidióforos a veces ramificados. Puede llegar a confundirse con colonias de *M. gypseum*.

*S. brevicaulis* es una de las primeras causas de onicomicosis por mohos no dermatofitos, pero siempre deben tenerse en cuenta a *Fusarium* spp, *Aspergillus* (figura 31-10 C y D) y los hongos negros como *Scytalidium* sp.

El tratamiento depende del sitio afectado; *in vitro* es sensible a anfotericina B, derivados triazólicos y terbinafina.

#### *Onychocola canadensis* (Singler, Congly)

*O. canadensis* fue descrita en Canadá en 1990 por L. Singler y H. Congly. El estado teleomorfo es la especie nov. *Arachnomyces nodosetosus* (Sigler, Abbott y Woodgyer).

Se han informado en Canadá, Reino Unido, Francia, EUA, Australia, Nueva Zelanda, España y Nigeria. Predomina en ancianos. En el examen directo se observan hifas tabicadas hialinas, ramificadas, de diferente espesor; en casos crónicos hay hifas de pared gruesa y ligeramente pigmentadas. Es un hifomiceto de crecimiento lento con escasa esporulación y que da arthroconidios; se puede confundir con *T. rubrum* sin esporulación (figura 31-13).



**Figura 31-13.** Cultivo de *O. canadensis*.

#### Infecciones por *Pythium insidiosum* (De Cock, Mendoza, Padhye, Ajello, Kauman, 1987)

*Pythium insidiosum* es un microorganismo clasificado en el reino Stramenopila, filo (*phylum*) Oomycota, clase Oomycetes (Pernospromycetes), orden Phytiales y familia Pythiaceae, de distribución mundial, que vive en el suelo y en el agua. De acuerdo con estudios de secuencias de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA), es un microorganismo que proviene de la misma línea filogenética de microbios protistas muy relacionados con algas y plantas y, a diferencia de los hongos, su pared está compuesta de celulosa (con pocas cantidades de mananos y quitina). Causa enfermedad en animales, pero en 1987 se informó en Tailandia la primera infección en seres humanos; se conoce como pitiosis *insidiosus* y también se le ha denominado hifomicosis *destruens*, ficomicosis equina y cáncer de los pantanos. Al igual que los zigomicetos, presenta angiotropismo. Se ha descrito en climas templados, tropicales y subtropicales con mucha humedad, como en Tailandia, Malasia, Haití, Nueva Zelanda y Australia; en EUA en Texas y Florida; en Centroamérica se ha descrito ampliamente en Costa Rica; en México ya se demostró su existencia en caballos.

En animales produce lesiones granulomatosas que pueden alterar el tejido celular subcutáneo y ulcerarse, afectan la cabeza y la parte baja de las piernas.

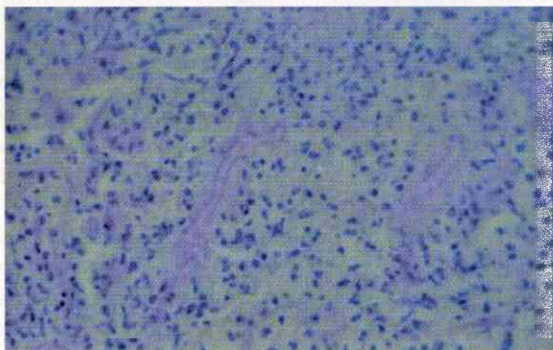
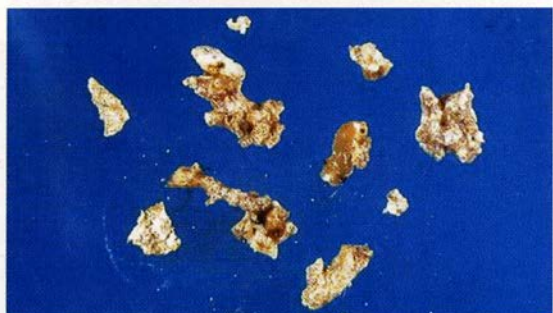
Una vez que penetra se enquista y forma tubos germinativos, a partir de los cuales desarrolla hifas y posteriormente invade vasos y tejidos.

En seres humanos la enfermedad se clasifica en tres formas: ocular, cutánea y arterial. La primera se manifiesta como queratitis que puede llegar incluso a la perforación corneal. Las cutáneas o subcutáneas se manifiestan como celulitis periorbitaria, mientras que la forma arterial se ha asociado frecuentemente a talasemias en tailandeses, y se caracteriza por aumento de volumen y úlceras crónicas y dolorosas en las extremidades, con isquemia y necrosis secundaria a la invasión vascular. Puede complicarse con trombosis de las arterias y venas de gran calibre, formación de aneurismas y hemorragias profusas mortales (mortalidad de 41%). En ocasiones hay pleuropneumonía.

Crece rápidamente en medio de Sabouraud; es una colonia de color blanco-amarillento con micelio sumergido e hifas gruesas de 4 a 10 micrómetros con tabiques irregulares, y desarrolla zoosporangios y zoosporas con doble flagelo en agua y agar-agua (con o sin pasto adicionado) a 37 °C.

En la biopsia se encuentran arteritis necrosante, granulomas, y presencia de hifas gruesas, irregulares, de 3 a 20 micrómetros de diámetro, con escasos septos (figura 31-14). Se visualizan mejor en las paredes arteriales utilizando tinciones de PAS y Giemsa.

Hay pruebas de inmunoelectrotransferencia (*immunoblot*) para su identificación (40 a 35 kDa), y de inmunodifusión.



**Figura 31-14.** Pitiosis equina, ulceración, clavas de espundia (masas de necrosis y filamentos) y biopsia.

sión o búsqueda de anticuerpos por inmunofluorescencia. Por biología molecular se dispone de pruebas de secuenciación de la subunidad ribosomal de rDNA 18S.

El tratamiento de la queratitis incluye queratoplastia combinada con anfotericina, natamicina, miconazol o ketoconazol tópicos, o con anfotericina, itraconazol o ketoconazol por vía sistémica; por lo general se llega a la enucleación. En las formas cutánea y subcutánea el tratamiento es quirúrgico, combinado con itraconazol; ante invasión arterial se recurre a desbridamiento, aneurismectomía y amputaciones, combinadas con anfotericina más itraconazol. Se han utilizado vacunas para pitiosis equina.

## Feohifomicosis

En 1907, Charles Lucien De Beurmann y Henri Gougerot la describieron como una variedad de esporotricosis. En 1967, François Mariat, Gabriel Segretain, Pierre Destombes y Derasse revisaron sus variantes clínicas y acuñaron el nombre de “faeoesporotricosis”. En 1974, Libero Ajello propuso el término “feohifomicosis”, y en 1978, Nardo Zaias el de “cromohifomicosis”, cuyo prefijo “cromo” significa lo mismo que “feo” del anterior, es decir, pigmentado. Originalmente Matruchot llamó al hongo *Sporotrichum gougerotii*, y después fue trasladado al género *Exophiala* como *E. gougerotii*. En 1983, Michael McGinnis y Libero Ajello lo consideraron sinónimo de *E. jeanselmei*.

El género *Wangiella* fue establecido por McGinnis en 1977 para colocar a *Hormiscium dermatitidis*, descrito por K. Kano en 1934, pero De Hoog disintió con esta clasificación y colocó el hongo en el género *Exophiala*, por lo que esta denominación permanece controvertida.

En 1911, Band, en Florencia, describió con el nombre de oidiomicosis cerebral un padecimiento con nódulos cerebrales múltiples y pigmentados comparables con un sarcoma melanótico. En 1912, P. A. Saccardo denominó al hongo aislado *Torula bantiana*. En 1952, Chapman H. Binford, C. H. Thompson, R. K. Gorham y Chester Wilson Emmons informaron el primer caso en Estados Unidos, e identificaron a *C. trichoides* como una nueva especie. En ese mismo año, A. B. King y T. S. Collette comunicaron un segundo caso con características histopatológicas y micológicas similares. En 1957, R. Fukushiro publicó un caso con cromoblastomicosis y metástasis cerebrales mortales, debido a *F. pedrosoi*. En 1960, Dante Borelli consideró que *Torula bantiana* era similar a *C. trichoides*; quienes no aceptaron esta interpretación continuaron llamando a la descripción original “micosis de Band”.

## Definición

Las feohifomicosis (*phaeohyphomycosis*) comprenden un grupo heterogéneo de micosis de seres humanos, plantas y animales inferiores, causadas por hongos negros o feoides.

En estas infecciones se desarrollan filamentos pigmentados en los tejidos, y se clasifican en superficiales y profundas (subcutáneas, diseminadas, viscerales o sistémicas). Los hongos poseen melanina en sus células, por lo que durante mucho tiempo se llamaron hongos negros o dematiáceos; sin embargo, dado que este término es incorrecto desde el punto de vista epistemológico, es decir, desde el punto de vista de la doctrina de los fundamentos y métodos del conocimiento científico, se ha sustituido por el de feoid (*Phaeoid*, *phaios* en griego).

## Datos epidemiológicos

Son cosmopolitas; hasta 1981 se habían registrado 32 especies y 18 géneros (Ajello), y para 1994, T. Matsumoto y Libero Ajello habían recopilado en la literatura médica 109 especies y 60 géneros. Afecta a personas de cualquier grupo étnico, edad o sexo, y predomina en varones adultos. Predisponen las endocrinopatías o la inmunodepresión en 50%, como diabetes, cáncer, trasplantes o sida, pero es posible que

no se encuentren factores predisponentes, como en el quiste micótico que depende de inoculación traumática.

### Etiopatogenia

Los agentes causales son hongos dematiáceos (fuliginosos) muy difundidos, oportunistas; entre los cuales los principales son: *Wangiella dermatitidis*, *Exophiala jeanselmei*, *E. spinifera*, *Phialophora parasitica*, *P. richardsiae*, *Alternaria alternata* y *Bipolaris* (cuadro 31-1); casi nunca depende de *F. pedrosoi* y *P. verrucosa* que causan cromoblastomicosis. Hay controversias respecto a la inclusión del hongo hialino *Scedosporium* spp. que produce pigmento cuando causa fungoma, y el feoide *Bipolaris spicifera* que no siempre produce pigmento en los tejidos.

• Cuadro 31-1. Agentes causales de feohifomicosis

<b>Acrophialophora</b>	<b>Dichotomophoropsis</b>	<b>Phialemonium</b>
<i>A. fusispora</i>	<i>D. nymphaeorum</i>	<i>P. obovatum</i>
<b>Alternaria</b>	<b>Dissitimurus</b>	<b>Phialophora</b>
<i>A. tenuissima</i>	<i>D. exedrus</i>	<i>P. verrucosa</i>
<i>A. stemphyloides</i>	<b>Dreschlera</b>	<i>P. richardsiae</i>
<i>A. infectoria</i>	<i>D. biseptata</i>	<i>P. repens</i>
<i>A. dianthicola</i>	<b>Emerciella</b>	<i>P. parasitica</i>
<i>A. chlamydosporum</i>	<i>E. quadrilineata</i>	<i>P. bubakii</i>
<i>A. chartarum</i>	<b>Exophiala</b>	<b>Phoma</b>
<i>A. alternata</i>	<i>E. spinifera</i>	<i>P. oculo-hominis</i>
<b>Anthopsis</b>	<i>E. salmonis</i>	<i>P. minutella</i>
<i>A. deltoidea</i>	<i>E. pisciphila</i>	<i>P. hibernica</i>
<b>Arnium</b>	<i>E. monilae</i>	<i>P. herbarium</i>
<i>A. leporinum</i>	<i>E. jeanselmei</i>	<i>P. eupyrena</i>
<b>Arthrimum</b>	<b>Exserohilum</b>	<i>P. cruris-hominis</i>
<i>A. phaeospermum</i>	<i>E. rostratum</i>	<i>P. cava</i>
<b>Aureobasidium</b>	<i>E. mcginnisii</i>	<b>Phyllosticta</b>
<i>A. pullulans</i>	<i>E. longirostratum</i>	<i>P. citricarpa</i>
<b>Bipolaris</b>	<b>Fonsecaea</b>	<b>Phyllostictina</b>
<i>B. spicifera</i>	<i>F. monophora</i>	<i>P. species</i>
<i>B. hawaiiensis</i>	<i>F. pedrosoi</i>	<b>Pleurophoma</b>
<i>B. australiensis</i>	<b>Hormonema</b>	<i>P. pleurospora</i>
<i>Botryomyces</i>	<i>H. dematioides</i>	<b>Pseudomicrodochium</b>
<i>B. caespitosus</i>	<b>Lasiodiplodia</b>	<i>P. suttonii</i>
<i>Chaetomium</i>	<i>L. theobromae</i>	<b>Pyrenochaeta</b>
<i>C. strumarium</i>	<b>Lecytophora</b>	<i>P. unguis-hominis</i>
<i>C. purpurchrum</i>	<i>L. mutabilis</i>	<b>Ramichloridium</b>
<i>C. globosum</i>	<i>L. hoffmannii</i>	<i>R. mackenziei</i>
<i>C. funiculum</i>	<b>Microascus</b>	<b>Rhinocladiella</b>
<i>C. atrobrunneum</i>	<i>M. cirrosus</i>	<i>R. schulzeri</i>
<b>Chaetophora</b>	<i>M. cinereus</i>	<b>Sarcinomyces</b>

<i>C. dermo-ungulus</i>	<b>Moniliella</b>	<i>S. phaeomuriformis</i>
<b>Cladorrhinum</b>	<i>M. suaveolens</i>	<b>Sarcinosporon</b>
<i>C. bulbillosum</i>	<b>Myceliophthora</b>	<i>S. inkin</i>
<b>Cladosporium</b>	<i>M. thermophila</i>	<b>Scedosporium</b>
<i>C. sphaerospermum</i>	<b>Mycocentrospora</b>	<i>S. prolificans</i>
<i>C. oxysporum</i>	<i>M. acerina</i>	<b>Taeniolella</b>
<i>C. elatum</i>	<b>Nattrassia</b>	<i>T. stillbospora</i>
<i>C. devriesii</i>	<i>N. mangiferae</i>	<i>T. boppii</i>
<i>C. cladosporioides</i>	<b>Nigrospora</b>	<b>Tetraploa</b>
<i>C. carrionii</i>	<i>N. sphaerica</i>	<i>T. aristata</i>
<b>Colletotrichum</b>	<i>Ochroconis</i>	<b>Thermomyces</b>
<i>C. coccoides</i>	<i>O. tshawytschae</i>	<i>T. lanuginosa</i>
<i>C. gloeosporioides</i>	<i>O. gallopava</i>	<b>Trichomarix</b>
<i>C. dematium</i>	<b>Oidiodendron</b>	<i>T. invadens</i>
<b>Coniothyrium</b>	<i>O. cerealis</i>	<b>Ulocladium</b>
<i>C. fuckelii</i>	<b>Onychocola</b>	<i>U. chartarum</i>
<b>Curvularia</b>	<i>O. canadensis</i>	<b>Veronaea</b>
<i>C. verruculosa</i>	<b>Peyronellaea</b>	<i>V. botryosa</i>
<i>C. senegalensis</i>	<i>P. glomerata</i>	<b>Wangiella</b>
<i>C. pallescens</i>	<b>Phaeoannellomyces</b>	<i>W. dermatitidis</i>
<i>C. lunata</i>	<i>P. werneckii</i>	<b>Xylohypha</b>
<i>C. geniculata</i>	<i>P. elegans</i>	<i>X. emmonsii</i>
<i>C. clavata</i>	<b>Phaeosclera</b>	<i>X. bantiana</i>
<i>C. brachyspora</i>	<i>P. dematioides</i>	
<b>Dichotomophthora</b>	<b>Phaeotrichoconis</b>	
<i>D. portulacae</i>	<i>P. crotalariae</i>	
	<b>Phaeoacremonium</b>	
	<i>P. parasiticum</i>	

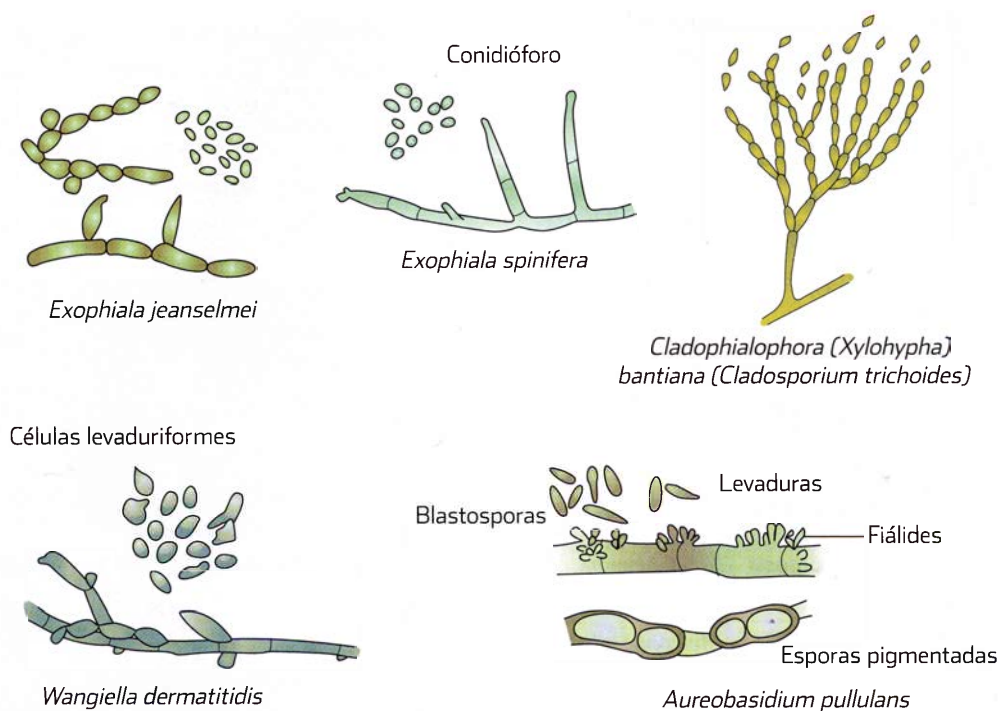
Modificado de: Matsumoto T, Ajello L et al. Developments in hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis. *J Med Vet Mycol* 1994;32(Suppl 1):329-349.

Por lo general se incluyen en los subfilos Ascomycota y Deuteromycota, así como Coelomycetes.

Para la clasificación taxonómica de estos hongos ahora se cuenta con estudios moleculares que han precisado las especies, a veces muy difíciles de clasificar con los métodos morfológicos tradicionales. Mediante estudios de ácido desoxirribonucleico (DNA) se ha determinado que *E. jeanselmei* (Langeron, McGinnis y Padhye, 1977) constituye un grupo heterogéneo en el aspecto genético. Del género *Exophiala* se conocen 10 especies, el cual también causa micetoma de granos negros, pero su valor como agente de cromoblastomicosis es controvertido.

*E. spinifera* (Nielsen y Conant, McGinnis, 1977) produce feohifomicosis en humanos y gatos, y se han registrado casos de cromoblastomicosis.

*W. dermatitidis* (McGinnis, 1977), se ha informado en casos cutáneos, neurológicos y sistémicos.



**Figura 31-15.** Formas de reproducción de agentes de feohifomicosis.

*Exophiala dermatitidis* (De Hoog) debe considerarse sinónimo de *W. dermatitidis* (McGinnis), pues el nombre distinto depende de la identificación en Europa o América.

*Cladophialophora (Xylohypha) bantiana* (Saccardo, De Hoog *et al.*, 1955) en su estado teleomorfo es *Torula bantiana*. Corresponde a los antiguos *Cladosporium bantianum* y *C. trichoides* o *Xylohypha bantiana*, aunque no todos los autores concuerdan con esta clasificación (figura 31-15).

*Alternaria alternata* (Fries, Keissler, 1912) genera infecciones corneales, cutáneas y viscerales.

*Aureobasidium pullulans* (De Bary, Arnaud, 1919) tiene patogenicidad limitada, produce queratomycosis e infección pulmonar.

*B. spicifera* (Balnier, Subramanian, 1971) tiene una relación cercana con *Dreschlera* (Ito) y *Exserohilium* (Leonard, Suggs). Su estado teleomorfo es *Cochliobolus spicifer*.

*Curvularia lunata* (Wakker, Boedijn, 1933) en su estado teleomorfo es *Cochliobolus lunatus*; crece en el suelo, en pasto y en cereales.

Otros hongos causales se mencionan en el cuadro 31-1. *Rhytidhysterion* sp., *Chaetomium fumicola* y *Catenulostroma chromoblastomycosum* se han asociado con lesiones tipo cromoblastomycosis en pacientes con alteraciones inmunitarias, sin presencia de células muriformes.

Este grupo de hongos son exógenos y viven en la naturaleza como saprofitos; algunos tienen distribución universal, y otros ciertas restricciones geográficas. La infección puede adquirirse por inhalación o por inoculación traumática, y ocurre en pacientes tanto con depresión inmunitaria como con inmunidad normal. La virulencia de estos hongos depende de la presencia de quitina sintasa, enzimas hidrolíticas y

melanina; esta última le protege contra radicales libres e hipoclorito, que son producidos por los fagocitos.

### Clasificación

Superficiales: infecciones por *Scytalidium* spp., queratomycosis y onicomycosis (melanoniquia fúngica).

Subcutáneas: quiste micótico.

Sistémicas/viscerales: feohifomicosis profundas.

Sin embargo, el término no debe usarse para enfermedades bien establecidas, como la tiña y piedra negras, cromoblastomycosis, esporotricosis y feoemictoma (granos negros), aun cuando los agentes causales tengan pigmento.

### Cuadro clínico

Las manifestaciones dermatológicas son variadas (figuras 31-16 a 31-17). La presentación clínica más frecuente y característica es el quiste micótico (nódulo o absceso), que se origina por implantación traumática de los hongos, y se manifiesta por un nódulo subcutáneo que se localiza en cualquier parte del cuerpo, mide alrededor de 2 cm de diámetro, y es encapsulado y asintomático. La enfermedad se diagnostica al observarlo en el acto quirúrgico o con el estudio histopatológico.

La afección de ganglios linfáticos y las modalidades diseminadas son poco frecuentes; con la diseminación hematogena puede haber afección del SNC. Las formas sistémicas se adquieren por inhalación, y pueden afectar cualquier órgano.

Existen formas respiratorias que se presentan como sinusitis, cuadros asmáticos, neumonía, nódulos parenquimatosos asintomáticos o lesiones endobronquiales los





**Figura 31-16.** Feohifomicosis. **A)** Subcutánea. **B)** En inmunosupresión. **C)** Examen directo con filamentos toruloides.

cuales pueden producir hemoptisis. Rara vez se observan lesiones en el SNC. Para confirmar el diagnóstico se debe evidenciar la infección por estudio histopatológico y aislar el hongo dematiáceo.

Se ha descrito enfermedad cutánea, neurológica y sistémica por *W. dermatitidis*, con mortalidad de 48%. Es probable que los pacientes con diagnóstico de cromoblastomicosis en realidad tengan feohifomicosis.

*Cladophialophora (Xylohypha) bantiana* genera cladosporiosis (feohifomicosis, cromomicosis, dematiomicosis) cerebral. Puede presentarse ante alteraciones inmunitarias o



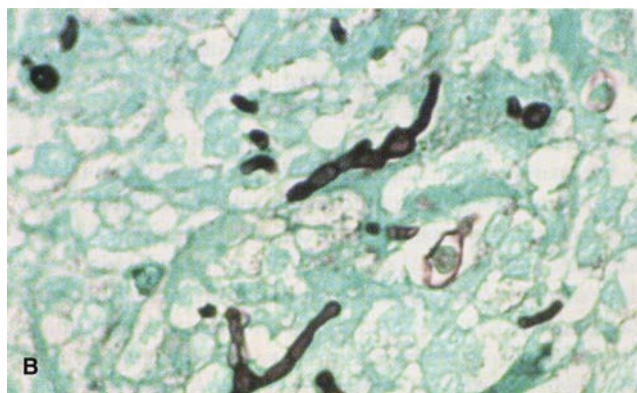
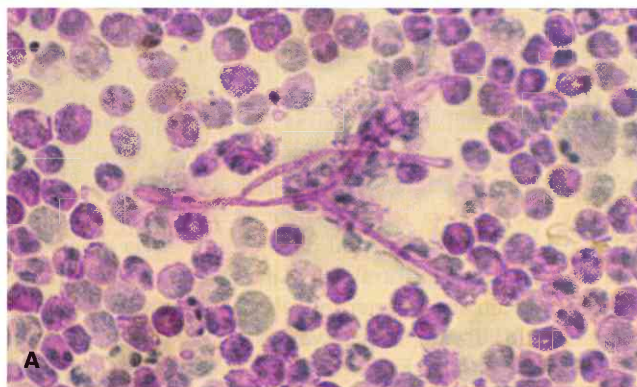
**Figura 31-17.** Feohifomicosis. **A)** Niño salvadoreño con lesiones verrugosas. **B)** Esporas pigmentadas en biopsia.

sin ellas. También afectan el SNC *W. dermatitidis*, *Curvularia* spp, *Bipolaris* spp y *Alternaria* spp, entre otros.

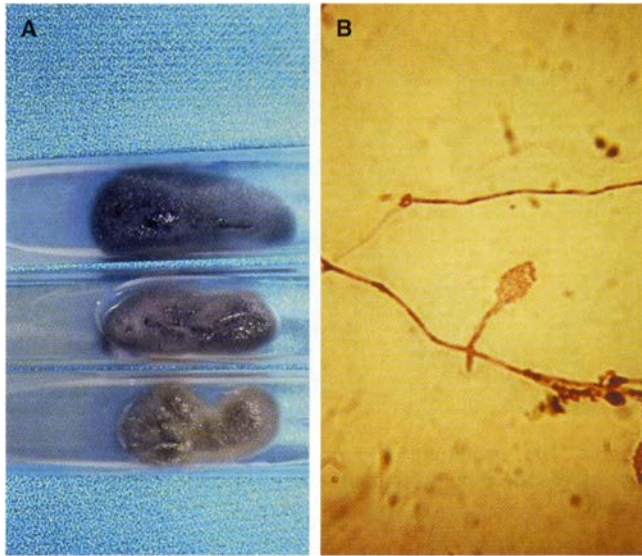
### Datos histopatológicos

Se observa un absceso con infiltrados de polimorfonucleares, macrófagos e histiocitos, o la imagen puede ser evidentemente granulomatosa o con necrosis.

Se han descrito una fase abscedada y una tuberculoide. Se encuentran células levaduriformes, pseudohifas, hifas sep-



**Figura 31-18.** **A)** Biopsia en feohifomicosis con filamentos. **B)** Células levaduriformes (PAS y Gomori-Grocott).



**Figura 31-19.** *Exophiala spinifera*. **A)** Colonias. **B)** Conidióforos alargados.

tadas, o una combinación de estas estructuras (figura 31-18). La lesión quística está rodeada de tejido conjuntivo fibroso. Como los agentes causales varían en el grado de pigmentación *in vivo*, quizá sea necesario el uso de tinciones como la de Fontana-Masson para demostrar los pigmentos fúngicos, pues algunos como *Alternaria*, *Curvularia* y *Bipolaris* aparecen hialinos con hematoxilina y eosina.

### Estudio micológico

Los cultivos a partir de pequeños fragmentos de biopsia se realizan de preferencia en agar glucosa-peptona, sin cicloheximida. En general, los dematiáceos patógenos licuan gelatina, coagulan la leche y digieren el almidón. Tienen poder patógeno experimental débil; según la vía de aplicación (intraperitoneal, intratesticular, intravenosa o intracutánea) producen nódulos peritoneales, orquitis, y enfermedad sistémica o localizada, respectivamente.

*W. dermatitidis*, *E. jeanselmei* y *E. spinifera* originan colonias de color negro, inicialmente levaduriformes y después filamentosas; se reproducen por levaduras, fiálides y anélicos (figura 31-15); los conidios pueden formar cadenas. Los tres hongos son muy parecidos, pero *W. dermatitidis* crece a 40 °C y *E. spinifera* produce conidióforos muy alargados (figuras 31-15 y 31-19).

*E. jeanselmei* da lugar a colonias de color negro, brillantes y pastosas (microscópicamente están constituidas por blastosporas globosas o subglobosas [complejo *Phaeococomyces exophialae*]); posteriormente las colonias pronto desarrollan micelio aéreo y se tornan oliváceas, negras y aterciopeladas, las hifas son entonces tabicadas y ramificadas, y hay conidióforos terminales o laterales; las células conidiógenas son cilíndricas o elongadas con anélicos adelgazados que generan aneloconidios subglobosos y hialinos (figura 31-15). *E. jeanselmei* también causa micetoma de granos

negros, pero su valor como agente de cromoblastomycosis es controvertido.

*E. spinifera* produce colonias húmedas, negras y brillantes (microscópicamente produce blastosporas con levaduras globosas o subglobosas); con el tiempo se desarrolla micelio aterciopelado, y la colonia adquiere un color gris oscuro; entonces las hifas son tabicadas, de color marrón y ramificadas; los conidióforos son laterales y más oscuros; las células conidiógenas son anélicos, y los aneloconidios son unicelulares hialinos o subhialinos, subglobosos o elipsoidales (figura 31-19). Produce feohifomicosis en seres humanos y gatos, y se han documentado casos de cromoblastomycosis.

*W. dermatitidis* da lugar a colonias de crecimiento lento, de color negro y levaduriformes, con células ovoides o elípticas; las células jóvenes son hialinas, y las células maduras, oscuras. Al desarrollar micelio, la colonia se torna aterciopelada; se observan anélicos y fiálides, y los conidios son unicelulares, globosos o subglobosos, hialinos o de color café (marrón) (figura 31-15).

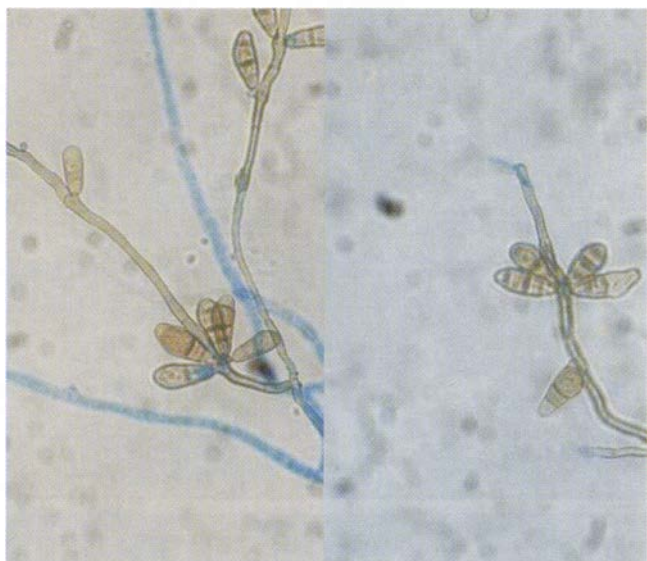
*Cladophialophora (Xylohypha) bantiana* da en siete días colonias plegadas, de superficie aterciopelada de color oscuro o gris-verdoso, y reverso negro. En el estudio microscópico se observa reproducción tipo cladosporium larga (cap. 14), con conidióforos elongados de color café (marrón) y tabicados, y conidios unicelulares en cadenas largas; las esporas son pigmentadas, esféricas o elípticas, y miden 2 a 2.5 por 4 a 7 micrómetros (figura 31-15). La inoculación en ratones por vía intravenosa ocasiona lesiones en el cerebro que llevan a la muerte. También *C. modesta* causa infecciones cerebrales, pero *C. carrionii*, la especie tipo, causa infecciones subcutáneas y *C. mycetomatis*, micetoma.

*Alternaria alternata* da colonias de color negro, gris o verde oscuro, con superficie lanosa, que pueden llegar a cubrir la totalidad del medio de cultivo en un periodo de 5 a 10 días, con conidióforos simples o ramificados que muestran un pequeño poro en su extremo distal, conidios elipsoidales con más de ocho tabiques, transversos u oblicuos, y que pueden estar sueltos o formando cadenas (figuras 3-37 y 3-39). Genera infecciones corneales, cutáneas y viscerales.

*Aureobasidium pullulans* origina colonias que cuando son jóvenes son levaduriformes de color café (marrón) claro o rosado, con blastosporas unicelulares; con la edad, el micelio se torna tabicado, y la colonia, aterciopelada y negra; los conidióforos son de 5 a 8 micrómetros con protuberancias laterales (espículas) que son los cuellos de las fiálides; los conidios miden 2 a 6 micrómetros, y los clamidoconidios, 6 por 12 micrómetros (figuras 31-15 y 3-16). Posteriormente, los conidios presentan un proceso de gemación y dan lugar a cadenas. Tiene patogenicidad limitada y origina queratomycosis e infección pulmonar.

*B. spicifera* genera colonias vellosas, grisáceas y oscuras; los conidióforos son terminales o laterales, con cicatrices de conidios. Los conidios son acrógenos y simpodiales con tres a cuatro células, y miden 9 por 20 micrómetros; tienen una distribución bipolar.

*C. lunata* da una colonia lanosa de color café (marrón) oscuro, con micelios ramificados y septados, conidióforos



**Figura 31-20.** Conidios con tres lóculos de *Curvularia* sp.

simples o ramificados que producen poroconidios simpodiales (simpodoconidios) curvados con tres tabiques, con la tercera célula más larga, oscura y curvada (figura 31-20).

*Phoma* es un hongo que produce colonias vellosas de color café (marrón) o gris claro, con crecimiento micelial abundante; los picnidios son globosos y muestran una papila en la punta; en el interior de éstos se forman esporas que cuando son expulsadas simulan un volcán (figuras 3-9, 3-10, 31-26); *Ulocladium* genera esporas murales oscuras (de color café [marrón] o negras) con distribución simpodial, de forma ovoide (figuras 3-37 y 3-38).

## Tratamiento

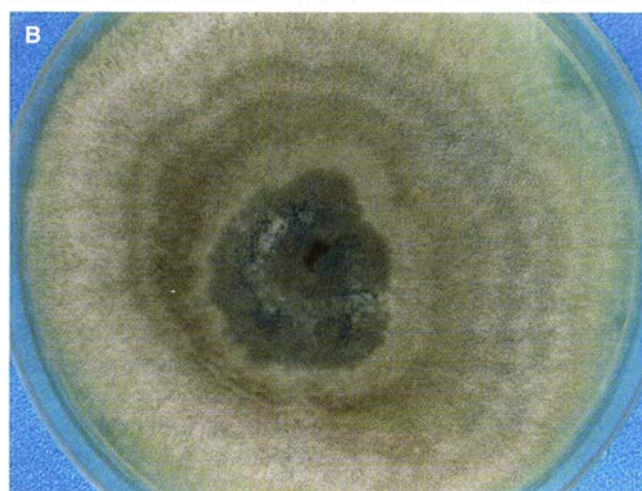
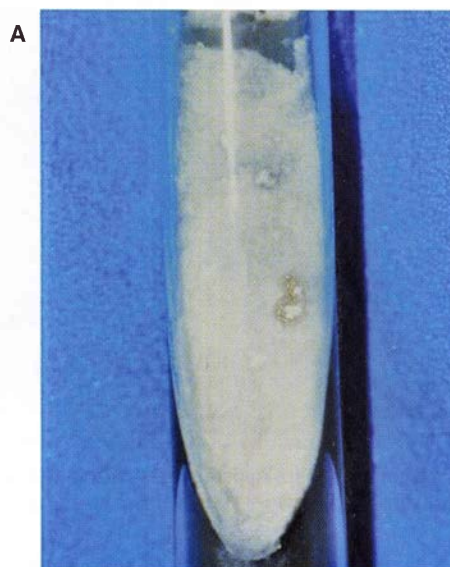
Consiste en extirpación quirúrgica, uso de crioterapia, calor local y en potencia, cirugía micrográfica de Mohs, así como 5-fluorocitosina, ketoconazol, tiabendazol, anfotericina B intralesional o terbinafina.

En los cuadros asmatiformes se puede combinar itraconazol con esteroides sistémicos durante 2 o 3 meses.

En formas sistémicas o graves el manejo consta de anfotericina B como tratamiento inicial, luego itraconazol, durante un periodo prolongado como terapia de mantenimiento.

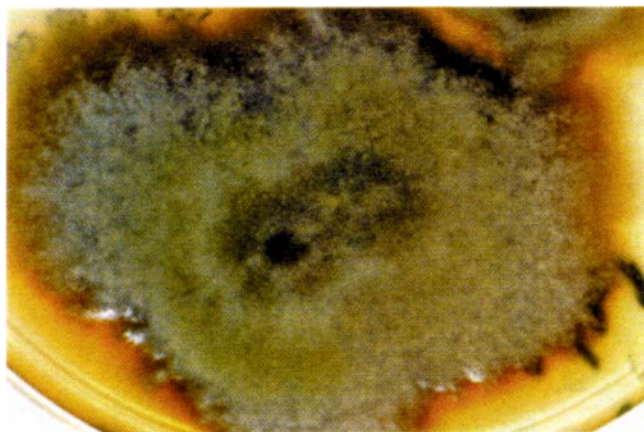
## Infecciones por *Scytalidium* (Campbell, Mulder, 1977)

En 1933, R. M. Natrass describió un Coelomycete parásito de vegetales, con producción de picnidias, *Hendersonula toruloidea*. En 1970, J. C. Gentles y E. G. V. Evans fueron los primeros en informar infecciones en seres humanos, y en 1977, C. K. Campbell y J. L. Mulder publicaron el primer caso de infección cutánea debido a *Scytalidium hyalinum*. Estos hongos son patógenos no dermatofitos que pueden afectar la piel y las uñas, y dar lugar a cuadros clínicos similares a los de las dermatomicosis. Las infecciones por *Scytalidium* tienen una



**Figura 31-21.** A) *Scytalidium hyalinum*. B) *Hendersonula toruloidea*.

prevalencia en Tobago y Tailandia de 45 y 41%, respectivamente, y en Europa y EUA se ha descrito en inmigrantes de regiones tropicales; también se observa en África, islas del Pacífico, India, el Lejano Oriente, Francia, Reino Unido y España; en América predominan en el Caribe y Colombia. Es un hifomiceto mucedináceo o dematiáceo, termotolerante, que habita en el suelo y raíces; es patógeno de plantas y árboles frutales de lugares tropicales y subtropicales (figuras 31-21 a 31-24); la forma hialina sólo causa enfermedad en seres humanos. La clasificación taxonómica de las especies de *Scytalidium* es confusa dada su naturaleza pleomórfica. El estado picnidial se conoce como *Natrassia mangiferae* (Natrass, 1933), antes denominada *Hendersonula toruloidea*. El hongo tiene tres variantes en cultivo, con similitudes en morfología y presentaciones clínicas; *S. dimidiatum* es el mutante pigmentado sinanamorfo de *N. mangiferae*; por análisis de la subunidad ribosomal de ácido ribonucleico (rRNA) 18S, se ha propuesto a *S. hyalinum* como una especie diferente de



**Figura 31-22.** *Scytalidium* sp. Aspecto de la colonia.

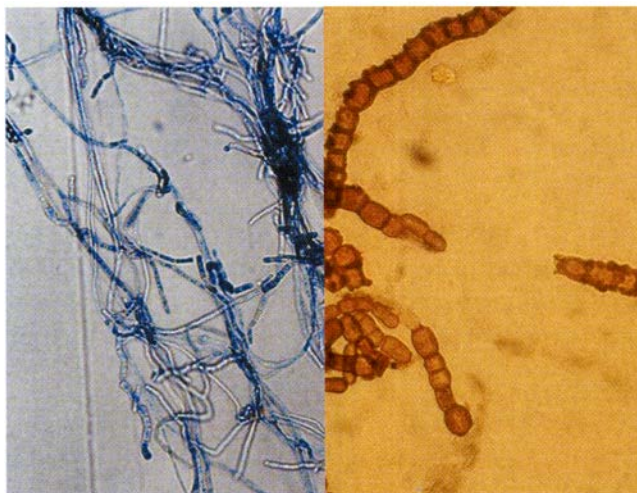
*S. dimidiatum*; sin embargo, la mayoría de autores, basados en análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*) propone que *S. hyalinum* es un mutante sin melanina de *S. dimidiatum*. Por análisis de laboratorio se han identificado “scytaloles” (A a D), los cuales modulan la síntesis de melanina, así como una enzima denominada laccasa.

La infección se adquiere por manipular materiales contaminados, y origina enfermedades indistinguibles las cuales mimetizan las infecciones superficiales crónicas y secas que produce *T. rubrum* y que afectan las palmas y las plantas; también pueden generar grietas interdigitales e hiperqueratosis por lo general asintomáticas; en las uñas hay distrofia con oscurecimiento, onicólisis y engrosamiento ligero (figura 31-23). Se han descrito un caso de infección subcutánea en un paciente con lupus eritematoso; sinusitis maxilar, endoftalmitis, e incluso fungemia.

El examen directo es característico de las infecciones por *Scytalidium*. Los filamentos son de grosor irregular, dan la apariencia de doble contorno debido a la retracción del citoplasma de la pared. No crecen en medios con cicloheximida.



**Figura 31-23.** Onicomicosis por *Hendersonula*.



**Figura 31-24.** Estudio microscópico de *Scytalidium* y *Hendersonula*.

Las colonias crecen con rapidez, son hialinas o de color gris a negro, y llenan por completo la caja de Petri; algunas crecen más lentamente. Al microscopio se observan cadenas de arthroconidios, a menudo ramificados, de paredes gruesas; pueden ser bicelulares; al principio son hialinos y luego se hacen oscuros; se ha observado variabilidad en la anchura de las hifas con engrosamientos y espirales (figura 31-24).

Las presentaciones cutáneas curan con imidazoles tópicos o ungüento de Whitfield. En las uñas hay resistencia a casi todos los tratamientos antimicóticos; se prefieren los locales.

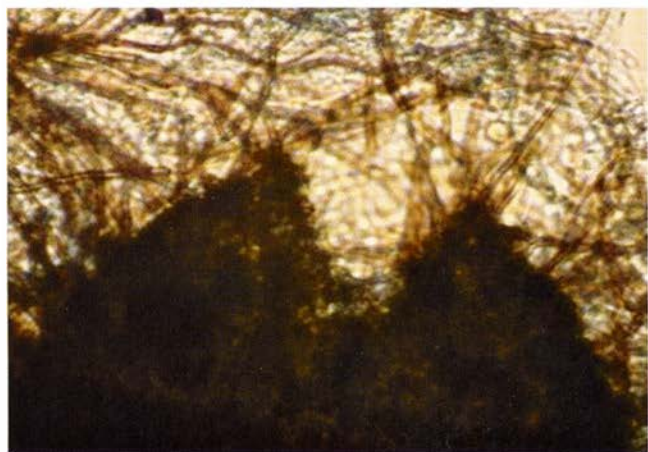
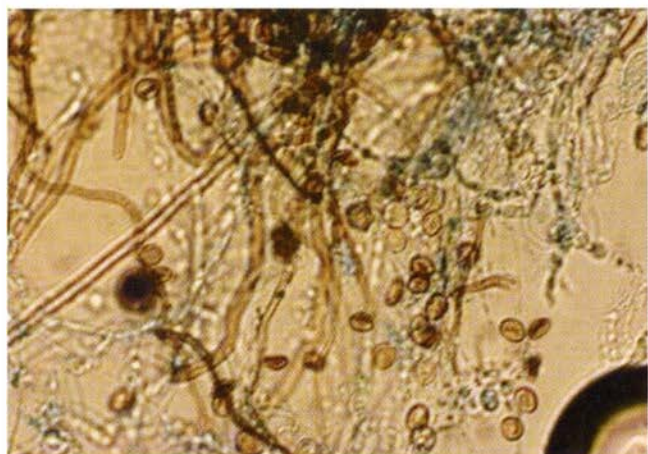
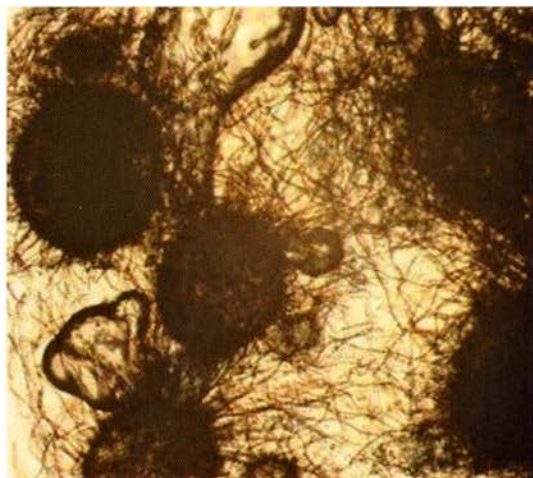
Esta especie es resistente a la mayoría de los antimicóticos disponibles, aun cuando las concentraciones mínimas inhibitorias son satisfactorias *in vitro* y sólo se ha observado buena respuesta a la anfotericina B.

### Algunos hongos contaminantes en el laboratorio

Los hongos contaminantes constituyen un grupo de hongos saprofitos de la naturaleza, que pueden encontrarse en la tierra, el agua o el aire, pero que también pueden aislarse a partir de muestras biológicas, dado que muchos especímenes no son estériles. Sin embargo, la inhalación de estos hongos puede ocasionar enfermedad alérgica, superficial o sistémica por oportunismo; debido a ello, es muy importante discernir si se trata de un simple contaminante o el hongo está actuando como agente patógeno.

#### *Chaetomium*

Es un hongo que produce colonias inicialmente de color blanco-grisáceo y posteriormente negro; está cubierto de filamentos con aspecto de cerdas de forma y tamaño diferentes. Se caracteriza por la presencia de un peritecio con ostiolo y ascosporas oscuras en forma de limón (figuras 31-25 y 31-26).



**Figura 31-25.** Peritecios de *Chaetomium* sp.

### *Gliocladium*

Es un hongo que produce colonias vellosas de crecimiento rápido de color blanco, rosa salmón o verde olivo, los conidióforos se agrupan en métulas, y los conidios hialinos permanecen unidos por un material mucoide que en ocasiones puede tener algún color (figura 31-27).

### *Sepedonium*

Hongo que produce colonias vellosas de color blanco o amarillento; produce hifas ramificadas, células conidiógenas que semejan ramas de las hifas vegetativas, macroconidios de doble pared equinulados muy parecidos a *Histoplasma* y microconidios ovoides (figura 31-27). Para diferenciarlo de este último se debe incubar a 37 °C para obtener su fase levaduriforme.

### *Chrysosporium*

Es un hongo que produce colonias de crecimiento moderadamente rápido; son de color blanco, canela o beige (beis), y de aspecto granuloso, muy parecidas a las de *T. mentagrophytes*; produce microconidios hialinos en una célula conidiógena especializada la cual da el aspecto de una paleta. Algunos son queratinofílicos y otros, celulolíticos.

### *Epicoccum*

Hongo que produce colonias vellosas de color amarillo o anaranjado, a veces con el reverso púrpura; a medida que la colonia madura aparecen áreas oscuras. Presenta esporodocios constituidos por conidióforos cortos de color café (marrón) y conidios oscuros multitabcados en sentido longitudinal y transversal (figuras 31-26 y 31-28).

### *Nigrospora*

Hongo que produce colonias vellosas y de color blanco que posteriormente se hacen oscuras; presenta conidios negros, lisos, ovoides o subglobosos que nacen en un conidióforo hialino que crece perpendicularmente a la hifa (figura 31-26).

### *Trichoderma*

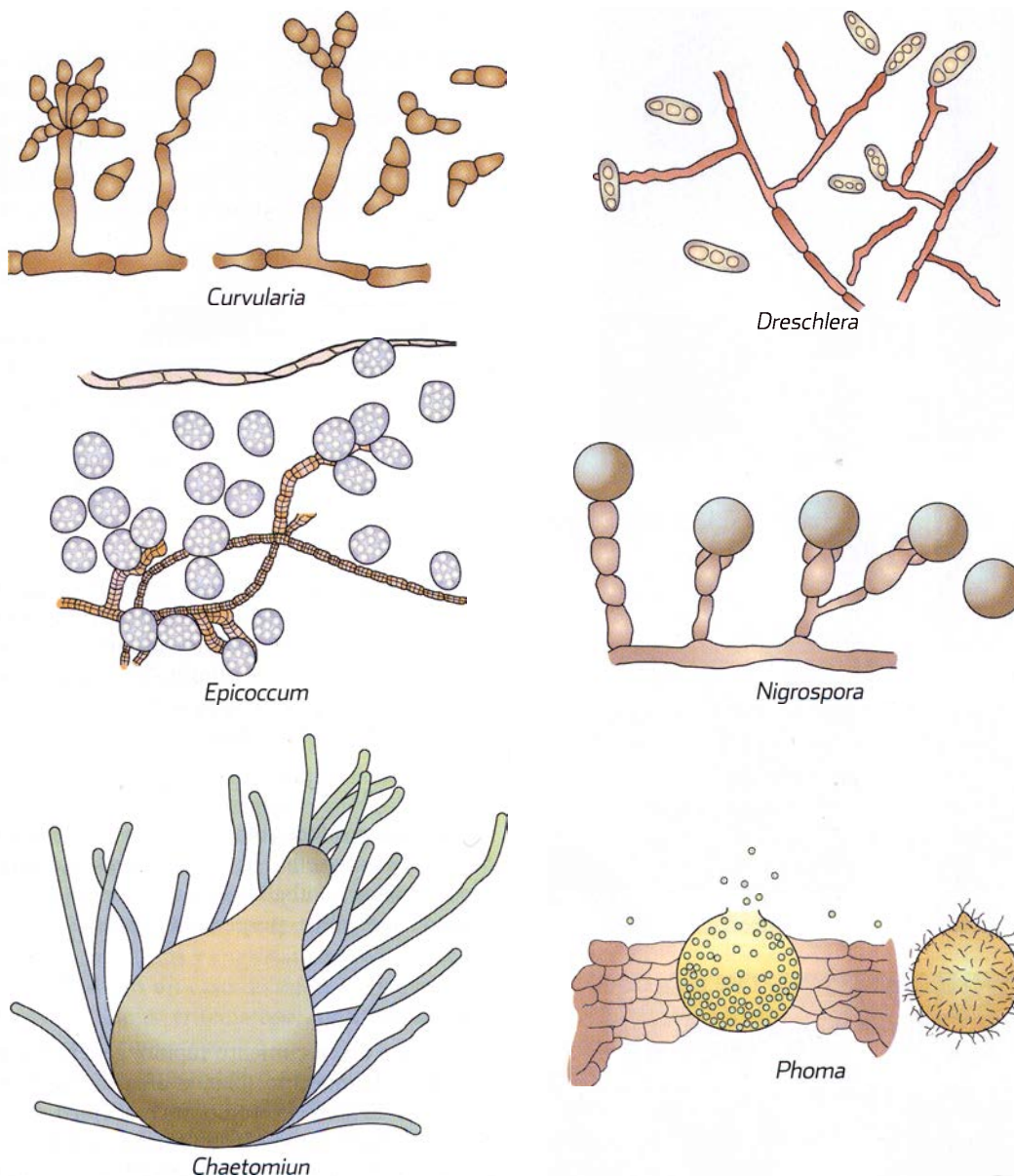
Este hongo de crecimiento rápido, genera colonias vellosas, de color blanquecino, blanco-amarillento o verde oscuro (figura 31-29); en el estudio microscópico se observan fiáldes solitarias o agrupadas en forma de botella con conidios pequeños y ovalados que se mantienen agrupados por un material mucoide (figura 31-6). Se ha relacionado con fungomas pulmonares y peritonitis, micosis diseminada y trasplantes de hígado.

### *Trichothecium*

Origina colonias de crecimiento moderado, pulverulentas, de color blanco, anaranjado o rosado; en el estudio microscópico se observan aleuriosporas piriformes u ovoides terminales con un tabique o sin él; se adhieren a la célula conidiógena (figuras 3-40 y 31-6).

### *Stemphylium*

Hongo negro como el resto de dematiáceos. Se caracteriza por conidióforos pigmentados cortos, simples o ramificados con un extremo distal voluminoso; los conidios tienen forma de mora, y son solitarios, de color café (marrón) claro o negro, de pared rugosa o lisa, con una constricción central.



**Figura 31-26.** Formas de reproducción de hongos oportunistas dematiáceos.

### *Helminthosporium*

Forma colonias oscuras, con conidióforos y porosporas de color café (marrón) oscuro, ocasionalmente agrupados en racimos. Son de forma alargada, con una base más ancha que el extremo distal.

### *Dreschlera*

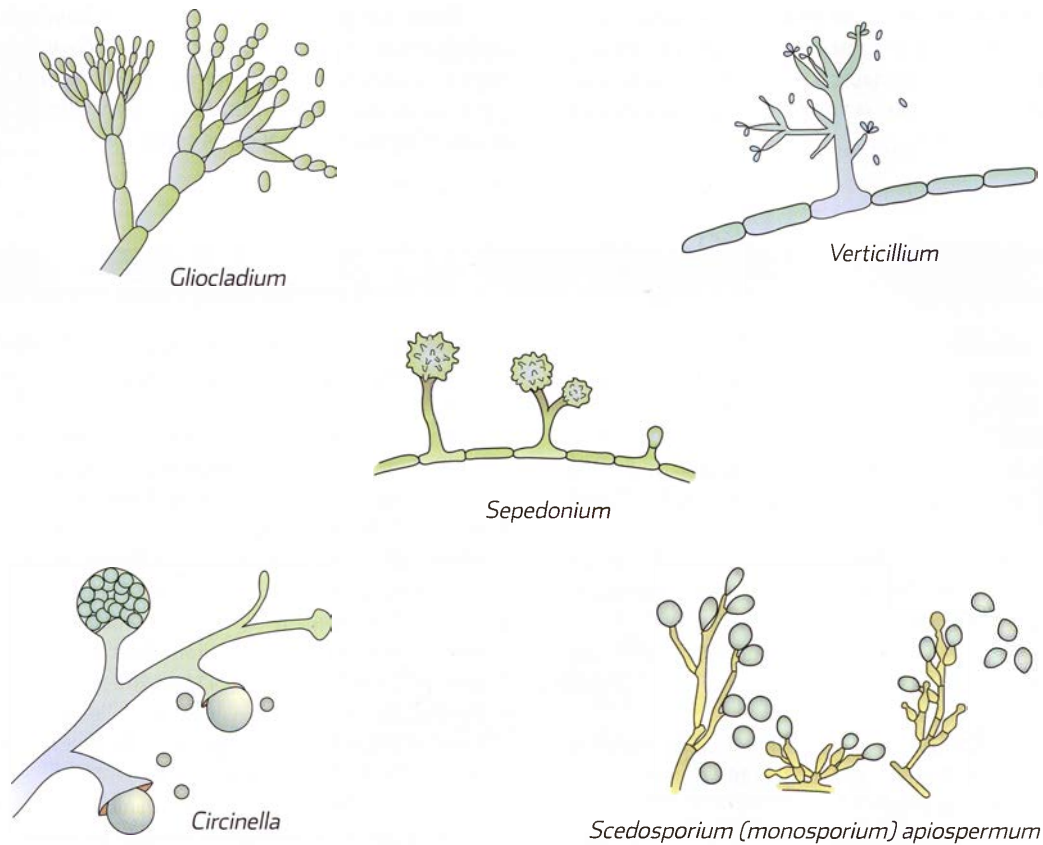
Forma colonias oscuras, con proconidios alargados, ovoides, con doble pared y septos transversales, en disposición simpodial. La célula conidiógena adopta configuración en “zigzag” conforme crece y origina los conidios. Causa queratitis fúngica.

### *Monilia*

Forma colonias de crecimiento rápido, con superficie vellosa y color amarillo o anaranjado intenso. Microscópicamente los conidióforos son alargados, hialinos, simples o ramificados. Produce blastosporas hialinas o semihialinas, globosas u ovoides que forman cadenas ramificadas.

### *Circinella*

Forma colonias de color grisáceo, con micelio ramificado, al inicio cenocítico. Los esporangióforos son rectos y con ramificación simpodial. El esporangio es esférico, multiesporado,



**Figura 31-27.** Formas de reproducción de algunos hongos oportunistas.

con incrustaciones de cristales de oxalato de calcio; al romperse deja un collarite irregular.

### *Verticillium*

Produce colonias blanquecinas de crecimiento rápido, de superficie aterciopelada o con aspecto algodonoso, luego pulverulenta, con tonos rosado o verde-amarillento; el estudio microscópico revela conidióforos rectos, opuestos o

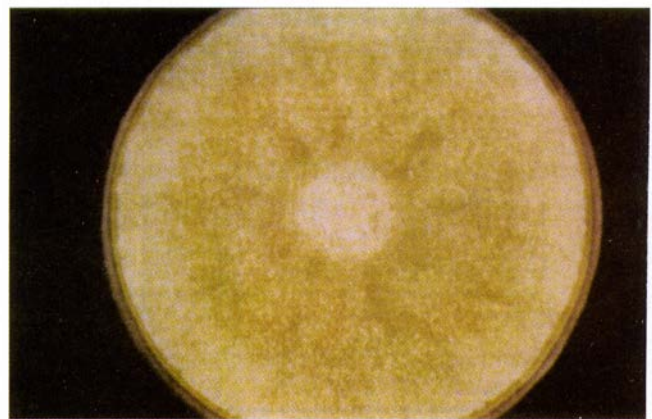
alternados con fiálides en disposición verticilada, y esporas hialinas en forma de balón, agrupadas en el extremo de las fiálides (figuras 31-27 y 3-13). Puede confundirse con *Acremonium*.

### *Saccharomyces*

Levadura muy difundida en la naturaleza, pertenece a Ascomycotina; forma parte de la microbiota de la garganta y del tubo digestivo de seres humanos. Produce colonias



**Figura 31-28.** Conidios característicos de *Epicoccum* sp.



**Figura 31-29.** *Trichoderma* sp.

mucoides, brillantes y húmedas, de color blanquecino sucio. Al microscopio se observan levaduras ovoides de 3 a 5 micrómetros de diámetro, con gemación múltiple, y ocasionalmente pseudohifas. La forma sexuada produce ascas con cuatro ascosporas globosas.

Otros hongos contaminantes son *Cunninghamella*, *Syncephalastrum*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Geotrichum*, *Scopulariopsis*, *Acremonium*, *Alternaria*, *Ulocladium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Aureobasidium*, *Fusarium* y *Phoma*, los cuales ya se describieron en este y otros capítulos.

## Bibliografía

- ◆ Alborch L. *Comparison of two selective culture media for the detection of Fusarium infection in conventional and transgenic maize kernels*. Lett Appl Microbiol 2010;50(3):270-275.
- ◆ Amemiya Y, Shirai R, Tokimatsu I et al. *Allergic bronchopulmonary mycosis induced by Schizophyllum commune —case report and review of the literature*. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2009;47(8):692-7.
- ◆ Arce M, Arenas R. *Infecções dermatológicas por Trichosporon beigelii: estudo retrospectivo de 13 casos em pacientes imunocompetentes*. An Bras Dermatol 1998;1:13-5.
- ◆ Arenas R, Arce M, Muñoz H, Ruiz-Esmenjaud J. *Onychomycosis due to Paecilomyces variotii. Case report and review*. J Mycol Med 1998;8:32-33.
- ◆ Arenas R, Isa-Isa R. *Onychomycosis por Scytalidium anamorfo de Natrassia mangiferae. Primer caso en República Dominicana*. Rev Dom Dermatol 2002;29(2):19-21.
- ◆ Badali H, Gueidan C, Najafzadeh MJ, Bonifaz A et al. *Biodiversity of the genus Cladophialophora*. Studies in Mycology 2008;61:175-91.
- ◆ Baddley J, Mostert L, Summerbell R, Moser S. *Phaeoacremonium parasiticum infections confirmed by  $\beta$ -tubulin sequence analysis of case isolates*. J Clin Microbiol 2006;44(6):2207-2211.
- ◆ Baran R, Tosti A, Piraccini BM. *Uncommon clinical features of Fusarium nail infection: Report of three cases*. Br J Dermatol 1997;136:424-427.
- ◆ Bernal MD, Acharya NR, Lietman TM et al. *Outbreak of Fusarium keratitis in soft contact lens wearers in San Francisco*. Arch Ophthalmol 2006;124:251-3.
- ◆ Bonifaz A. *Micología médica básica*, 3a ed. México. McGraw-Hill 2009:317-324, 390, 401.
- ◆ Bonifaz A, Aristimuño TM. *Geotricosis cutánea superficial. Revisión del tema a propósito de tres casos estudiados*. Dermatol Rev Mex 1987;31(1-4):25-28.
- ◆ Bonifaz A, Vázquez-González D, Macías B. et al. *Oral geotrichosis: report of 12 cases*. J Oral Scie 2010;52(3):477-83.
- ◆ Buot G, Toutous-Trellu L, Hennequin C. *Swimming pool deck as environmental reservoir of Fusarium*. Med Mycol 2010;48(5):780-4.
- ◆ Campbell CK, Jonson EM, Warnock DV. *Nail infection caused by Onychochola canadiensis: Report of the first four British cases*. J Med Vet Myc 1997;35:423-425.
- ◆ Cao C, Liu W, Li R, Wan Z, Qiao J. *In vitro interactions of miconazole with amphotericin B, itraconazole or fluconazole against the pathogenic phase of Penicillium marneffeii*. J Antimicrob Chemother 2009;63(2):340-2.
- ◆ Chagas-Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. *Update on the genus Trichosporon*. Mycopathologia 2008;166(3):121-32.
- ◆ Chávez G, Estrada R, Novales J, Arenas R. *Micetoma por Scedosporium (Monosporium) apiospermum*. Dermatol Rev Mex 1991;35(4):236-238.
- ◆ Cuéllar-Rodríguez J, Tricia-Bravo L, Oethinger M, Fraser T, Mossad SB. *Disseminated fusariosis in a recipient of a bone-marrow transplant*. Lancet Infect Dis 2009;9(8):520.
- ◆ Denson JL, Keen CE, Froeschle PO, Toy EW, Borman AM. *Adiaspiromycosis mimicking widespread malignancy in a patient with pulmonary adenocarcinoma*. J Clin Pathol 2009;62(9):837-9.
- ◆ Dot JM, Debourgogne A, Champigneulle J et al. *Molecular diagnosis of disseminated adiaspiromycosis due to Emmonsia crescens*. J Clin Microbiol 2009;47(4):1269-73.
- ◆ Dot JM, Debourgogne A, Champigneulle J et al. *Molecular diagnosis of disseminated adiaspiromycosis due to Emmonsia crescens*. J Clin Microbiol 2009;47(4):1269-73.
- ◆ Drouhet E, Dupont B. *Infection a Penicillium marneffeii: mycose systématique a manifestation cutanée au SIDA*. J Mycol Med 1995;5:21-34.
- ◆ Drouhet E, Guého E et al. *Mycological, ultrastructural and experimental aspects of a new dimorphic fungus Emmonsia pasteuriana. nov, isolated from a cutaneous disseminated mycosis in AIDS*. J Mycol Med 1998;8:64-77.
- ◆ Dunn JJ, Wolfe MJ, Trachtenberg J, Kriesel JD, Orlandi RR, Carroll KC. *Invasive Fungal Sinusitis Caused by Scytalidium dimidiatum in a Lung Transplant Recipient*. J Clin Microbiol 2003;41(12):5817-5819
- ◆ Elewski BE, Greer DI. *Hendersonula toruloidea and Scytalidium hyalinum*. Arch Dermatol 1991;127:1041-1044.
- ◆ Elston DM. *Update on cutaneous manifestations of infectious diseases*. Med Clin N Am 2009;93:1283-1290.
- ◆ Farina C, Gotti E, Mounié D, Boiron P, Goglio A. *Phaeoacremonium parasiticum subcutaneous infection in a kidney-transplanted patient successfully treated by surgery*. Transpl Infect Dis 2007;9:253-255.
- ◆ García-Suárez J, Gómez-Herruz P, Cuadros JA, Burgaleta C. *Epidemiology and outcome of Rhodotorula infection in hematological patients*. Mycoses 2010 Mar 11.
- ◆ Gianni C, Cerri A, Crosti C. *Unusual clinical features of fingernail infection by Fusarium oxysporum*. Mycoses 1997;40:451-459.
- ◆ Guarro J, Silvestre A, Verkley G, Cano J, Gompertz O, Gené J, Ogawa M, Yamashita J, Teixeira S, Augusto de Almeida F. *Limitations of DNA sequencing for diagnosis of mixed infection by two fungi, Phaeoacremonium venezuelense and Plectrophomella sp in a transplant recipient*. J Clin Microbiol 2006;44(11):4279-4282.
- ◆ Gupta AK, Ryder JE, Baran R et al. *Non-dermatophyte onychomycosis*. Dermatol Clin 2003;21:257-268.



- ◆ Hennequin C, Lavarde V, Poirot JL et al. *Invasive Fusarium infections: A relation survey of 31 cases*. J Med Ver Myc 1997;35:107-114.
- ◆ Henrich TJ, Marty FM, Milner DA Jr, Thorner AR. *Disseminated Geotrichum candidum infection in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia following allogeneic stem cell transplantation and review of the literature*. Transpl Infect Dis 2009;11(5):458-62.
- ◆ Imwidathaya P. *Up Date of Penicillium marneffeii in Thailand*. Mycopathologia 1994;127:135-137.
- ◆ Khor WB, Aung T, Saw SM et al. *An outbreak of Fusarium keratitis associated with contact lens wear in Singapore*. JAMA 2006;295:2867-73.
- ◆ Kim SH, Kim DH, Joo S, Yoo JI, Kim HB, Kim NJ, Lee YS, Oh M, Kim EC, Eun HC, Choe KW. *Chronic cutaneous disseminated Trichosporon asahii infection in a nonimmunocompromised patient*. J Am Acad Dermatol 2008;59:S37-S39.
- ◆ Kimura M, Maenishi O, Ito H, Ohkusu K. *Unique histological characteristics of Scedosporium that could aid in its identification*. Pathol Int 2010;60(2):131-6.
- ◆ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*, 2da ed. México. Trillas 2006:121-126, 137-148.
- ◆ Marcoux D, Jafarian F, Joncas V et al. *Deep cutaneous fungal infections in immunocompromised children*. J Am Acad Dermatol 2009;61:857-64.
- ◆ Matsumoto T, Ajello L et al. *Developments in hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis*. J Med Vet Mycol 1994;32(Suppl 1):329-349.
- ◆ Mendoza L, Alfaro AR. *Equine pythiosis in Costa Rica*. Report of 39 cases. Mycopathologia 1986;94:123-129.
- ◆ Mendoza L. *Pythiosis*. En: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Hodder Arnold 2005:412-427.
- ◆ Mogensen JM. *Effect of temperature and water activity on the production of fumonisins by Aspergillus niger and different Fusarium species*. BMC Microbiol 2009;9:281.
- ◆ Moore CB, Denning DW. *Deep hyalohyphomycosis*. En: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Hodder Arnold 2005:749-761.
- ◆ Moreno G, Arenas R. *Other fungi causing onychomycosis*. Clin Dermatol 2010;28(2):160-3.
- ◆ Morris-Jones R, Youngchim S, Hextall JM, Gomez BL, Morris-Jones SR, Hay R, Casadevall A, Nosanchuk JD, Hamilton JA. *Scytalidium dimidiatum Causing Recalcitrant Subcutaneous Lesions Produces Melanin*. J Clin Microbiol 2004;42(8):3789-3794.
- ◆ Mostert L, Groenewald J, Summerbell R, Robert V, Sutton D, Padhye A, Crous P. *Species of Phaeoacremonium associated with infections in humans and environmental reservoirs in infected woody plants*. J Clin Microbiol 2005;43(4):1752-1767.
- ◆ Nucci M, Anaissie E. *Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Solid-Organ Transplantation—Focus on Aspergillosis*. Clin Chest Med 2009;30(2):295-306.
- ◆ Pasqualotto AC, Thiele KO, Goldani LZ. *Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole*. Curr Opin Investig Drugs 2010;11(2):165-74.
- ◆ Pfaller Ma, Diekema DJ. *Unusual fungal and pseudofungal infections of humans*. J Clin Microbiol 2010;43(4):1495-1504.
- ◆ Pongpom M, Sirisanthana T, Vanittanakom N. *Application of nested PCR to detect Penicillium marneffeii in serum samples*. Med Mycol 2009;47(5):549-53.
- ◆ Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitales R, Guedes C, Bonifaz A. *Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment*. Medical Mycology 2009;47(1):3-15.
- ◆ Romano C, Caposciutti P, Ghilardi A et al. *A Case of Primary Localized Cutaneous Infection Due to Fusarium oxysporum*. Mycopathologia 2010;170(1):39-46.
- ◆ Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R, Rodríguez-Álvarez M et al. *Tinea pedis y onicomycosis en niños de una comunidad indígena Mazahua*. Gac Méd Méx 2003;138(3):215-220.
- ◆ Sfakianakis A, Krasagakis K, Stefanidou M et al. *Invasive cutaneous infection with Geotrichum candidum: sequential treatment with amphotericin B and voriconazole*. Med Mycol 2007;45(1):81-4.
- ◆ Sigler L. *Ajellomyces crescens sp. nov.—taxonomy of Emmonsia spp. and relatedness with Blastomyces dermatitidis (Teleomorph Ajellomyces dermatitidis)*. J Med Vet Mycol 1996;34:303-314.
- ◆ Stebbins WG, Krishtul A, Bottone EJ et al. *Cutaneous adiaspiromycosis: A distinct dermatologic entity associated with Chrysosporium species*. J Am Acad Dermatol 2004;51:S113-S117.
- ◆ Sun PL, Ju YM. *Onychomycosis caused by Phaeoacremonium parasiticum: first case report*. Mycoses 2009 Sep 27.
- ◆ Supabandhu J, Vanittanakom P, Laohapensang K, Vanittanakom N. *Application of immunoblot assay for rapid diagnosis of human pythiosis*. J Med Assoc Thai 2009;92(8):1063-71.
- ◆ Supparatpinyo K, Khamwan K, Baosoung C et al. *Disseminated Penicillium marneffeii infection in Southeast Asia*. Lancet 1994; 344:110-113.
- ◆ Swick BL, Reddy SC, Friedrichs A, Seabury-Stone M. *Disseminated Scopulariopsis –culture is required to distinguish from other disseminated mould infections*. J Cutan Pathol 2010;37:687-691.
- ◆ Taylor DJ, Bruenn J. *The evolution of novel fungal genes from non-retroviral RNA viruses*. BMC Biol 2009;7:88.
- ◆ Vázquez H, Mendoza C, Arenas R. *Onicomycosis por Scytalidium sp. Revisión de infecciones por Scytalidium (scytalidiosis) a propósito de un caso de melanoniquia*. Dermatol Rev Mex 2005;49(4): 168-173.
- ◆ Viviani MA, Vanittanakom N. *Penicilliosis*. En: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Hodder Arnold 2005:560-575.
- ◆ Wiederhold NP. *Efficacy of posaconazole as treatment and prophylaxis against Fusarium solani*. Agents Chemother 2010;54(3): 1055-1059.
- ◆ Yang Hsu L, Shu-Thing Ng E, Piu Koh L. *Common and emerging fungal pulmonary infections*. Infect Dis Clin N Am 2010;24:557-577.
- ◆ Zhang CZ. *Disseminated fusariosis presenting as panniculitis-like lesions on the legs of a neutropenic girl with acute lymphoblastic leukemia*. Dermatol Online J 2009;15(10):5.
- ◆ Zuluaga A, Tabares AM, Arango M et al. *Importancia creciente de los géneros Fusarium y Scytalidium como agentes de onicomycosis*. Rev As Colom Dermatol Cirug Dermatol 2001;9(3):593-598.

## Prototecosis

En 1894, Wilhelm Krüger creó el género *Prototheca* para incluir algunos microorganismos saprofitos unicelulares y no pigmentados que se consideraban hongos y que fueron descubiertos por Zopf. Un año después, P. A. Saccardo los clasificó en forma errónea como levaduras, y los colocó en Ascomycota. En 1916, G. S. West, y posteriormente F. E. Frischt, los clasificaron como algas por su capacidad para producir esporas internas similares a las de algas verdes, como *Chlorella*. En 1952, M. Lerche describió una mastitis bovina como la primera enfermedad en animales; observó en la ordeña disminución en la producción de leche y, en su lugar, salida de un líquido seroso con natas blanquecinas. En 1964, R. R. Davies, H. Spencer y P. O. Wakelin informaron el primer caso de inoculación cutánea en seres humanos en Sierra Leona, que pudo ser causado por *Prototheca zopfii*; se trataba de un cultivador de arroz con lesiones en un pie que se complicaron con elefantiasis. En 1968, G. K. Klintworth, B. F. Fetter y H. S. Nielsen comunicaron la primera infección oportunista; en ese mismo año, W. B. Cooke, y más tarde P. Arnold y D. G. Ahearn en 1972, establecieron las características morfológicas que distinguían a *Prototheca* de los hongos. En 1978, W. Kaplan publicó una de las revisiones más completas sobre el tema, y junto con C. S. Callaway y F. W. Chandler realizó publicaciones en las que detalló los aspectos morfológicos que diferencian esta especie de otras algas en el ámbito tisular. En 1985, R. S. Pore revisó sus aspectos taxonómicos y, en 1994, K. J. Kwon-Chung por estudios filogenéticos confirmó su cercanía con algas y plantas, más que con hongos.

### Sinonimia

Algois.

### Definición

Infecciones por microorganismos del género *Prototheca*, en especial *P. wickerhamii* y *P. zopfii*, considerados como algas aclorófilas. Afecta a animales y humanos. Es una enfermedad primaria u oportunista; se manifiesta por lesiones cutáneas, subcutáneas o sistémicas.

### Datos epidemiológicos

Es cosmopolita y poco frecuente; predomina en zonas tropicales. Hasta el año 2000 se habían informado más de 100 casos en seres humanos; es rara en niños. Afecta a sujetos de

cualquier edad, grupo étnico o sexo; parece haber cierto predominio en ancianos. Como factores favorecedores se han encontrado diabetes, cáncer, tratamiento con glucocorticoides, e inmunodepresión. Se ha observado mastitis bovina; también afecta animales domésticos (perros y gatos) y salvajes; la manifestación más frecuente en estos últimos es mastitis y enfermedad generalizada.

### Etiopatogenia

Se origina por microorganismos del género *Prototheca*, que son unicelulares heterótrofos desprovistos de clorofila (mutantes incoloros de *Chlorella*, Beyerinck, 1890); se distinguen por la ausencia de cloroplastos, y por su reproducción asexual por formación de hendiduras que dan lugar a septos que producen de 2 a 20 esporangiosporas, organizadas hasta el momento de su rotura en una configuración que semeja una mórula. Están más relacionados con algas verdes-azules y plantas que con hongos, de los cuales difieren por la ausencia de glucosamina en sus paredes; viven como saprofitos del suelo, pasto, vegetales, materiales en descomposición y agua; también forman parte de la flora transitoria del tubo digestivo de animales salvajes y domésticos y seres humanos (en estos últimos se ha encontrado además en las uñas de las manos y en las vías respiratorias). Se han descrito varias especies; sólo *Prototheca wickerhamii* y *P. zopfii* son patógenas.

### Taxonomía

*Prototheca wickerhamii* (Tubaki, Soneda, 1959).

*P. zopfii* (Krüger, 1894).

*P. moriformis*.

*P. stagnora*.

*P. ulmea*.

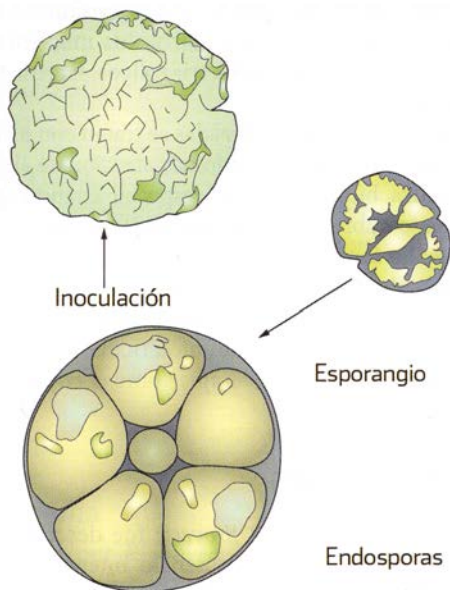
*P. filamenta*

*P. blaschkeae*

*P. cutis*

*P. cutis* se aisló en un paciente japonés, por medio de análisis de las fracciones 18S y 26S del ácido desoxirribonucleico ribosomal (rDNA). Esta especie desde el punto de vista taxonómico se encuentra muy emparentada con *Prototheca wickerhamii* y *Auxenochlorella protothecoides*.

El primer caso parece haber sido ocasionado por *P. zopfii*, pero los subsiguientes por *P. wickerhamii*; las otras especies se han aislado de la Naturaleza. Estos microorganismos penetran por inoculación traumática y por contacto con agua sucia, o actúan como oportunistas. Inicialmente se des-



**Figura 32-1.** Ciclo *in vivo* de una especie de *Prototheca*.

encadena reacción celular mínima, con neutrófilos y macrófagos; predisponen las terapéuticas inmunosupresoras y los defectos en los leucocitos. Se desarrollan esporas asexuadas grandes (tecas) que se multiplican por división binaria, dan lugar a endosporas (autosporas) y se transforman en esporangios (figura 32-1). Por estudios de fracciones de ácido desoxirribonucleico (18S rDNA), se ha confirmado su relación con algas verdes, como especies de *Chlorella*, que afectan fundamentalmente animales.

### Clasificación

Cutánea y subcutánea.  
Bursitis.  
Generalizada (oportunist).

### Cuadro clínico

El periodo de incubación dura semanas. Las lesiones cutáneas (40%) se observan en partes expuestas; se han descrito pápulas; nódulos; placas eritematosas, eritematoescamosas, infiltradas o verrugosas; vesículas o placas eczematosas, y lesiones exudativas o costrosas con ulceraciones. Hay una modalidad consecutiva a intervenciones quirúrgicas, en especial del túnel del carpo, la cual da lugar a tenosinovitis supurativa. La evolución es crónica y lenta. La localización articular (50%) predomina en la región retroolecraneana; hay bursitis con dolor e inflamación y salida ocasional de exudado hemopurulento. La presentación generalizada o sistémica es excepcional; se manifiesta por lesiones cutáneas o de órganos internos. Hay una modalidad intestinal (esprue tropical), y una peritoneal, secundaria a contaminación de catéteres o soluciones de diálisis.

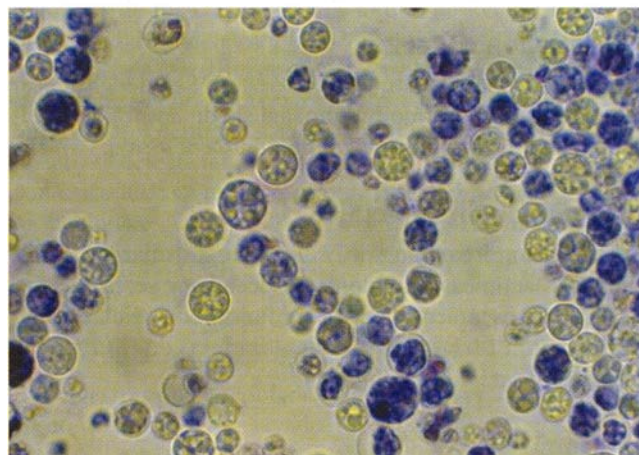
La forma diseminada ocurre en pacientes inmunodeprimidos (con cáncer o SIDA [síndrome de inmunodeficiencia

adquirida], o receptores de trasplantes); los órganos más afectados son la piel, el tejido celular subcutáneo, el tracto gastrointestinal y el bazo.

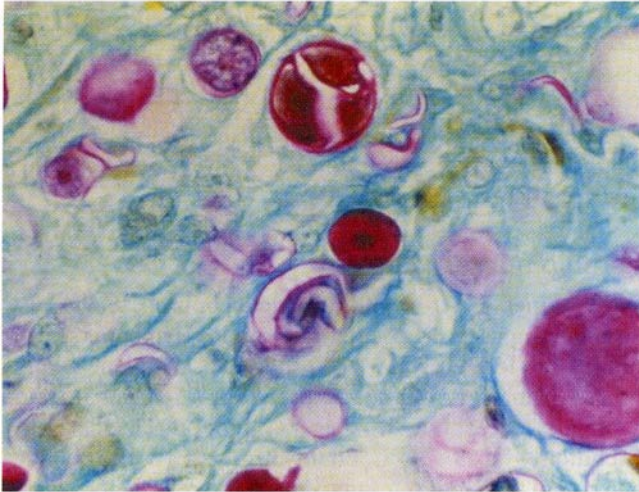
En el SIDA se comporta como infección oportunista y da manifestaciones cutáneas y meníngeas. Se ha informado “algaemia”, secundaria a la infección de catéteres; se manifiesta por fiebre, escalofríos y sepsis.

### Estudio microbiológico

En el examen directo con hidróxido de potasio, se observan los esporangios de 8 a 26 micrómetros; los elementos se confunden con levaduras, pero son sugestivos dado que no presentan gemación. El cultivo se realiza en los medios habituales de Sabouraud y agar sangre sin cicloheximida (Actidione) y a 25 a 35 °C. En un lapso de 2 a 3 días se obtienen colonias cremosas levaduriformes de color blanco o crema. El estudio microscópico del cultivo muestra las teclas con tabicación interna (con formación de 2 a 20 endosporas) de 8 a 10 por 24 a 26 micrómetros de diámetro en promedio; las autosporas miden 9 a 11 micrómetros (figura 32-2). *Prototheca zopfii* (que mide 7 a 30 micrómetros de diámetro) asimila dextrosa, galactosa, levulosa y etanol, mas no trehalosa.



**Figura 32-2.** *P. zopfii*, aspecto del cultivo y estudio microscópico del mismo (25x).



**Figura 32-3.** Prototecosis, estudio histopatológico (PAS).

*Prototheca wickerhamii* presenta esporangios de menor tamaño (3 a 15 micrómetros) y asimila glucosa, galactosa, manosa, glicerol, etanol y trehalosa, no así sacarosa. Se ha observado recientemente la capacidad de estas algas para crecer en medios comercializados como el CHROMagar Candida®. Ambas especies se diferencian por medio de pruebas de asimilación de carbohidratos.

### Datos histopatológicos

En epidermis hay hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis y, en ocasiones, ulceración. La reacción celular es mínima, con linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas, macrófagos, neutrófilos e histiocitos; es posible que haya células gigantes y que la reacción celular sea granulomatosa. Se observan las tecas o las esporas mayores, ovoides o esféricas, de pared gruesa y de 8 a 20 micrómetros de diámetro; contienen en su interior esporas más pequeñas (autosporas). Se observan mejor con tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS), Giemsa, Gridley o de Gomori-Grocott (figura 32-3).

### Datos de laboratorio

Llegan a encontrarse títulos altos de IgE. Se pueden ubicar anticuerpos por enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*).

### Diagnóstico diferencial

Cromoblastomicosis (figura 14-9), dermatitis herpetiforme, queratosis actínicas, carcinoma basocelular y eccema. En el estudio microscópico se puede confundir con células fumagoides (figura 14-3) o con grandes levaduras de *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (figura 17-2).

### Tratamiento

No hay uno específico. Lo mejor es la extirpación quirúrgica, cuando sea factible. Se han usado pentamidina, griseofulvi-

na, nistatina, ketoconazol, anfotericina B, yoduro de potasio, itraconazol, fluconazol y voriconazol; los más eficaces son la anfotericina B y los derivados triazólicos. Es resistente a la 5-fluorocitosina.

Las formas cutáneas localizadas se tratan con azoles tópicos y escisión quirúrgica. Cuando hay afección de articulaciones se practica bursectomía, en especial cuando fallan los drenajes; se combina con instilaciones intraarticulares de anfotericina. En formas sistémicas se utiliza anfotericina B; no se ha establecido la duración óptima del tratamiento. En presencia de peritonitis se retira el catéter infectado, si es que lo hay, y se realizan instilaciones de anfotericina, con o sin itraconazol. Puede ser útil la termoterapia como coadyuvante.

## Neumocistosis

*Pneumocystis carinii* (hoy *P. jiroveci*) fue descrito en Brasil por Carlos Chagas en 1909, quien lo interpretó como un estadio de *Trypanosoma* y, Antonio Carini, un italiano que coincidió con su descripción, envió la laminilla al Instituto Pasteur en 1912, donde se concluyó que era un parásito diferente. En 1942, G. van der Meer y S. L. Brug informaron la presencia de un microorganismo en pulmones de seres humanos, y en 1951, J. Vanek estableció la causa al demostrar *Pneumocystis* en el exudado de niños que morían de neumonía; durante los decenios siguientes se documentaron la neumonía intersticial plasmocelular, así como las infecciones en animales. En 1955 se informó el primer caso en EUA, y en el decenio de 1970-1979 se inició el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Fue hasta 1986 que J. Mills llamó la atención sobre la frecuencia de *P. carinii* en los pacientes con sida. De acuerdo con J. K. Frenkel, en 1999 el término *P. carinii* se reservó para el parásito inicialmente identificado en ratas; *P. murina*, para las especies que infectan ratones (Keely *et al.*, 2004), *P. wakefieldiae* que infecta otra especie de ratas, y *P. jiroveci*, para la especie que infecta a seres humanos.

### Definición

Neumonía epidémica en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-sida, causada por un hongo oportunista, *P. jiroveci*; se manifiesta por disnea, tos no productiva, fiebre de 38.5 °C y sudoración nocturna.

### Datos epidemiológicos

Antes de 1980 se habían descrito alrededor de 100 casos; en 1991, la incidencia se incrementó a 20 000. A partir de la profilaxis de infección por VIH y con la terapia antirretroviral muy activa (HAART, del inglés *Highly Active AntiRetroviral Treatment*), las cifras se han reducido de manera notable; sin embargo, la morbilidad y mortalidad son altas, y es una de las principales causas de muerte. Ahora se sabe es una infección *de novo* y se desconoce cuál es el reservorio, aunque se señalan a los neonatos y población con alteraciones inmunitarias leves.

• **Cuadro 32-1.** Especies de *Pneumocystis* de acuerdo con diferentes mamíferos

<i>Pneumocystis carinii</i>	Rata
<i>P. wakefielddine</i>	Rata
<i>P. murina</i>	Ratón
<i>P. oryctology</i>	Conejo
<i>P. jiroveci</i>	Hombre
<i>P.</i> de primates no humanos	Macacos
<i>P.</i> de hurón	Hurón
<i>P.</i> de caballos	Caballos
<i>P.</i> de cerdos	Cerdo
<i>P.</i> de perros	Perro

## Etiopatogenia

Es ocasionada por *P. jiroveci* (Stringer *et al.*, 2002, Hughes 2003), antes identificado como *P. carinii* (Delanae, Delanae).

Hasta antes del advenimiento de los métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*), las propiedades biológicas de estos microorganismos eran confusas y controvertidas. Ahora se sabe que presenta estenoxenismo, es decir, especificidad de microorganismo-huésped; por tanto, hay especies distintas de acuerdo con los diferentes mamíferos (cuadro 32-1). Se han descrito variaciones geográficas en sus genotipos, así como mutaciones que incrementan la resistencia y que seguramente se relacionan con la profilaxis con TMP-SMX.

El agente causal es un hongo eucarionte patógeno oportunista, el cual se ha encontrado en pulmones de mamíferos homeotermos. Tradicionalmente se consideró un protozoo, idea que se perpetuó por su buena respuesta al TMP-SMX y la pentamidina. Se ha puntualizado su taxonomía al haberse secuenciado algunos de sus genes de manera individual o en el proyecto genoma. Se ha relacionado con zigomicetos y levaduras rojas por análisis de 5S RNA y 18S rRNA; se ha confirmado la traducción del gen 3 de elongación con especificidad para hongos; por otra parte, tiene un sistema genético que cambia los antígenos de superficie celular como en protozoarios del tipo *Trypanosoma*.

El análisis molecular del gen mitocondrial y de las regiones del espaciador transcrito interno (ITS, del inglés *Internal Transcribed Spacer*) de *P. jiroveci* permiten identificar variaciones en su propio genoma, y se ha evidenciado que las frecuencias dependen de subtipos diferentes.

En sujetos sin manifestaciones clínicas ni radiográficas, la PCR ha permitido demostrar su presencia en diferentes muestras biológicas, como esputo, líquido de lavado broncoalveolar y material naso-oro-faríngeo. Por este motivo se han utilizado los términos de colonización, portador asintomático e infección subclínica.

## Taxonomía

Reino: Fungae

Filo (*phylum*): Ascomycota

Subfilo (*subphylum*): Taphrinomycotina (Archiascomycotina)

Clase: Pneumocystidomycetes

Orden: Pneumocystidales

Familia: Pneumocystidaceae (Ericsson y Winka, 1998)

Género y especie: *Pneumocystis jiroveci* (figura 32-4)

El factor de riesgo más importante es el decremento de la inmunidad celular, sobre todo cuando el recuento de linfocitos CD4+ es menor de 200, pero también se asocia con algunas enfermedades malignas, quimioterapia y, recientemente, con terapéutica biológica con infliximab y rituximab.

*P. jiroveci* tiene capacidad para adherirse a células alveolares por medio de unión a la fibronectina y vitronectina; se ha evidenciado la presencia de  $\beta$ -glucanos en la pared, de los cuales depende el inicio de la respuesta inmunitaria.

La inmunidad celular resulta clave. Los macrófagos expresan receptores para  $\beta$ -glucanos: *Toll* tipo 2, *dectina* 1 e *integrina* CR3; éstos inician vías de emisión de señales que originan activación del factor nuclear  $\kappa$ B y la subsiguiente estimulación en la expresión de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , del inglés *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) e interleucina 8 (IL-8).

## Cuadro clínico

Se manifiesta por una neumonía caracterizada por disnea, tos no productiva, fiebre de 38.5 °C y sudoración nocturna. En ocasiones puede haber neumotórax, el cual se manifiesta por disnea aguda y dolor torácico.

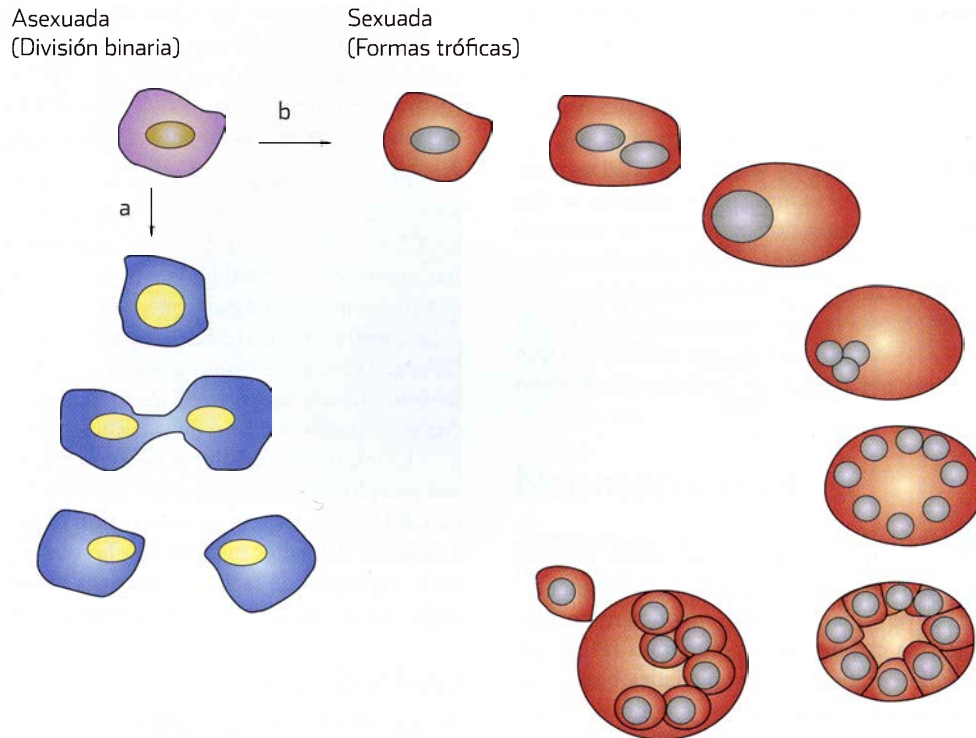
Puede haber afección extrapulmonar (1 a 3%) de ganglios, bazo, hígado, huesos, glándulas suprarrenales, aparatos digestivo y urinario, y piel.

## Estudio microbiológico

En la presentación parasitaria en tejido alveolar (neumocistosis), produce quistes de 5 a 7 micrómetros de diámetro con 5 a 8 endosporas. Se desarrolla en un ciclo asexual de tres estadios: el trofozoito o estado trófico que es haploide, el más pequeño (1.5 a 5 micrómetros), y elipsoide o ameboide; el estado prequístico (esporocito) de tamaño intermedio, producto de la conjugación de dos células haploides, y que pasa por fases de meiosis y mitosis, lo que da lugar a un cigoto oval de cuatro núcleos, y la forma quística (5 a 8 micrómetros/asca) de pared gruesa que da lugar a ocho esporas o ascosporas, y que ya vacío tiene aspecto de copa o sombrero. Se tiñe con Giemsa (GMS), azul de toluidina, tinciones de plata, y se detecta también con estudio inmunohistoquímico, con calcoflúor en microscopio de fluorescencia, anticuerpos monoclonales fluorescentes y PCR; esta última técnica ha sido útil incluso en presencia de granuloma y ausencia de microorganismos.

## Estudios de laboratorio y gabinete

Las muestras pueden obtenerse por biopsia pulmonar, broncoscopia fibróptica y lavado broncoalveolar (figura 32-5). Son auxiliares en el diagnóstico la radiografía de tórax (infiltrados reticulares o granulares finos difusos) y la tomografía axial computarizada (TAC); se observan imágenes en "vidrio



**Figura 32-4.** Representación esquemática de *Pneumocystis jiroveci*. (Modificada de Cushion MT. *Pneumocystis pneumonia*. En: Merz WG, Hay RJ (eds). Topley & Wilson's Medical Mycology. Microbiology and microbial infections. 10th ed. London. Arnold 2005:763-806.)

despulpado" e infiltrados en parche. En 10% pueden observarse quistes múltiples en el parénquima. No se ha logrado su cultivo.

### Diagnóstico diferencial

Infecciones respiratorias por citomegalovirus, por micobacterias atípicas, tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis y criptococosis.

### Tratamiento

El mejor tratamiento consta de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) que inhibe síntesis de folatos, (15 a 25 y 75 a 100 mg/kg/día), divididos en tres dosis diarias por vía intravenosa; pentamidina, 4 mg/kg/día por vía intravenosa; dapsona 100 mg/día, combinada con TMP, 5 mg/kg/día, este último dividido en tres dosis diarias, ambos por vía oral; atovacuna 750 mg/dos veces al día, por vía oral; primaquina (30 mg/día por vía oral, combinada o no con clindamicina, 600 mg cuatro veces al día, por vía intravenosa) y trimetrexato. En ocasiones, cuando la presión arterial de oxígeno es menor de 70 mmHg, se puede agregar prednisona, 40 mg/dos veces al día durante cinco días. Se estudia en animales el uso de equinocandinas.

### Prevención

La pentamidina profiláctica ha disminuido la frecuencia y la gravedad. En pacientes con SIDA y recuentos de linfocitos

CD4 menores de 200 células: TMP-SMX, 160/800 mg tres veces por semana; dapsona, 100 mg/día; atovacuna, 750 mg/12 h; pentamidina, 300 mg mensuales o combinaciones como dapsona-pirimetamina-leucovorín.



**Figura 32-5.** *Pneumocystis jiroveci*, frotis de lavado bronquial (Gomori-Grocot, 100x).

## Bibliografía

- ◆ Boyd AS, Langley M, King LE. *Cutaneous manifestations of Prototheca infections*. J Am Acad Dermatol 1995;32:758-764.
- ◆ Calderon EJ, Dei-Cas E. *Pneumocystis infection: unraveling the colonization-to-disease shift*. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8(3):259-62.
- ◆ Casal M, Linares MJ, Solis F et al. *Appearance of colonies of Prototheca on CHROMagar Candida medium*. Mycopathologia 1997;137(2):79-82.
- ◆ Catherinot E, Lanternier F, Bognoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*. Infect Dis Clin N Am 2010;24:107-138.
- ◆ Chao S, Hsu MM, Lee JY. *Cutaneous protothecosis: Report five cases*. Br J Dermatol 2002;146:688-693.
- ◆ Cushion MT. *Pneumocystis pneumonia*. En: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Hodder Arnold 2005:763-806.
- ◆ Gea-Banacloche JC. *Rituximab-associated infections*. Semin Hematol 2010;47(2):187-98.
- ◆ Hightower KD, Messina JL. *Cutaneous protothecosis: a case report and review of the literature*. Cutis 2007;80(2):129-31.
- ◆ Hightower KD. *Cutaneous protothecosis: a case report and review of the literature*. Cutis 2007;80(2):129-131.
- ◆ Humphrey S, Martinka M, Lui H. *Cutaneous protothecosis following a tape-stripping injury*. J Cutan Med Surg 2009;13(5):273-5.
- ◆ Jensen HE, Aalhaek B, Bloch B, Huda A. *Bovine mammary protothecosis due to Prototheca zopfii*. Med Mycol 1998;36(2):89-95.
- ◆ Jeunon T, Fantin-Ribeiro A, Jeunon-Sousa MA, de Oliveira JC, Maciel de L. *Erythematous plaque and shallow ulcers on right arm and forearm*. Int J Dermatol 2009;48(11):1171-3.
- ◆ Kelly MN, Shellito JE. *Current understanding of Pneumocystis immunology*. Future Microbiol 2010;5:43-65.
- ◆ Krajicek BJ, Thomas Jr. CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Clin Chest Med 2009;30:265-278.
- ◆ Lass F. *Human protothecosis*. Clin Microbiol Rev 2007;20(2):230-242.
- ◆ Mathew LG, Pulimood S, Thomas M et al. *Disseminated protothecosis*. Indian J Pediatr 2010;77(2):198-9.
- ◆ Méndez CM, Silva-Lizama E, Logemann H. *Human cutaneous protothecosis*. Int J Dermatol 1995;34(8):554-555.
- ◆ Pérez M. *Prototheca wickerhamii peritonitis in patients on peritoneal dialysis*. Nefrología 2007;27(1):81-82.
- ◆ Pfaller Ma, Diekema DJ. *Unusual fungal and pseudofungal infections of humans*. J Clin Microbiol 2010;43(4):1495-1504.
- ◆ Piyophiprapong S, Linpiyawon R et al. *Cutaneous protothecosis in an AIDS patient*. Br J Dermatol 2002;146:713-715.
- ◆ Salas-Campos I. *Infecciones pseudofúngicas en humanos III parte*. Sección de educación médica continua. Revista del colegio de microbiólogos y químicos clínicos de Costa Rica 2010;16(1):4-5.
- ◆ Satoh K, Ooe K, Nagayama H, Makimura K. *Prototheca cutis sp. nov., a newly discovered pathogen of protothecosis isolated from inflamed human skin*. Int J Syst Evol Microbiol 2010;60(Pt 5):1236-1240.
- ◆ Scott-Pore R. *Protothecosis*. En: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Hodder Arnold 2005:396-411.
- ◆ Sharma K, Rao P, Krishnamurthy P et al. *Pneumocystis carinii (jirovecii) pneumonia following infliximab infusion for Crohn disease: Emphasis in prophylaxis*. Southern Med J 2007;10(3):331-332.
- ◆ Totet H, Duwat A, Daste G et al. *Pneumocystis jirovecii genotypes and granulomatous pneumocystosis*. Med Malad Infect 2006;36:229-231.
- ◆ Vigna MS, Alberghina J, Del Mónaco S, Galvagno MA. *Prototheca zopfii (Chloophyta) capaz de utilizar "gas oil", registrada por primera vez en aguas contaminadas en Argentina*. Darwiniana 2002;40:45-50.
- ◆ Wirth FA, Passalacqua JA, Kan G. *Disseminated cutaneous protothecosis in an immunocompromised host: A case report and literature review*. Cutis 1999;63(3):185-188.
- ◆ Wissmann G, Morilla R, Friaiza V, Calderón E, Varela JM. *El ser humano como reservorio de Pneumocystis*. Enferm Infect Microbiol Clin 2010;28(1):38-43.
- ◆ Yamada N. *A case of cutaneous protothecosis successfully treated with local thermal therapy as an adjunct to itraconazole therapy in an immunocompromised host*. Med Mycol 2010;48(4):643-646.

# Sección VIII

## Cultivos, tinciones, antimicóticos

### Contenido

33 Medios de cultivo

34 Tinciones, reactivos, colorantes  
y fórmulas diversas

35 Antimicóticos

## 33

### Medios de cultivo

#### Clásicos

Pueden ser de tres tipos: naturales, semisintéticos y sintéticos. Los naturales están elaborados con leche, huevo, granos de cereales, levadura de cerveza, frutas y otros compuestos. Los semisintéticos, como el Sabouraud, aportan una fuente de carbono y nitrógeno. Los sintéticos tienen una composición química bien definida y se usan en investigación; no son de uso sistemático.

Los medios de cultivo clásicos se preparan con facilidad; los ingredientes se disuelven por separado en agua y se mezclan en un matraz de Erlenmeyer; se calientan 15 min a baño María y 5 a 6 min en el mechero, la solución se coloca en tubos y se procesa en autoclave a 110 °C durante 15 a 20 min; al sacarlos se colocan en posición inclinada para aumentar la superficie de cultivo. Se pueden utilizar cajas de Petri, que deben llenarse después de esterilizar el medio.

Si se usa tapón de rosca no se debe tapar herméticamente para facilitar la llegada de oxígeno, o se pueden usar tapones de algodón.

Todas las manipulaciones han de realizarse en el área de esterilidad de la llama de un mechero de Bunsen o en una campana de flujo laminar.

#### Medio glucosado de Sabouraud

Es el medio clásico de aislamiento; en ocasiones no es el idóneo, pero se usa de manera universal para la identificación sistemática de los hongos.

Fórmula original:

Glucosa cruda 4 g

Peptona granulada (*chaptoteaut*) 1 g

Agar agar 2 g

Agua destilada 100 ml

Fórmula modificada:

Glucosa 20 g

Peptona 10 g

Agar agar 20 g

Agua destilada 1 000 ml

#### Medio de Sabouraud con antibióticos

Se añaden, disueltos en 10 ml de acetona, cloranfenicol, 0.05 g, o cicloheximida (Actidione), 0.5 g, o ambos (se dispone en el comercio de medios ya preparados, como Mycosel-agar, Micobiotic-agar, Dermasec-agar), que evitan el crecimiento de bacterias y hongos saprofitos.



Para cualquier aislamiento se recomienda el medio simple de Sabouraud y el adiciónado con antibióticos, pero debe evitarse el cloranfenicol si hay sospecha de actinomicetos, o la cicloheximida (Actidione) si se sospecha de enfermedad por agentes oportunistas.

## Otros medios de cultivo

### Medio líquido de Sabouraud

Es igual al medio simple de Sabouraud, pero sin agar; puede utilizarse para rehidratar cultivos desecados.

Fórmula:

Peptona 30 g  
Glucosa 20 g  
Agua destilada 1 000 ml

### Medio de conservación

No tiene azúcares; se utiliza para evitar el fenómeno de pleomorfismo. Es recomendable sobre todo para dermatofitos.

Fórmula:

Peptona granulada 30 a 40 g  
Agar agar 20 g  
Agua destilada 1 000 ml

### Medio papa (patata)-zanahoria

Estimula la producción de clamidosporas en *Candida albicans* y de peritecios en *Neotestudina rosatii* y *Allescheria boydii*.

Fórmula:

Pulpa de zanahoria 20 g  
Pulpa de papa 20 g  
Gelosa 20 g  
Agua destilada 1 000 ml

Se pelan y pesan las papas y las zanahorias; se sumergen en agua durante 1 h; se machacan en un mortero; la mezcla se calienta 5 min y se filtra a través de una gasa; se añade el agar y se afora a 1 000 ml; se esteriliza durante 10 min a 120 °C.

### Medio papa-zanahoria-bilis de buey

Al medio anterior se agrega 15% de bilis de buey. Estimula la clamidospurulación en *C. albicans*.

### Medio de cereal

Estimula la clamidospurulación en *C. albicans*.

Fórmula:

Cerelac®\* 14 g  
Agar 10 g  
Agua destilada 1 000 ml

\*Producto comercial que contiene: harina de trigo, maíz, arroz, cebada, avena y extracto de malta.

### Medio agar-harina de maíz (corn meal)

Estimula la clamidospurulación en *C. albicans*.

Fórmula:

Harina de maíz 62.5 g  
Agua destilada 1 500 ml  
Agar 19 g

Se colocan la harina de maíz y el agua destilada a 60 °C durante 1 h; se filtra y luego se agrega el agua.

### Agar para clamidosporas

Estimula la clamidospurulación en *C. albicans*.

Fórmula:

Sulfato de amonio 1 g  
Fosfato monopotásico 1 g  
Azul de tripano 0.1 g  
Polisacárido purificado 20 g  
Agar 15 g  
Biotina 5 g  
Agua destilada 1 000 ml

Se suspenden 37 g del polvo deshidratado de la fórmula en el agua destilada y se deja remojar durante 15 min; se hierve durante un minuto agitando frecuentemente; se distribuye en los tubos y se esteriliza a 121 °C durante 20 min.

### Medio de arroz

Favorece la fructificación y evita el pleomorfismo en dermatofitos.

Fórmula:

Gelosa 20 g  
Arroz con cáscara 20 g  
Peptona 2 g (optativa)  
Agua destilada 1 000 ml

### Medio de plátano (banana) (B-M-80, Ditrani)

Se utiliza para dermatofitos, *Candida* y otros hongos.

Fórmula:

Pulpa de plátano 60 g  
Ácido tartárico al 1% 100 ml  
Agar GC 32.5 g  
Agua bidestilada 400 ml

Se tritura la pulpa de plátano en un mortero, se mezcla con el ácido tartárico y 300 ml de agua bidestilada, y se calienta hasta la ebullición. Se regula el pH a 5 con ácido tartárico. Se filtra en gasa. Se añade el agar previamente disuelto en los 100 ml de agua bidestilada restantes. Se calienta hasta la ebullición y se completa la homogeneización. Se ajusta el pH a 6 a 6.5. Se distribuye dentro de tubos y se esteriliza en autoclave a 121 °C por 15 min.

### Medio de Czapek (Czapek-Dox)

Sirve para estudiar *Aspergillus* y *Penicillium*.

Fórmula:

Nitrato de sodio 3 g  
 Sacarosa 30 g  
 Fosfato dipotásico 1 g  
 Cloruro de potasio 0.5 g  
 Sulfato de magnesio 0.5 g  
 Sulfato de hierro 0.01 g  
 Agar 15 g  
 Agua destilada 1 000 ml

### Medio de Sabouraud con aceite de oliva

Se utiliza para cultivar *Malassezia (Pityrosporum)*. Al medio de Sabouraud con antibióticos se agrega aceite de oliva al 10%. El aceite se esteriliza por separado y se agrega el medio cuando esté a 50 °C y se vierte en los tubos o las cajas de Petri.

### Medio *Malassezia* sp (*Pityrosporum*) con bilis de buey (Dixon modificado)

Fórmula:

Agar extracto de malta 50 a 60 g  
 Bilis de buey 20 g  
 Tween 40, 10 ml  
 Glicerina 2.5 ml  
 Agua destilada 1 000 ml

Se mezclan los componentes y se disuelven a baño María; se vierte en tubos y se esteriliza 20 min a 120 °C. Se pueden añadir antibióticos antibacterianos.

### Medio con ácido oleico y vitamina A

Se utiliza para *Malassezia* sp.

Fórmula:

Sabouraud simple 6.5 g  
 Tween 80 1 ml  
 Ácido oleico 10 g  
 Vitamina A 10 gotas  
 Cloranfenicol 0.5 g  
 Agua destilada 100 ml

### Medio para dermatofitos (DTM, *Dermatophyte Test Medium*)

Es un medio con antibióticos (por lo que inhibe bacterias y hongos contaminantes), que contiene además un indicador, el rojo fenol, que cambia de amarillo a rojo en presencia de dermatofitos. Sin embargo, puede haber positivos falsos si no se examina en etapas tempranas o las concentraciones de antibióticos son insuficientes, y aquí la morfología no es tan característica ni el medio es óptimo para la observación microscópica.

Fórmula:

Fitona o peptona de soya (soja) 10 g  
 Dextrosa 10 g  
 Agar 20 g

Rojo fenol (fenolsulfonftaleína) 40 ml  
 Ácido clorhídrico (HCl) 0.8 N 6 ml  
 Agua destilada hasta 1 000 ml

Se agregan los antibióticos disueltos en acetona como para el medio de Sabouraud; se esteriliza a temperatura de 115 °C durante 10 min.

La solución de rojo fenol se prepara con 0.5 g de este último en 15 ml de hidróxido de sodio (NaOH) 0.1 N más 85 ml de agua.

### Medio para dermatofitos (DBM, *Dermatophyte Blue Medium*)

Medio de cultivo para dermatofitos, aún no disponible en el comercio. Se emplea azul de bromotimol como marcador colorimétrico; es más específico y fácil de valorar que el rojo fenol; cambia de color más rápido con la alcalinización del pH. Los mohos no dermatofitos no producen un cambio importante de color sino hasta que las colonias están bien desarrolladas; esto disminuye la frecuencia de resultados positivos falsos.

Fórmula:

Peptona de soya 0.5%  
 Dextrosa 0.5%  
 Azul de bromotimol 0.05%  
 Cloranfenicol 0.0125%  
 Cicloheximida (Actidione) 0.05%  
 Se ajusta a pH de 5.5 ( $\pm 0.1$ )

### Extracto de malta o de cerveza

Estimula la fructificación en los hongos.

Fórmula:

Harina de malta 200 g  
 Agua destilada 1 000 ml

Se coloca a 45 °C; luego se intenta aumentar 1 °C por minuto hasta 70 °C en 10 min. Se verifica mediante coloración con yodo si ha desaparecido todo el almidón. Es necesario dejar a 70 °C hasta que desaparezca todo el almidón. A continuación se filtra la mezcla y se agrega clara de huevo (una clara por cada 2 L). Se esteriliza a 125 °C durante 45 min. Se afora a 1 L y se esteriliza a 110 °C.

### Gelosa de malta (agar extracto de malta)

Se obtiene al agregar gelosa al 2% al extracto de malta líquido.

### Extracto de levadura (agar extracto de levadura)

Fórmula:

Extracto de levadura 15 g  
 Agar bacteriológico 20 g  
 Agua destilada 1 100 ml  
 pH de 6

La “solución madre” se prepara al diluir el extracto de levadura en 100 ml de agua y esterilizar por filtración. Se disuelve el agar en el resto del agua, se esteriliza en autoclave durante 15 min a 121 °C, se añaden a esta mezcla 6 ml de la solución madre, y se deja enfriar a 45 °C.

### Medio de infusión de cerebro-corazón (BHI, *Brain Heart Infusion*)

Sirve para cultivar actinomicetos y obtener la fase levaduriforme de hongos dimorfos.

Fórmula:

Infusión de cerebro de becerro 200 g

Infusión de corazón de buey 250 g

Peptona 10 g

Glucosa 2 g

NaCl 5 g

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 2 g

Agua potable hasta 1 000 ml

Se ajusta a pH de 7

Este medio puede quedar geloso si se agregan 18 g de gelosa/L.

### Medio Lactrimel o Lactrimel de Borelli

Tiene pocos nutrientes; estimula la producción de pigmentos y la fructificación de muchos hongos, principalmente dermatofitos, así como de clamidosporas en *C. albicans*.

Fórmula:

Harina de trigo 14 g

Miel 7 g

Leche de vaca 14 g

Agar 14 g

Cloranfenicol 0.25 g

Agua 1 000 ml

### Medio para penetración de pelos *in vitro*

Sirve para observar órganos perforadores que están presentes en *Trichophyton mentagrophytes*, mas no en *T. rubrum*.

Fórmula:

Agua destilada 20 ml

Extracto de levadura al 10% 2 a 3 ml

En una caja de Petri se colocan pelos rubios de niño pre-púber, de 1 cm de longitud, esterilizados; se agrega la solución preparada, se inoculan las colonias por estudiar y se dejan transcurrir tres a cuatro semanas. En medicina veterinaria se usan pelos de caballo, con resultados igualmente buenos.

### Medio de agar Biggy (*Bismuth-Glucose-Glycine-Yeast Agar*)

La palabra “Biggy” es un acrónimo de bismuto-glucosa-glicina-agar de levadura (*Bismuth-Glucose-Glycine-Yeast Agar*). Fue descrito por W. Nickerson en 1947 y se basa en la propiedad de algunas levaduras para reducir las sales inorgánicas.

Fórmula:

Glucosa 10 g

Extracto de levadura 1 g

Glicina 10 g

Citrato de bismuto amónico 5 g

Sulfito de sodio 3 g

Cloranfenicol 5 g

Agar 20 g

Agua destilada 1 000 ml

Con este medio se forma sulfuro de bismuto, y las colonias de *Candida* adoptan una coloración que varía de café (marrón) a negro. Asimismo, los compuestos de bismuto y azufre formados inhiben las bacterias. No deben incubarse durante más de cinco días porque puede haber resultados positivos falsos.

Su preparación se ha simplificado con los medios comerciales, los cuales contienen una fórmula prácticamente igual (con la salvedad del cloranfenicol) y con pH ajustado a  $6.8 \pm 0.2$ ; sin embargo, no es fidedigno en la diferenciación de especies.

### Medio de agar-dextrosa-urea

Se utiliza para observar la producción de ureasa, por ejemplo en *T. mentagrophytes* y *Cryptococcus neoformans*.

Fórmula:

Dextrosa 1 g

Peptona 1 g

Fosfato monopotásico 2 g

Urea 20 g

Rojo fenol 0.012 g

Agua destilada 1 000 ml

Se disuelven, filtran y esterilizan los ingredientes; se disuelven por separado 15 g de agar en 900 ml de agua destilada y se esterilizan. Después de enfriar se añade la solución de urea.

### Medio de Staib

Sirve para identificar *C. neoformans*, puesto que adquiere color café (marrón) oscuro en este medio.

Fórmula:

*Guizotia abyssinica* (alpiste negro) (o ácido cafeico) 50 g

Glucosa 1 g

Creatinina 1 g

Fosfato monopotásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 1 g

Agar 15 g

Se hierve el polvo de las semillas de *Guizotia abyssinica* en 1 000 ml de agua destilada durante 30 min; se filtra, y se repone el volumen hasta 1 L con agua destilada. Se añaden los otros componentes; se esteriliza a 120 °C durante 20 min. El pH final debe ser de 5.5.

### Agar alpiste negro

Fórmula:

Semilla de *niger* o alpiste negro (*Guizotia abyssinica*) pulverizado, 70 g

Cloranfenicol 50 mg  
 Agar bacteriológico 20 g  
 Agua destilada 1 000 ml

Se remoja el alpiste negro en 1 L de agua, se hierve 30 min y luego se filtra en gasa y papel filtro. Se repone el volumen a 1 L de agua y se esteriliza a 120 °C por 20 min. *C. neoformans* adquiere un color café (marrón) oscuro. Se utiliza para su identificación y aislamiento de sustratos muy contaminados. Para su aislamiento se procesan las muestras a partir de una suspensión de 0.05 g de polvo en 15 ml de solución salina fisiológica estéril con 0.3 g/L de cloranfenicol. Se siembran con un escobillón en placas de Petri.

### Medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol

Para diferenciar *C. neoformans*. La L-canavanina inhibe el crecimiento de *C. neoformans* var. *neoformans*. De las cepas serotipo A, 60% es resistente a L-canavanina, pero no asimilan la glicina presente en el medio.

Fórmula:

#### Solución A

Glicina 10 g  
 Fosfato monopotásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 1 g  
 Sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ) 1 g  
 Tiamina-HCl 1 mg  
 Sulfato de L-canavanina 30 mg  
 Agua destilada 100 ml  
 Se disuelven los ingredientes y se esterilizan por filtración (0.45  $\mu\text{m}$ ), a un pH de 5 a 6

#### Solución B

Azul de bromotimol 0.4 g  
 Hidróxido de sodio (NaOH) al 0.01N 64 ml  
 Agua destilada 36 ml  
 Se prepara de la siguiente manera:  
 Solución B 20 ml  
 Agar 20 g  
 Agua destilada 880 ml

Se mezclan y se esterilizan a 15 lb por 15 min. Se enfría a 50 °C y se agregan 100 ml de la solución A. Se mezcla bien y se vierte.

La lectura se realiza a las 72 h; *C. neoformans* var. *neoformans* no desarrolla colonia ni cambia de color (amarillo dorado); *C. neoformans* variedad *gattii* crece y cambia de color el medio a azul cobalto por modificaciones en el pH.

### Medio de Gorodkova

Para el desarrollo de ascas de *S. cerevisiae* y *S. bayanus*.

Fórmula:

Glucosa 0.63 g  
 Cloruro de sodio (NaCl) 1.30 g  
 Extracto de carne 2.50 g  
 Agua destilada 250 ml

Se mezclan y se hierven los ingredientes por 5 min; posteriormente se esterilizan durante 15 min a 121 °C.

### Medio mínimo de esporulación

Se emplea para estimular conidiación en mohos y para aislar hongos del suelo.

Fórmula:

Acetato de potasio 10 g  
 Extracto de levadura 2.5 g  
 Dextrosa 1 g  
 Agar bacteriológico 30 g  
 Agua destilada 1 000 ml

Se hierven todos los ingredientes por 10 a 15 min y posteriormente se esterilizan en autoclave durante 15 min a 121 °C.

### Agar extracto de suelo

Recomendado para mantener la fase micelial de *H. capsulatum* y *B. dermatitidis*; favorece la producción de cleistotecios en *Ajellomyces dermatitidis*.

Fórmula:

Tierra de jardín 500 g  
 Agua de la llave 1 200 ml  
 Glucosa 2 g  
 Extracto de levadura 1 g  
 Fosfato monopotásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 0.5 g  
 Agar 15 g

Debe mezclarse el agua con la tierra y esterilizar durante 3 h a 121 °C; después se pasa por papel filtro mientras está caliente; se repone el volumen con agua hasta 1 000 ml y se añade el resto de los ingredientes; se ajusta el pH a 7 y se esteriliza de nuevo a 121 °C durante 20 min.

### Medio de transporte para hongos (medio de Stuarts)

Fórmula:

Tioglicolato de sodio 1 g  
 Glicerofosfato de sodio 10 g  
 Cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2$ ) 100 mg  
 Azul de metileno 0.002 mg  
 Agua destilada 1 000 ml  
 El pH debe ser de 7.3

### Medio de Bennett

Se utiliza para actinomicetos.

Fórmula:

Extracto de levadura 19 g  
 Extracto de carne 18 g  
 NZ Amida A 2 g  
 Caseína para digestión 1 g  
 Glucosa 10 g  
 Gelosa 15 g  
 Agua destilada 1 000 ml

### Medio de Löwenstein-Jensen

Se emplea para actinomicetos, micobacterias y *Actinomyces* spp.

**Fórmula:**

Fosfato monopotásico 2.4 g  
 Sulfato de magnesio 0.24 g  
 Citrato de magnesio 0.6 g  
 Asparagina 3.6 g  
 Glicerina 12 ml  
 Agua destilada 600 ml  
 Fécula de papa (patata) 30 g  
 Huevos frescos 1 000 ml  
 Solución de verde de malaquita al 2% 20 ml

Las sales se disuelven por calentamiento y esta solución se distribuye en frascos que se esterilizan durante 30 min a 110 °C.

En un recipiente de 3 L con perlas de vidrio, se ponen los 30 g de fécula de papa la cual previamente se esterilizó durante 30 min a 120 °C, y la solución preparada con anterioridad. En seguida se coloca el recipiente a baño María a 100 °C y se agita de manera continua hasta que el líquido se torna translúcido en alrededor de 15 a 20 min. Se deja 1 h a 56 °C. Los huevos se sumergen 1 h en alcohol de 90 grados; a continuación se rompen uno tras otro en un vaso de precipitado y se vierten en una probeta de 1 L; se homogeneizan con una varita de vidrio o un agitador mecánico y se filtran a través de una gasa.

Un litro de ese preparado se mezcla con un frasco de fécula y se le agregan 20 ml de verde de malaquita. La mezcla se deja en reposo 1 h antes de distribuirse en los tubos o en las cajas de Legroux. El medio se coagula con un solo calentamiento a 85 °C durante 40 min.

**Medio para hidrólisis de la caseína**

Es útil para tipificar *Nocardia* spp.

**Fórmula 1:**

Leche entera en polvo 4 cucharadas  
 Agua destilada 50 ml  
 Sig.: **A**  
 Agar 20 g  
 Agua destilada 1 000 ml  
 Sig.: **B**

Se esterilizan ambas preparaciones. En una caja de Petri se mezclan dos tubos de agar con uno de leche, se deja solidificar y se siembra la colonia problema.

**Fórmula 2:**

Dextrosa 1 g  
 Agar bacteriológico 1.5 g  
 Agua destilada 50 ml  
 Sig.: **A**  
 Leche descremada ("Skim milk") 1.5 g  
 Agua destilada 50 ml  
 Sig.: **B**

Se esterilizan por separado A y B a 10 lb de presión durante 10 min; se dejan enfriar a 45 °C, se vacían en cajas de Petri y se mezclan.

**Medio para hidrólisis de tirosina, xantina o hipoxantina**

Sirve para tipificar *Nocardia* spp.

**Fórmula:**

Peptona 5 g  
 Extracto de carne 3 g  
 Agar 15 g  
 L-tirosina 5 g  
 (o xantina o hipoxantina) 4 g  
 Agua destilada 1 000 ml  
 pH 7

La tirosina, xantina o hipoxantina debe distribuirse de manera uniforme en todo el medio y luego se esteriliza durante 15 min a 110 °C.

**Medio para hidrólisis de la gelatina diluida**

Sirve para estudiar actinomicetos.

**Fórmula:**

Gelatina 4 g  
 Agua destilada 1 000 ml

Es preciso envasarla en tubos y esterilizarla durante 15 min a 110 °C. Se usan tubos para hemólisis con 4 ml de gelatina al 0.4%; se depositan en la superficie del medio pequeños fragmentos de la colonia por estudiar. Se incuba a 37 °C durante 7 a 14 días. Debe agregarse 1 ml de nilhidrina al 0.24% en butanol y sustituir el tapón de algodón por una canica como condensador. Entonces debe calentarse a baño María durante 5 min, agitarla de manera vigorosa y dejarla reposar. La hidrólisis se manifiesta por la formación de un anillo de color púrpura o violeta.

**Agar tirosina**

Es útil para diferenciar especies de actinomicetos.

**Fórmula:**

Agar nutritivo 23 g  
 Tirosina 5 g  
 Agua destilada 1 000 ml

El agar se disuelve por calentamiento en 900 ml de agua; después se deja enfriar a 55 °C.

La tirosina se disuelve aparte, en 100 ml de agua a temperatura ambiente, y entonces se mezclan ambas soluciones; debe tenerse cuidado de que los cristales de tirosina se distribuyan de manera homogénea. Se esteriliza la mezcla durante 15 min a 121 °C.

**Medio para zimograma****Fórmula:**

Peptona 10 g  
 Cloruro de sodio (NaCl) 5 g  
 Hidróxido de sodio (NaOH) 1N 1 ml

Carbohidrato (glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa, galactosa, rafinosa, trehalosa, etc.) 20 g  
 Agua destilada 1 000 ml

Se esterilizan mezclados a 10 lb de presión por 15 min.

### Medio de coco

Se emplea para el aislamiento de hongos levaduriformes y para estimular el crecimiento y la formación de pigmento de *Actinomyces pelletieri* y *Trichophyton violaceum*.

Fórmula:

Agua de coco filtrada 100 ml  
 Peptona 1 g  
 Agar bacteriológico 2 g  
 pH a 5

Se mezclan los ingredientes y se esteriliza en autoclave durante 15 min a 121 °C.

### Medio de Garrod

Para aislar actinomicetos y conservarlos.

Fórmula:

Extracto de carne 3 g  
 Cloruro de sodio 5 g  
 Peptona 10 g  
 Almidón soluble 1 g  
 Agar 20 g  
 Agua destilada 1 000 ml

Se disuelven los ingredientes en el agua. Se esteriliza a 120 °C durante 15 min y se envasa.

### Caldo de tioglicolato con soya [soja] tripticasa

Se usa para actinomicetos anaerobios.

Fórmula:

Caldo de tioglicolato 29.50 g  
 Caldo de soya tripticasa 1.50 g  
 Caldo de triptosa 1.25 g  
 Agua destilada 1 000 ml

### Medio para corinebacterias

Para aislamiento de especies del género *Corynebacterium*.

Fórmula:

Suero fetal bovino 20 ml  
 Agar bacteriológico 2 g  
 Agar 199 (preparado) 78 ml

Se mezclan los componentes y se envasan. Se esterilizan a 15 lb de presión por 20 min.

### Medios para *F. pedrosoi*

Medio de Sabouraud, se obtienen colonias en 30 días.

Medio de cultivo con quelante de calcio (EGTA), 2 mmol/L<sup>-1</sup>; induce el desarrollo de colonias en 21 días.

Medios de árboles frutales nativos de América:

*Theobroma grandifloru* (región del Amazonas); contiene en el mesocarpo del fruto:

Potasio 34.3 mg/100 g  
 Fósforo 15.7 mg/100 g  
 Magnesio 13.0 mg/100 g

*Bactris gasipaes* ("palma de durazno") contiene en el mesocarpo de sus frutos:

Potasio 289.3 mg/100 g  
 Calcio 24.7 mg/100 g  
 Magnesio 17.6 mg/100 g; además de ser rico en ácidos grasos.

Previo lavado, el mesocarpo de los frutos de estos árboles se separa de las semillas, se diluye a una proporción de 1:3 en agua desionizada destilada; se mezcla para homogeneizar y se centrifuga a 4 000 revoluciones por minuto durante 5 min. El sobrenadante se recolecta y filtra en papel filtro, el pH se regula a 2.7 con HCl y se esteriliza en autoclave.

En estos medios se logra inducción de esclerotes en 48 h.

### Medio de Kurung

Es útil para conservar hongos patógenos en su forma parasitaria.

Fórmula:

Fécula de papa (patata) 1 g  
 Agua destilada 100 ml  
 Mezcla de huevo 150 ml

El agua con la fécula de papa se calienta en el mechero de Bunsen hasta que la mezcla se gelifique, entonces se esteriliza a 115 °C durante 15 min.

Se agita la mezcla de huevos (que contiene 100 ml de yemas y 40 ml de huevos enteros) en presencia de perlas de vidrio, y se agrega con técnica estéril a la fécula de papa. El medio se reparte en tubos y se deja coagular inclinado a 90 °C durante 1 h.

### Medio de urea de Christensen

Permite comprobar la presencia de ureasa; cuando es positiva el color del medio viral de rosado a rojo (por ejemplo, *Cryptococcus*).

Fórmula:

Peptona 0.1 g  
 Glucosa 0.5 g  
 NaCl 0.5 g  
 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.2 g  
 Agar 1.5 g  
 Agua destilada 100 ml  
 Rojo fenol 0.012 g

Se disuelven los componentes y se ajusta el pH a 6.8; luego se esteriliza el medio, se enfría y se añade urea al 20%, 0.5 ml por cada 4.5 ml de medio. La urea se esteriliza previamente para filtración. Esta prueba se ha simplificado utilizando Bactourea R Broth (Difco Lab<sup>®</sup>, Detroit).

Hoy se ha simplificado la preparación de muchos medios de cultivo al utilizar medios deshidratados a los que solamente hay que añadir la cantidad correcta de agua, y esterilizar.

### Técnica de recuperación de cultivos aparentemente no viables

Algunos cultivos que parecen ya no ser viables, en ocasiones se reactivan al añadir una nueva capa de agar al medio.

En condiciones asépticas, con una pipeta Pasteur se depositan 2 a 3 ml de agar dextrosa Sabouraud a 50 °C

sobre la colonia aparentemente no viable, se incuba el cultivo a 30 °C; se revisa periódicamente para observar algún crecimiento que surja a través de la capa fina de agar.

Una vez que se ha logrado un desarrollo sobre esta capa, se transfiere el nuevo crecimiento a un tubo con agar papa-dextrosa (APD) y con extracto de levadura al 1%.

Si no llegara a presentarse desarrollo de nuevas colonias al cabo de tres o cuatro semanas se desecha el tubo.

## Bibliografía

- Alba-Flores J, Garza-Garza D, Martínez E, Osorio M, Ruiz A, Sandoval MA, Tovar C, Trujillo A. *Manual de micología médica*. 3a ed. Laboratorio de Micología, Departamento de Microbiología, Escuela de Ciencias Biológicas. México. IPN 1982.
- Batista da Silva M, Pereira da Silva J, Pereira Yamano S, Salgado U, Picanço-Diniz J, Guedes C. *Development of Natural Culture Media for Rapid Induction of Fonsecaea pedrosoi Sclerotic Cells In Vitro*. J Clin Microbiol 2008;46(11):3839-3841.
- Bonifaz A. *Micología médica básica*, 3a ed. México. McGraw-Hill 2009:499-507.
- Emmons ChW, Binford CH, Utz JP, Kwon-Chung KJ. *Medical mycology*, 3rd ed. Philadelphia. Lea & Febiger 1977:535-569.
- Li XF, Yong S, Chen W, Chen H, LV G, Liu LV. *A new medium for diagnosis of dermatophyte infection*. Eur J Dermatol 2009;19(1):34-37.
- López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*, 2a ed. México. Trillas 2006:149-178.

## Técnicas de tinción

### Albert

Sirve para observar granos por hongos verdaderos.  
Se mezclan 3 ml de solución de Albert con 6 ml de agua destilada y 1 ml de glicerina.  
Se coloca un grano en un portaobjetos.  
Se agregan varias gotas de la mezcla sobre el grano.  
Se oprime fuertemente con un cubreobjetos.  
Se observa al microscopio.

### Anaranjado de acridina

Se fijan las preparaciones en alcohol absoluto durante 1 min, posteriormente se sumergen en ácido acético al 1% y se lavan con agua destilada.  
Se tiñen con anaranjado de acridina durante 2 min.  
Se elimina el exceso de colorante con amortiguador (*buffer*) de fosfatos durante 1 min.  
Se diferencia en cloruro de calcio 0.1 M durante 1 a 2 min.  
Se deshidrata, aclara y monta en resina sintética no fluorescente.  
**Nota:** Los reactivos para esta técnica se encuentran disponibles en el mercado mexicano.

### Azul de metileno

Se cubre el portaobjetos con la solución saturada de azul de metileno durante 30 s.  
Se enjuaga con agua corriente.  
Se seca y se observa.

### Azul alciano

Es útil para teñir *Cryptococcus neoformans*; las levaduras se colorean de azul claro, y los mucopolisacáridos de color turquesa.  
Se tiñen los cortes con azul alciano durante 20 min.  
Se lavan con agua corriente.  
Se tiñen con safranina durante 5 min.  
Se deshidratan con pases sucesivos por alcoholes al 50, 70 y 95%, y absoluto.  
Se montan en resina sintética.

### Blanco de calcoflúor®

Es un blanqueador utilizado en la industria textil y del papel; está disponible en el comercio (Blankofor, Bayer; Calcofluor White, Polysciences; Fluorescent brightener, Sigma)®.

La solución se prepara con 1 g de polvo de calcoflúor blanco (Polysciences. Warrington PA) en 100 ml de agua destilada (solución madre al 0.1%), y se calienta suavemente.  
Se coloca en un portaobjetos una gota de solución de KOH con una gota de la preparación y se coloca un cubreobjetos, se calienta ligeramente y se examina al microscopio de fluorescencia.  
Se puede diluir también 1:10 en solución acuosa de azul de Evans al 0.05% como coloración de fondo.

### Dominici

Se colorea con solución de Dominici durante 10 a 15 min hasta obtener un tinte oscuro.  
Se enjuaga con agua.  
Se colorea con azul de toluidina en agua destilada al 1% durante 2 min.  
Se enjuaga con agua.  
Se diferencia con agua acética a 1:500.  
Se lava con agua.  
Se pasa por alcohol absoluto.  
Se pasa por tolueno.  
Se monta en resina oxidada o aceite de cedro.

### Giemsa

Se hace el frotis de la manera habitual y se fija con alcohol absoluto durante 15 min.  
Se cubre con solución de Giemsa.  
Se deja reposar 45 a 60 min.  
Se lava, se seca y se observa al microscopio.  
La solución de Giemsa se diluye en agua destilada neutra o alcalina; puede alcalinizarse con carbonato de bario, 1 gota/ml de agua.

### Gomori-Grocott (impregnación argéntica)

Se fija la preparación con metanol absoluto o calor.  
Se humedece ligeramente con agua destilada.  
Se coloca en un baño de ácido crómico durante 10 min.  
Se cubre con agua corriente durante 5 s.  
Se coloca en un baño de bisulfito de sodio durante 1 min.  
Se coloca en agua destilada durante 1 min.  
Se coloca en un baño de solución de metenamina-nitrato de plata por 5 a 10 min, hasta lograr un tono marrón claro.  
Los cortes se tiñen de color café (marrón) amarillento; se observan al microscopio; utilizando pinzas parafinadas (para evitar contactos metálicos). Si la coloración es pálida antes de lavar, se repite el paso anterior durante otros 60 s.



Se lava brevemente con agua caliente, luego con agua tibia y después con agua fría.

Se lava enseguida con agua destilada.

Se coloca en un baño de cloruro de oro durante 10 s.

Se lava con agua destilada.

Se coloca en un baño de tiosulfato de sodio durante 3 min.

Se cubre con agua corriente durante 30 s.

Posteriormente se cubre con verde brillante durante 30 s.

Se lava con etanol 70%, 95% y absoluto; dos veces con cada uno y posteriormente se lava con xilol.

Se cubre con bálsamo del Canadá o resina y se coloca un cubreobjetos.

### Gram

Se hace el frotis de la manera habitual y se fija a la flama.

Se cubre con cristal violeta (o violeta de genciana) durante 1 min, y después se lava ligeramente con agua corriente.

Se cubre con yodopovidona (Lugol) durante 1 min.

Se lava con agua corriente.

Se decolora con alcohol-acetona (1:1).

Se lava ligeramente con agua corriente.

Se cubre con safranina durante 30 s.

Se lava con agua corriente.

Se deja secar y se observa al microscopio.

Todos los hongos son grampositivos, excepto *Cryptococcus* que, por la presencia de su cápsula, casi no toma la coloración.

### Gridley

Con esta tinción, los hongos, las fibras elásticas y la mucina toman un color rosado a púrpura sobre fondo amarillo.

Es muy útil en *Histoplasma* y *Lacazia loboi*.

Se fija de la manera usual.

Se pasa por xilol, alcohol absoluto, alcohol al 95% y agua destilada.

Se coloca en solución acuosa de ácido crómico al 4% durante 1 h.

Se enjuaga en agua corriente durante 5 min.

Se sumerge en reactivo de Coleman Feulgen durante 15 min.

Se enjuaga tres veces en agua sulfurosa.

Se lava con agua corriente durante 15 min.

Se coloca en solución de aldehído-fucsina durante 15 a 30 min.

Se retira el exceso de colorante con alcohol al 95%.

Se enjuaga con agua corriente.

Se contrafija ligeramente con solución amarilla de metanilo.

Se enjuaga en agua corriente.

Se deshidrata con alcohol al 95% y alcohol absoluto.

Se aclara con xilol.

Se monta.

### Hematoxilina y eosina

Se cubre con hematoxilina al 0.2% durante 10 min.

Se lava con agua durante 10 min.

Se diferencia con alcohol más HCl.

Se azula con carbonato de litio.

Se cubre con eosina azulosa, 1:5 000 durante 5 min.

Se enjuaga con agua y se escurre.

Se colorea con azafrán alcohólico al 2.5% algunas gotas durante 5 min.

En caso de coloración excesiva, se lava con alcohol de 96 grados; si no hay, alcohol absoluto.

Se pasa por tolueno.

Se monta en resina.

### Hotchkiss-Mac Manus (tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS])

Se elimina la parafina.

Se lava con alcohol absoluto.

Se lava con alcohol de 70 grados.

Se cubre con ácido peryódico durante 5 min a temperatura ambiente.

Se lava con agua corriente durante 15 min.

Se sumerge la preparación en reactivo de Schiff durante 15 a 45 min (promedio 30 min).

Se sumerge en agua sulfurosa durante 10 a 15 min.

Se lava con agua corriente durante 10 min.

Se cubre con verde de malaquita al 0.02% o verde brillante (como coloración de fondo).

Se lava con agua corriente durante 10 min.

Se decolora y deshidrata en baños de alcohol a 70%, 80% y absoluto durante 2 min con cada baño.

Se dan dos baños de 2 min cada uno con xileno.

Se monta en resina sintética.

### May Grünwald-Giemsa

Se lavan los cortes con agua neutra.

Se cubre con colorante de May Grünwald (1 ml en 4 ml de agua destilada neutra) durante 15 min a 37 °C.

Sin lavar, se colorea con Giemsa (tres gotas en 2 ml de agua destilada neutra), 40 min a 37 °C.

Se lava con agua destilada.

Se diferencia con ácido acético débil.

Se lava nuevamente.

Se deshidrata con alcohol-acetona (1:1).

Se pasa por tolueno.

Se monta en resina.

### Mucicarmín de Mayer

Es útil para teñir *C. neoformans*; la mucina se colorea de rosado intenso, los núcleos de negro, y las cápsulas de amarillo.

Se elimina la parafina de los cortes con xileno y después se pasan por las soluciones alcohólicas, pero en orden decreciente (al 95%, 80% y 75%).

Se tiñe con solución de Weigert durante 7 min.

Se lava con agua corriente durante 5 a 10 min.

Se sumerge en mucicarmín durante 30 a 60 s.

Se lava con agua destilada.

Se tiñe con amarillo de metanilo durante 1 min.  
 Se lava rápidamente con agua destilada.  
 Se lava rápidamente con alcohol al 95%  
 Se deshidrata con dos pases por alcohol absoluto.  
 Se aclara con 2 o 3 pases por xileno y se monta en resina sintética.

### Múltiple de Paragón

Después de tomar la muestra, se fija de inmediato con alcohol isopropílico al 70% durante 3 min.  
 Se sumerge la laminilla cinco veces en alcohol isopropílico diluido con agua (1:4).  
 Se sumerge la laminilla cinco veces en agua.  
 Se cubre con reactivo de Paragón, 5 s.  
 Se enjuaga con agua.  
 Se quitan las asperezas de los extremos.  
 Se coloca una gota de agua sobre la muestra.  
 Se ubica el cubreobjetos sobre el agua y se examina.

### Papanicolaou, tinción rápida de

Los núcleos se tiñen de azul oscuro-violeta, mientras que los citoplasmas se pueden teñir de rosado, azul-verdoso, rojo o anaranjado.  
 Los reactivos que se emplean (hematoxilina-Papanicolaou, anaranjado G y eosina ácida-50) se encuentran disponibles en el comercio.  
 Se fija con alcohol de 96 grados.  
 Se pasa 10 veces por agua corriente.  
 Se cubre con hematoxilina-Papanicolaou durante 40 s.  
 Se enjuaga con agua corriente hasta eliminar el colorante.  
 Se pasa 10 veces por alcohol de 96 grados.  
 Se coloca en un baño de Anaranjado G 40 s.  
 Se pasa 10 veces por alcohol de 96 grados.  
 Se colorea con eosina ácida durante 40 s.  
 Se pasa 10 veces por alcohol de 96 grados.  
 Se pasa 10 veces por alcohol absoluto.  
 Se pasa 10 veces con lentitud por alcohol absoluto más xilol.  
 Se pasa 10 veces por xilol.  
 Se monta en laminilla.

### Tinta china

Para visualizar *C. neoformans* en líquido cefalorraquídeo.  
 La tinta china se emplea en una dilución de 1:2 con agua destilada.  
 Se coloca una gota del producto biológico por examinar en un portaobjetos con una gota de tinta china y se coloca el cubreobjetos.

### Wright

No es necesario fijar el frotis.  
 Se cubre con colorante de Wright durante 2 min.  
 Se agrega solución amortiguadora (*buffer*), moviendo continuamente la laminilla para lograr la adecuada distribución de los reactivos.

Se dejan los reactivos 3 a 4 min hasta que se forme una nata de color verde metálico.  
 Se enjuaga en agua corriente para quitar el exceso de colorante.  
 Se deja secar y se observa al microscopio.

### Ziehl BH

#### Para frotis:

Se dan dos baños de 5 min cada uno con una mezcla de tolueno con aceite de parafina o vegetal (en proporción de 2:1), sin lavar.  
 Se deja secar en papel Joseph.  
 Se cubre con fucsina en frío durante 20 min.  
 Se lava con agua.  
 Se decolora hasta aclarar con ácido láctico al 5% en alcohol de 90 grados durante 40 a 60 s.  
 Se lava con agua.  
 Se colorea con azul cielo II o azul de Unna.

#### Para cortes histológicos:

Se elimina la parafina directamente en la mezcla de tolueno y aceite.  
 Se sigue el mismo procedimiento. Se diferencia con alcohol-acetona.

### Ziehl-Gram

Se cubre con fucsina fenicada, 15 a 30 min a 55 °C.  
 Se lava con agua.  
 Se cubre con clorhidrato de anilina al 2% durante algunos segundos.  
 Se decolora con alcohol.  
 Se cubre con violeta de genciana anilizada durante 3 min.  
 Se retira el exceso de colorante  
 Se cubre con yodopovidona (Lugol) durante 3 min.  
 Se lava rápidamente con alcohol absoluto.  
 Se colorea con verde brillante al 2% o picroíndigo carmín durante algunos segundos.

### Ziehl-Neelsen

Se hace el frotis de la manera habitual y se fija a la flama.  
 Se cubre con fucsina fenicada y se calienta hasta la emisión de vapores.  
 Se lava con agua corriente.  
 Se decolora con alcohol-ácido (HCl, 1 ml más alcohol al 70%, 99 ml), durante 5 min.  
 Se lava con agua corriente.  
 Se cubre con azul de metileno durante 7 min.  
 Se enjuaga con agua corriente.  
 Se deja secar y se observa al microscopio.

### Ziehl-Neelsen modificado de Kinyoun

Se seca la preparación.  
 Se cubre con fucsina, se calienta 5 min y se enjuaga con agua destilada.  
 Se cubre con etanol al 50% hasta eliminar el exceso de colorante.

Se enjuaga con agua destilada y se cubre con ácido sulfúrico en solución acuosa al 0.5% durante 3 min.

Se enjuaga con agua destilada y se contrasta con azul de metileno al 1% durante 1 min.

Se enjuaga con agua destilada, se escurre y se seca.

## Reactivos y colorantes

### Ácido peryódico, solución de

Ácido peryódico 1 g  
Agua destilada 100 ml

### Agua sulfurosa

Agua destilada 50 ml  
HCl concentrado 0.5 ml  
Metabisulfito de sodio 0.2 g

### Albert, reactivo de

Azul de toluidina 0.15 g  
Verde de malaquita 0.2 g  
Ácido acético glacial 1 ml  
Alcohol al 95% 2 ml  
Agua destilada 100 ml  
Se deja reposar 24 h y se filtra.

### Aldehído-fucsina, solución de

Fucsina básica 1 g  
Alcohol al 70% 200 ml  
Paraldehído 2 ml  
Ácido clorhídrico concentrado 2 ml  
La solución se deja a temperatura ambiente durante tres días, hasta que adopte color azul oscuro.  
Se guarda en refrigeración. Se filtra y se deja que llegue a la temperatura ambiente antes de usarse.

### Amarillo de metanilo, solución

Amarillo de metanilo 0.25 g  
Agua destilada 100 ml  
Ácido acético glacial 0.25 ml

### Andrade, indicador de

Se disuelven 0.5 g de fucsina en 100 ml de agua destilada.  
Se agrega hidróxido de sodio (NaOH) N hasta que el color vire a rosa o café (marrón) rojizo y finalmente a amarillo (unos 17 ml).  
Se agrega el indicador a razón de 1%.  
El indicador es incoloro a pH de 7.2 en medio frío.

### Azul alciano

Azul alciano 0.1 g  
Solución de ácido acético 100 ml

### Azul de bromotimol

Para añadir al medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol, para identificar *Cryptococcus gattii*. (Véase en el cap. 33 la forma de preparación.)

Funciona como identificador de pH, dado que *C. gattii* degrada la L-canavanina, liberando amonio en el medio, que eleva el pH del mismo.

### Azul de metileno

Alcohol 10 ml  
Azul de metileno 1.5 g  
Fenol 5 g  
Agua destilada 100 ml

### Azul de triptano

Azul de triptano 1 g  
Ácido félico 5 g  
Agua destilada 100 ml

### Berthelot, solución oligodinámica de

H<sub>2</sub>O 1 000 ml  
Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·9H<sub>2</sub>O 50 g  
MnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 2 g  
CaSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 0.50 g  
NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 0.05 g  
CaCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 0.05 g  
TiSO<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O 0.20 g  
ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 0.10 g  
CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O 0.05 g  
GISO<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O 0.10 g  
H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> 0.05 g  
4H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> a 66 °C 1 ml  
Se filtra en papel y se agrega al medio a razón de 10 gotas/L.

### Bouin, fijador de

Solución saturada de ácido pícrico 300 ml  
Formol comercial al 40% 100 ml  
Ácido acético glacial 20 ml  
Se precisan uno a tres días para la fijación.

### Coleman-Feulgen, reactivo de

Se calientan 200 ml de agua destilada y se añade 1 g de fucsina básica; cuando ésta se disuelve, se enfría y se filtra.  
Se añaden 2 g de metabisulfito de sodio y 10 ml de ácido clorhídrico normal.  
Se deja reposar 24 h y se añaden 0.5 g de carbón activado.  
Se agita 1 min.  
Se pasa a través de papel filtro.  
El filtrado debe ser incoloro.  
Se guarda en refrigeración.

### Cristal violeta

Alcohol de 90 grados 10 ml

Cristal violeta 1 g  
 Ácido fénico cristalizado 2 g  
 Agua destilada 100 ml  
 Se disuelve el cristal violeta en el alcohol y se agrega poco a poco el ácido fénico.  
 Cuando está homogéneo, se añade el agua.  
 Se deja reposar 24 h y se filtra.

### Crómico, ácido (trióxido crómico)

Ácido crómico 10 g  
 Agua destilada 100 ml

### Dominici, solución de

Eritrosina de Grüber 0.20 g  
 Naranja G 1 g  
 Agua destilada 100 ml

### Eritrosina, solución de

Eritrosina 1 g  
 Ácido fénico 5 g  
 Agua destilada 100 ml

### Fucsina fenicada

Fucsina básica 1 g  
 Alcohol absoluto 10 ml  
 Fenol 5 g  
 Agua destilada 300 ml

### Giemsa, solución de

Polvo de Giemsa 600 mg  
 Alcohol metílico 50 ml  
 Glicerina neutra 50 ml  
 El polvo se machaca con glicerina en un mortero. Luego se pone a baño María 2 h a 55 °C.  
 Con una parte de alcohol, se limpia el mortero, se filtra y se agrega el resto del alcohol. Se deja madurar dos semanas.

### Giemsa, solución amortiguadora (*buffer*), de

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$  6.77 g  
 $\text{KH}_2\text{PO}_4$  2.59 g  
 Agua destilada 1 000 ml  
 Se utiliza mezclando 2 ml de la solución con 6 ml del amortiguador.

### KOH (Potasio, hidróxido de)

Cristales de hidróxido de potasio 10 g  
 Agua destilada 90 ml  
 Se puede preparar también al 20%

### KOH (Potasio, hidróxido de) – tinta Parker®

Hidróxido de potasio 10 (o 20)% 90 ml  
 Tinta Parker® azul 10 ml

### Lactofenol, azul de

Azul de algodón (de anilina) al 1% 0.05 g  
 Glicerol 40 ml  
 Cristales de fenol 20 g  
 Ácido láctico 20 ml  
 Agua destilada 20 ml

### Lugol

Yoduro de potasio (KI) 1 g  
 Cristales de yodo (I) 1.5 g  
 Agua destilada 100 ml

### Mucicarmín, colorante de

Carmín 1 g  
 Cloruro de aluminio 0.5 g  
 Agua destilada 2 ml

### Nitrato de plata metenamina ( $\text{AgNO}_3$ ), solución de

$\text{AgNO}_3$  al 5% 5 ml  
 Hexametileno tetramina al 3% 100 ml  
 El precipitado blanco desaparece mediante agitación.  
 Se diluyen 25 ml de esta solución en 25 ml de agua destilada.  
 Al momento de usar, se agregan 2 ml de borato de sodio al 5%.

### Oro, cloruro de

Cloruro de oro 1 g  
 Agua destilada 100 ml

### Paragón, reactivo

Azul de toluidina 0.356 g  
 Fucsina básica 0.135 g  
 Alcohol etílico al 30% 50 ml  
 Alcohol isopropílico al 70% (como fijador)

### Rojo fenol

Indicador para agregar a los medios (se agrega a razón de 1%).

### Rojo de metilo

Indicador para agregar a los medios.

### Rosa de Bengala

Oxitona 5 g  
 Dextrosa 10 g  
 Fosfato monopotásico 1 g  
 Sulfato de magnesio 0.5 g  
 Agar 20 g  
 Rosa de Bengala 0.035 g  
 Agua destilada 1 000 ml  
 Se disuelve por calentamiento; se esteriliza 15 min a 110 °C.

Si es necesario, se inhibe la contaminación bacteriana, se agrega 1 ml de sulfato de estreptomina que contenga 1 mg/ml por cada 20 ml de medio.

### Safranina

Safranina 25 g  
Alcohol etílico 100 ml

### Schiff, solución de

Se disuelven 2 g de fucsina básica en 400 ml de agua destilada hirviendo.

Se deja enfriar a temperatura de 30 °C en un matraz de balón y se agregan 10 ml de ácido clorhídrico (HCl) 2N y 4 g de metabisulfito de sodio anhidro.

Se mezcla bien y se deja reposar 24 h en la oscuridad, se agregan 2 g de carbón animal (activado) en polvo y se filtra de inmediato.

Si el colorante se torna rosado al secarse, se agregan 8 a 15 ml de HCl 2N en pequeñas dosis.

Se guarda en la oscuridad a 4 °C.

### Sodio, bisulfito de

Bisulfito de sodio 1 g  
Agua destilada 100 ml

### Sodio, tiosulfato de

Hipotiosulfato de sodio 5 g  
Agua destilada 100 ml

### Verde brillante, solución de

Verde brillante 1 g  
Ácido acético glacial 1 ml  
Agua destilada 100 ml

### Weigert, hematoxilina férrica de

#### Solución A:

Hematoxilina 1 g  
Alcohol 95% 100 ml

#### Solución B:

Cloruro férrico en solución acuosa a 29% 4 ml  
Agua destilada 950 ml  
HCl concentrado 1 ml

Se mezclan a partes iguales la solución A y la B.

### Wright, reactivo de

Colorante de Wright 0.3 g  
Glicerina 3 ml  
Alcohol metílico 100 ml

### Wright, solución amortiguadora (*buffer*) de

Fosfato de potasio monobásico 6.63 g  
Fosfato de sodio dibásico 2.56 g  
Agua destilada 1 000 ml

## Fórmulas diversas

### Azul de lactofenol

Sirve para observar preparaciones fijas.

Se hace la preparación.

Se pasa por acetona durante 5 min.

Se pasa por xilol-acetona durante 5 min.

Se deja en xilol durante 30 min.

Se monta con bálsamo de Canadá antes de que seque.

### Goma-cloral

Se emplea como montaje para material hidratado.

Agua destilada 60 ml

Goma arábica 30 g

Hidrato de cloral 40 g

Glicerina 20 ml

Se disuelve la goma arábica en agua en “muñeca”, y el hidrato de cloral en glicerina, y se mezcla cuando estén disueltos por completo.

### Limpiadora de microscopio, solución

Alcohol absoluto 33 ml

Acetona de 99.5 grados 33 ml

Éter sulfúrico 33 ml

### Meyer, albúmina de

Se utiliza como fijador de pelos y escamas.

Clara de huevo una parte

Glicerina una parte

Timol unos cristales

Se bate la clara a punto de turrón, se agrega la glicerina y en seguida los cristales de timol.

### Raulin, líquido de

Se utiliza como descontaminante de levaduras y bacterias.

Agua destilada 1 500 ml

Azúcar ordinaria 70 g

Ácido tartárico 4 g

Nitrato de amonio 4 g

Fosfato de amonio 0.60 g

Carbonato de potasio 0.60 g

Carbonato de magnesio 0.40 g

Sulfato de amonio 0.25 g

Sulfato de cinc 0.07 g

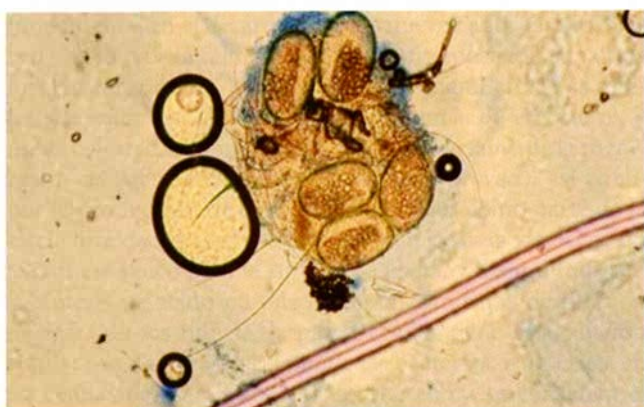
Sulfato férrico 0.07 g

Silicato de potasio 0.07 g

Sulfato de magnesio (optativo) 0.07 g

## Medios de protección contra los ácaros

Las colonias en los medios de cultivo pueden ser invadidas por ácaros de los géneros *Tyroglyphus* y *Tarsonemus*; mismos que pueden aparecer cuando una cepa de otro laboratorio se



**Figura 34-1.** Huevecillos y ácaros de los cultivos.

incorpora a las propias; dichos ácaros se comen los cultivos y pueden extender la contaminación de un cultivo a otro: incluso son capaces de atravesar tapones de algodón. Se reconocen porque se observan zonas destruidas que semejan caminos sobre la superficie del medio. Un cultivo puede rescatarse si se cubre con aceite mineral y se almacena por dos a tres meses, entonces los subcultivos estarán libres de ácaros. Estos últimos tampoco toleran el frío, por ende, los medios de cultivo pueden refrigerarse (figura 34-1).

### Solución protectora de cultivos

Se utiliza en cultivos puestos en tubos de ensayo y con tapón de algodón.

Alcohol de 95 grados 0.95 ml  
 Biclورو de mercurio 0.5 g  
 Glicerina 5 ml  
 Safranina unas gotas  
 El tapón se sumerge en la solución, se tapa el tubo y se corta el algodón que sobresale de este último.

### Trampas

Los tubos de cultivo se colocan dentro de recipientes de vidrio rodeados de una mezcla de 2:3 de lanolina y 1:3 de vaselina.

### Aplicación de gelatina sulfatada

Gelatina 200 g  
 Sulfato de cobre (CuSO<sub>4</sub>) 80 g  
 Agua 1 000 ml

Se calienta un poco la boca del tubo en el mechero de Bunsen y se sumerge en la mezcla anterior; luego se adhiere un papel de cigarrillo (papel de arroz) para evitar que los ácaros penetren al interior. También se usan discos de papel filtro impregnados de lindano, los cuales se introducen en el tubo.

Los estantes donde se guardan los tubos pueden limpiarse con solución de formol comercial o se coloca un matraz de Erlenmeyer con una mecha en su interior y se llena con un carburante agrícola. También se usa naftaleno (paradiclorobenceno) e incluso preparaciones comerciales como el H24 de Bayer®.

## Pegamentos para sellar laminillas

### Barniz de uñas (transparente)

Es práctico, barato y fácil de aplicar.

### Dunoyer, pegamento de

Lanolina anhidra 20 g  
 Colofonia 80 g

### Parafina

Se disuelve con un alambre encorvado y caliente, y se aplica sobre la superficie por sellar.

## Bibliografía

- ♦ Alba-Flores J, Garza-Garza D, Martínez E, Osorio M, Ruiz A, Sandoval MA, Tovar C, Trujillo A. *Manual de micología médica*. 3a ed. Laboratorio de Micología, Departamento de Microbiología, Escuela de Ciencias Biológicas. México. IPN 1982.
- ♦ Bonifaz A. *Micología médica básica*. 3a ed. México. McGraw-Hill 2009:499-507.
- ♦ Emmons ChW, Binford CH, Utz JP, Kwon-Chung KJ. *Medical mycology*, 3rd ed. Philadelphia. Lea & Febiger 1977:535-569.
- ♦ Keebler C, Reagen J (Eds.). *A manual of cytotechnology*. Chicago. American Society of Clinician Pathologists Press 1983:323.
- ♦ López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. *Micología Médica. Procedimientos para*



*El diagnóstico de laboratorio*, 2da ed. México. Trillas 2006:149-178.

- ◆ Pérez C, Hernández Y, Colella MT, Roselló A, Hartung de Capriles C, Olaizola C, Magaldi S, Mata-Essayag S. *Identificación de Cryptococcus neoformans var. gatti mediante el uso del medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB)*. Rev Soc Ven Microbiol 2003;23(2):158-162.
- ◆ Renwick EL. *Coloración de Papanicolaou*. Buenos Aires. Hosp Nac Prof. A. Posadas 2009.
- ◆ Segretain G, Drouhet E, Mariat F. *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale*, 4a ed. Paris. Maloine 1979:127-138.
- ◆ Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernández A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M. *Micología médica*. Barcelona. Masson 1993:11-22.

Se han descubierto muy pocos antimicóticos en comparación con los antibióticos antibacterianos, y pueden ser fungistáticos o fungicidas, según inhiban el crecimiento o produzcan lisis de los hongos.

Uno de los adelantos más sobresalientes, y que ha sido fundamental en el desarrollo de los nuevos antimicóticos, es la definición de la célula fúngica en contraposición con otras formas eucarióticas, en especial las de mamíferos. Las diferencias están encabezadas por la presencia de ergosterol, y no de colesterol, como el esteroles más importante de la membrana celular (excepto en *Pneumocystis jirovecii*), así como por la producción de quitina y  $\beta$ -glucanos como parte de la estructura de la pared celular. También están la vía del ácido  $\alpha$ -aminoadípico para la síntesis de lisina, y disimilitudes en la síntesis de ácido nucleico y los mecanismos de división nuclear. En los hongos la pared celular tiene una función similar a la de la pared celular de las bacterias, y no existe en las células de mamíferos, por lo que ahora se considera el sitio ideal para la inhibición de la biosíntesis de los dos importantes componentes mencionados: glucanos y quitina.

El mecanismo de acción de los antimicóticos es variado; la griseofulvina actúa sobre la síntesis de proteínas de microtúbulos, e inhibe la reproducción celular específicamente en dermatofitos. La 5-fluorocitosina (5-FC) fue el primer compuesto sintético en impedir la reproducción celular, pero está limitado a la terapéutica combinada. Los polienos, como la anfotericina B y nistatina, afectan la molécula de ergosterol de las membranas fúngicas. Los imidazoles y los triazoles tienen actividad primaria en el sistema enzimático de citocromo P450 involucrado en la síntesis de ergosterol de la membrana celular.

La terbinafina actúa sobre la epoxidación de escualeno, y es fungicida. Una limitante de los azoles en particular es su actividad fungistática, pero se han logrado avances especialmente en su espectro de acción y su seguridad. Los nuevos antimicóticos, como las neumocandinas y las nikkomicinas afectan la pared celular al inhibir la síntesis de glucanos y de quitina. Por ende, conviene conocer las aplicaciones, ventajas y limitaciones de estos antimicóticos, sobre todo los efectos colaterales y las interacciones.

En los últimos años, se han producido cambios llamativos en cuanto a datos epidemiológicos, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las micosis, en especial de las invasivas. Los problemas actuales para el uso de antifúngicos son la presencia de un mayor número de infecciones sistémicas, el uso de inmunosupresores y citotóxicos, la pandemia de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), las infec-

ciones por hongos emergentes, la posible resistencia a azoles y la poca disponibilidad de pruebas de sensibilidad. Un reto muy importante para la industria farmacéutica ha sido el mejor conocimiento de las propiedades biológicas de los hongos para tratar de diseñar antimicóticos que actúen en sitios específicos de las células eucarióticas de los hongos, que no estén presentes en las células humanas, o ampliar y mejorar la eficacia y la tolerabilidad de los ya existentes. Por tal motivo, uno de los retos en el tratamiento de micosis invasivas será diseñar estrategias apropiadas de uso de los antifúngicos, teniendo en cuenta los escenarios cambiantes en función de los factores de riesgo, del estado de inmunosupresión y de los hongos causales.

## Interacciones

Ocurren cuando los alimentos, el alcohol u otras sustancias alteran la actividad específica de un medicamento en el cuerpo. Estas interacciones pueden ser farmacocinéticas, como los cambios en absorción, distribución, metabolismo o eliminación del medicamento, o farmacodinámicas, y ocasionar antagonismo, efectos aditivos que dependen de receptores similares, o actividad fisiológica.

La mayoría de los antifúngicos sistémicos se metaboliza en el hígado; por ello, los metabolitos solubles en agua se pueden eliminar con mayor facilidad que los lipofílicos. Un paso fundamental en este proceso es la monooxigenación por enzimas del citocromo P450. Estas enzimas constituyen una familia de hemoproteínas presentes en todos los tejidos, pero muy concentradas en las células hepáticas. Se clasifican en familias 1, 2 y 3, en subfamilias A, B, C y D, y en las isoenzimas específicas 1, 2, 3 y 4. En dermatología, una de las isoenzimas más importantes es la citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) que metaboliza astemizol, antiarrítmicos, cortisol, ciclosporina A, estradiol, tacrolimús, itraconazol y ketocanazol, entre otros.

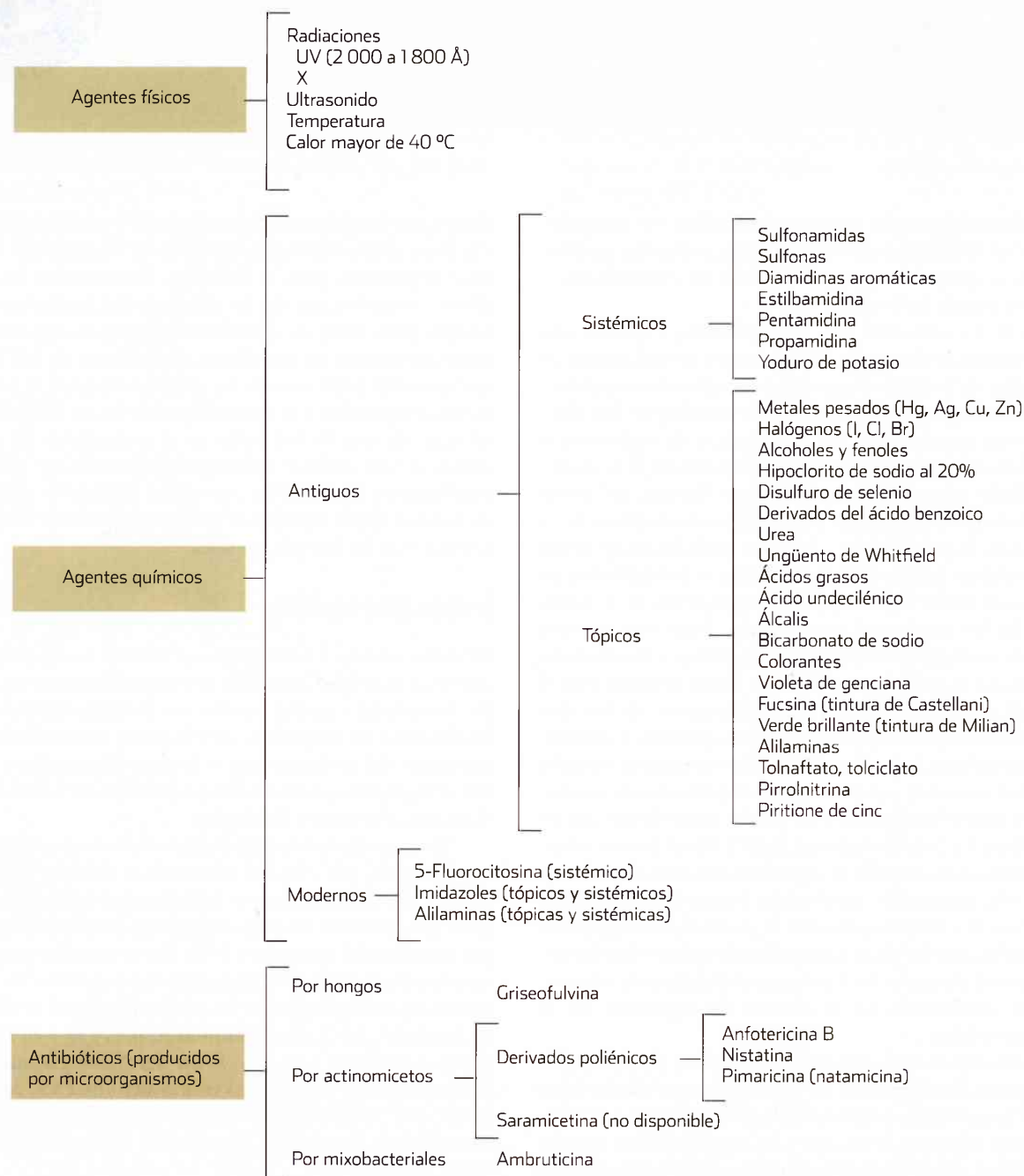
El metabolismo está determinado genéticamente, y las personas se clasifican en metabolizadoras rápidas o lentas. Por tanto, la medicación concomitante, las sustancias químicas o los alimentos pueden inducir o inhibir la actividad de estas enzimas.

La inducción enzimática incrementa la biotransformación y, por ende, disminuye la concentración del medicamento y puede generar fracaso terapéutico; por ejemplo, son inductores de CYP 3A carbamazepina, fenitoína, cortisol, dexametasona, griseofulvina, rifampicina y fenobarbital.

Los inhibidores enzimáticos reducen la biotransformación y permiten el aumento de las concentraciones del fármaco.



• Cuadro 35-1. Clasificación de los antimicóticos



co, con incremento potencial de su toxicidad; por ejemplo, son inhibidores de CYP 3A la cimetidina, la eritromicina, el etinilestradiol, la ciprofloxacina, el sulfametoxazol, el itraconazol y el ketoconazol, así como el jugo de toronja, que parece actuar por un efecto farmacocinético de una furocumarina o por flavonoides como la narigenina (toronja) y quercetina.

Es importante reconocer los factores de riesgo de una interacción medicamentosa, como: cualquier modificación en un régimen terapéutico, disfunción renal o hepática, y uso de productos con margen terapéutico estrecho, como warfarina, anticonceptivos, anticonvulsivos, benzodiazepinas, ter-

fenadina, astemizol, litio, digoxina y teofilina, o de fármacos inductores o inhibidores de las enzimas citocromo P450.

En el cuadro 35-1 se presenta una clasificación de los antimicóticos.

## Antimicóticos clásicos

Casi todos son de espectro reducido. Algunos se emplean de manera empírica; otros no son antimicóticos en el sentido estricto, sino antisépticos que actúan como fungistáticos de modo indirecto al modificar características locales.

## Yodo

Se utiliza como tintura al 1% en solución alcohólica o acuosa. Es fungicida de amplio espectro, barato y eficaz; se desconoce el mecanismo de acción. Es utilizado principalmente en tiñas y pitiriasis versicolor. Está contraindicado aplicarlo en piel inflamada, pues puede ser irritante.

## Hipoclorito de sodio

Tiene actividad antimicótica en especies de *Malassezia*. Se utiliza en solución acuosa al 20%, dos veces al día. Puede ser irritante.

## Urea

Es un queratolítico que rompe puentes de hidrógeno de las proteínas. Se utiliza en pomadas al 10 a 40% para aplicaciones 1 o 2 veces al día. Está indicada en tiñas hiperqueratósicas de manos y pies, y para avulsión ungueal en onicomicosis a concentraciones de 40%. Hay una preparación comercial para esta última indicación, con bifonazol al 1%. Quizá sea irritante.

## Ungüento (pomada) de Whitfield

Se usa desde 1912; fue ideado por el autor a quien debe su nombre. Está compuesto por vaselina con ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3%; una presentación en gel contiene 60% de propilenglicol, 6% de ácido salicílico y 20% de etanol. El ácido benzoico actúa como fungistático, mientras que el ácido salicílico lo hace por medio de su efecto queratolítico, de manera que el ungüento propicia la erradicación de la infección cuando se ha desprendido el estrato córneo infectado. Es eficaz en micosis superficiales, especialmente en tiña de los pies. Se aplica una a dos veces al día durante 2 a 4 semanas. Tiene débil poder sensibilizante, y rara vez produce dermatitis por contacto. No se recomienda aplicar en grandes áreas por la posibilidad de absorción percutánea y riesgo de toxicidad para el sistema nervioso central (SNC) (salicilismo), la cual se manifiesta en horas o días por náuseas, dolor abdominal, vómitos, confusión, mareo, delirio, psicosis e incluso estupor, coma y muerte. Los salicilatos pueden ocasionar tinnitus, taquipnea y acidosis.

## Ácido salicílico

La forma natural se obtiene del árbol *Salix alba* y hay una modalidad sintética (ácido hidroxibenzoico). Se emplea en solución o pomada al 1 a 3%; no es antifúngico, sino que actúa como queratolítico, de manera que favorece la descamación y, por tanto, la eliminación de los hongos que afectan la capa córnea, en particular los dermatofitos. Se pueden combinar 10% de ácido salicílico y 20% de urea para la eliminación atraumática de uñas. Al igual que el anterior, si se aplica en grandes áreas plantea el riesgo de salicilismo.

## Ácido undecilénico

Ácido graso no saturado (ácido 10-undecenoico); compuesto no saturado de 11 carbonos que casi siempre se utiliza

combinado con sales de cinc y calcio; el primero suprime de manera eficiente la inflamación, y tiene acción astringente (undecilenato). Se desconoce el mecanismo de acción, pero se señala que éste, al igual que otros ácidos grasos naturales, tiene actividad fungistática y puede ser fungicida por exposición duradera a concentraciones altas del medicamento. Es eficaz contra dermatofitosis, en particular tiña de los pies. Se presenta en pomada, espuma, crema, polvo en aerosol, y polvos. La pomada de undecilenato de cinc contiene 5% de ácido undecilénico y 20% de cinc. Se aplica dos veces al día durante cuatro semanas. Tiene cierto efecto irritante y olor característico.

## Sulfato de cobre al 1 por 1 000, permanganato de potasio al 1 por 10 000, y solución de Burow

Solución de Burow que contiene acetato de calcio y sulfato de aluminio: al hacerse la mezcla de un sobre de 2.2 g en 1 L de agua se forma acetato de aluminio a 1:40. Son antisépticos con actividad antibacteriana; se usan en forma de fomentos ante infección agregada en tiña de pies o de la cabeza.

## Violeta de genciana

Se usa en solución acuosa o alcohólica al 1% en candidosis (candidiasis). No es muy recomendable por su aspecto antiestético, y por la probabilidad de originar necrosis epidérmica.

## Tintura de Castellani

Se elabora a base de fucsina; es útil en tiña de los pies con infección agregada.

## Tintura de Milian

Se elabora con verde de metilo, 0.1 g; violeta de genciana, 0.1 g; alcohol, 30 ml, y agua destilada, cbp 30 ml. Se utiliza en algunos intertrigos.

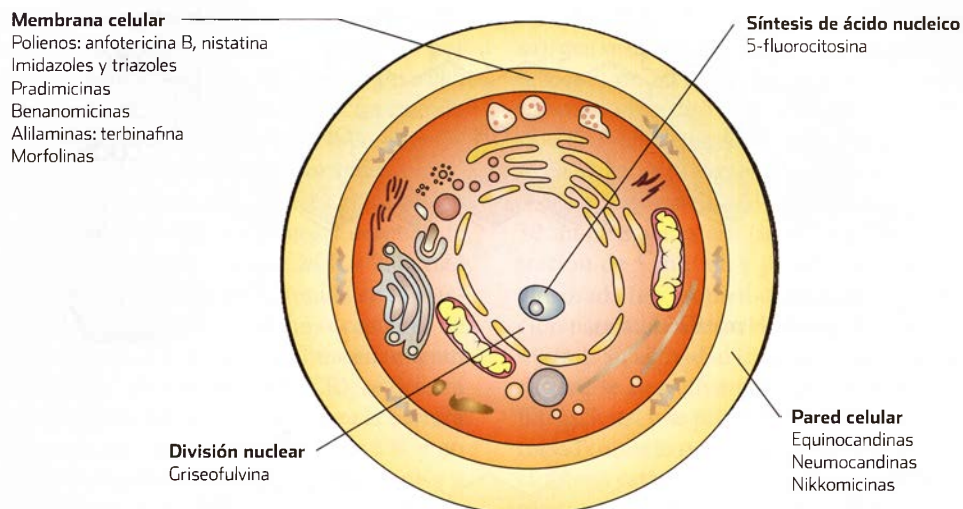
## Clioquinol o cloroyodohidroxiquinoleína (Vioformo®)

Es una quinolina halogenada con actividad antimicótica y antibacteriana. Se presenta en pomada al 3%. Se usa en micosis superficiales, como tiñas, candidosis, así como en dermatitis seborreica. Es muy útil ante infección agregada. En pacientes seleccionados, se puede utilizar con hidrocortisona. Se aplica 2 a 3 veces al día durante 2 a 4 semanas. Es raro que origine dermatitis por contacto.

## Haloprogín

Se menciona sólo por su interés histórico. Fue sintetizado por Seki y colaboradores en 1963. Es un éter fenólico halogenado con espectro que abarca dermatofitos, *Malassezia* y *Candida* (yodopropiniltriclorofenol [ $C_9H_4Cl_3IO$ ]). Actúa al inhibir la respiración celular, y produce daño en la membrana de levaduras, pero no se conoce bien su mecanismo de acción. Se absorbe poco en la piel y en el organismo es trans-





**Figura 35-2.** Sitio de actividad de los antifúngicos, los clásicos y los nuevos.

40 gotas, según la tolerancia. En niños se ha propuesto iniciar con la dosis de 150 mg/día y aumentar con rapidez en 11 días a un máximo de 160 mg/kg/día; sin embargo, el autor ha usado la mitad de la dosis de los adultos desde el principio con la solución saturada. Para evitar la irritación gastrointestinal, se puede tomar con agua, jugos de frutas o leche.

Como efectos adversos se presentan irritación gástrica, dolor abdominal, náuseas y vómitos; es probable que aparezcan manifestaciones de yodismo, que semejan un resfriado común, así como boca ardorosa, sabor metálico y exantemas acneiformes papulopustulares o pustulares.

La toxicidad por potasio se manifiesta por confusión, arritmia, adormecimiento de manos o debilidad general (en el cap. 13 se describen estos efectos adversos con mayor detalle).

Es común que además sobrevenga hipertrofia gradual de las glándulas salivales y lagrimales, así como una erupción acneiforme sobre todo en tórax. Estos efectos desaparecen después de interrumpir el fármaco.

No debe proporcionarse a embarazadas por el riesgo de ocasionar hipotiroidismo congénito y muerte fetal. El KI se clasifica en la categoría D, por lo que tampoco pueden utilizarlo las madres que amamantan. Antes de prescribir KI es conveniente investigar antecedentes de enfermedad tiroidea o autoinmunitaria, o si el enfermo toma otros medicamentos, como la amiodarona, que afectan la función de la tiroides.

Ante efectos colaterales graves, se debe suspender el KI, con lo cual habitualmente remiten, aun el hipotiroidismo, en el transcurso de un mes; en algunos casos, incluso es posible indicar glucocorticoides.

## Antibióticos poliénicos

Los macrólidos poliénicos fueron los primeros antimicóticos que se obtuvieron, a partir de la fermentación de especies de *Streptomyces*, entre mediados y finales de la década de 1950. Están formados por un anillo lactona de 26 a 38 átomos de

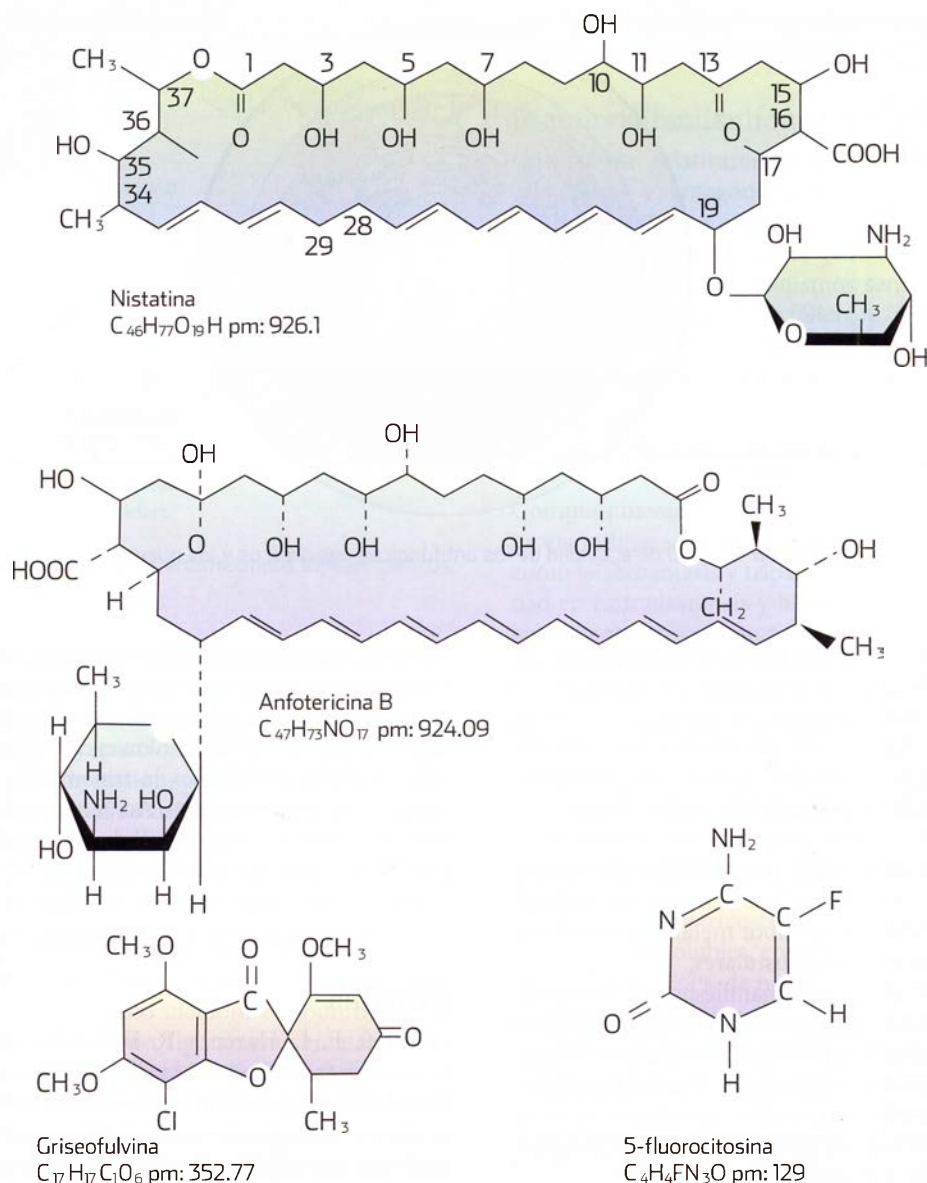
carbono, cerrado por dobles enlaces; se conocen más de 60 compuestos; los más usados e importantes son la nistatina y la anfotericina B; la pimamicina (natamicina) es de uso limitado y se utiliza casi de manera exclusiva en queratitis micótica; no están disponibles la tricomicina (hachimicina), la candidina ni la hamicina. Actúan al unirse con gran afinidad a los esteroides (ergosterol) de las membranas de los hongos, lo cual altera la permeabilidad de las mismas y origina poros y cráteres que permiten la salida de iones intracelulares y ocasionan muerte por lisis celular (figura 35-2).

### Nistatina

En 1950, E. L. Hazen y R. Brown la aislaron a partir de *S. noursei*; también se aísla de *S. albulus*, y en 1954 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó su uso. Su nombre se deriva del lugar de las investigaciones (New York State, *nystatin*), que además, fue el primer sitio en el que se encontró disponible. Es un tetraeno con 46 átomos de carbono ( $C_{46}H_{77}O_{19}H$ ) con peso molecular de 926, con un anillo macrolídico con cuatro dobles enlaces y una micosamina (figura 35-3). Es poco soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Actúa por contacto directo. Es fungistático y fungicida; inhibe la respiración celular, altera el metabolismo del fósforo inorgánico y, por alteraciones secundarias en la membrana fúngica (formación de poros), permite el paso de sustancias tóxicas al interior de la célula. Es de espectro reducido y específico para infecciones por *Candida*. Quizá haya cepas resistentes.

La absorción por vía digestiva es nula o muy baja; no se absorbe por piel y mucosas. Está indicada en todas las formas de candidosis. Se usa por vía oral para esterilizar el tubo digestivo y evitar extensión perianal, o diseminación sanguínea a partir de un foco intestinal en inmunodeficientes; se puede usar como profiláctico en prematuros y para evitar vaginitis.

Se presenta en solución (100 000 U en 5 ml), tabletas (500 000 U), ungüento, polvo, y óvulos vaginales (100 000 U).



**Figura 35-3.** Estructuras químicas de antimicóticos sistémicos clásicos.

Se aplica una a dos veces al día por una a dos semanas o hasta la curación. Por vía oral, se recomiendan 500 000 a 1 millón de unidades tres veces al día.

No es tóxica; se tolera bien por vía cutánea; a veces produce dermatitis por contacto. Por vía oral llega a causar náuseas, vómitos y diarrea, incluso excepcionalmente síndrome de Stevens-Johnson. Su uso durante el embarazo se ha relacionado con hipospadias.

#### Nistatina liposomal

Aún se encuentra en fase de desarrollo. Actúa de la misma manera que anfotericina B. Se ha elaborado una presentación multilaminar que conserva su actividad *in vitro*. Se ha usado en candidosis y aspergilosis, y como terapéutica empírica en pacientes con neutropenia febril. Es eficaz en aspergilosis inva-

siva en animales, en dosis de más de 8 mg/kg/día, pero es nefrotóxica en seres humanos. Se desconoce si estará disponible.

#### Pimaricina (natamicina)

Es un derivado poliénico poco soluble en agua, extraído de *Streptomyces nataliensis* y *S. gilvosporeus*. Actúa *in vitro* contra dermatofitos, *Candida*, *Aspergillus*, *Acremonium* y *Fusarium*, por lo que su principal indicación es en queratitis micótica. Se aplica en solución o crema al 5% cada 2 h durante 24 h. No se absorbe, pero puede causar irritación.

#### Anfotericina B

En 1955, W. Gold, Vandeputte, J. F. Pagano y cols. la aislaron a partir de cultivos de *Streptomyces nodosus*. Es un heptaeno

(C<sub>47</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>17</sub>) con peso molecular de 924; contiene siete enlaces no saturados y una micosamina unida al carbono 19 por un enlace glucosídico (figura 35-3). Es un polvo amarillo, insoluble en agua, alcohol y otros solventes orgánicos; cuando se hidrata, forma una solución coloidal; es soluble en dimetilsulfóxido. Hay un éster metílico que tiene mayor hidrosolubilidad y eficacia terapéutica en animales, pero es neurotóxico en seres humanos. La vía de uso es intravenosa; después de entrar en la circulación tiene vida media de 24 h y 95% está unida a proteínas plasmáticas, pero no se acumula en el plasma; quizá se une al colesterol de las membranas celulares de diferentes tejidos; tiene gran capacidad de almacenamiento extravascular. En el líquido cefalorraquídeo (LCR), se detecta 2.5% de la dosis por vía intravenosa, y casi no cruza la barrera hematoencefálica. Por vía oral se absorbe menos de 5%, y no se absorbe por vía intramuscular. Se elimina con lentitud; 4 a 5% se excreta por los riñones en forma activa. Se une con rapidez al ergosterol y ocasiona alteraciones estructurales reversibles ante concentraciones pequeñas, así como irreversibles a grandes concentraciones (figura 35-2).

Tiene amplio espectro antimicótico, sobre todo en hongos de micosis sistémicas: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus*, *S. schenckii*, *Rhodotorula* y Mucorales así como en modalidades profundas de candidosis, y candidosis mucocutánea crónica. Se ha informado resistencia en especies de *Candida*, en especial *C. glabrata*.

Es el tratamiento idóneo de casi todas las micosis sistémicas; todavía se considera el estándar, y está indicado en candidosis sistémica, visceral, granulomatosa o mucocutánea crónica, así como también en coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, aspergilosis, mucormicosis, esporotricosis diseminada y neumocistosis.

En candidosis diseminada y criptococosis, el uso junto con 5-FC tiene efecto sinérgico; esto permite reducir la dosis y, como consecuencia, la toxicidad, así como eliminar mutantes que muestran resistencia al 5-FC. No está claro si hay sinergismo o antagonismo con los imidazoles.

Las presentaciones farmacéuticas incluyen: a) desoxicolato (Terix<sup>®</sup>: frasco ampula [vial] con 50 mg de anfotericina, 41 mg de desoxicolato de sodio, y 20 mg de amortiguador de fosfato de sodio); b) anfotericina liposomal (AmBisome<sup>®</sup>: 50 mg de anfotericina y 350 mg de lípidos [lecitina deshidrogenada de soja] a lo cual se deben añadir 12 ml de agua inyectable para obtener una concentración de 4 mg/ml); la forma en liposomas tiene la ventaja de que son vesículas de fosfolípidos para el transporte del fármaco y tienen menor nefrotoxicidad; c) lipídica (Abelcet<sup>®</sup>: que contiene dimiristofosfatidilcolina y dimiristofosfatidilglicerol en una mezcla de 7:3 con alrededor de 35 mmol de anfotericina), la cual se prepara al diluir las ampulas necesarias con solución glucosada de modo que la concentración de la mezcla sea de 1 mg/ml, y se debe administrar a 2.5 mg/kg/h (en promedio se administra en 2 h), y d) de dispersión coloidal (Amphosil<sup>®</sup>: que contiene cantidades casi equivalentes de anfotericina y sulfato de colesterol, que forman

una solución coloidal cuando se dispersan en solución acuosa), que se diluye en 10 a 20 ml de agua estéril si el frasco ampula viene con 50 o 100 mg, respectivamente, para obtener una concentración de 5 mg/ml. Posteriormente, se prepara la infusión al diluir el volumen reconstituido con siete partes de dextrosa al 5%, para lograr una concentración de 0.625 mg/ml.

La anfotericina B desoxicolato se diluye primero en 10 ml de agua estéril (inyectable) para obtener una concentración de 5 mg/ml, y posteriormente se diluye en solución glucosada (en promedio 500 ml), de modo que la concentración para administración lenta mediante venoclisis sea de 0.1 mg/ml. Su actividad disminuye después de 24 h de la preparación; se desactiva por el calor y la luz; queda retenida en filtros Seitz, y se precipita en solución salina. Se coloca en un frasco cubierto para protegerlo de la luz y se inyecta por venoclisis con catéter profundo. Esta cantidad de solución se suministra a goteo lento, durante 2 a 8 h. La adición de electrolitos a la solución de venoclisis causa agregación del coloide, y la solución turbia no debe utilizarse porque es muy probable que las cifras del fármaco en sangre sean muy bajas.

La dosis se ha fijado de manera empírica y por la práctica; se incrementa de modo progresivo (se inicia con 0.25 mg/kg para administrar en 2 a 6 h, y se incrementa hasta alcanzar 1 mg/kg); se utiliza a diario o cada 2 a 3 días, durante 4 a 6 semanas o hasta cuatro meses. La dosis máxima no debe exceder los 1.5 mg/kg/día.

Por vía intratecal se aplica 0.1 a 1 mg. Se diluye en la jeringa con 2 a 3 ml de LCR, y se administra dos veces por semana sin sobrepasar 15 mg.

La forma liposomal se puede administrar en dosis más altas; de 3 a 5 mg/kg. La anfotericina de complejos lipídicos puede suministrarse en dosis de 5 mg/kg/día; y la anfotericina de dispersión coloidal, en dosis de 3 a 4 mg/kg/día al inicio, e incrementar hasta 6 mg/kg al día. Generan menos efectos adversos, y permiten administrar dosis más altas, aunque el costo es mayor.

En algunos lugares se encuentra disponible como suspensión, crema, tabletas y óvulos vaginales. Para portadores de sonda a permanencia, hay una solución para vía intravesical; se prepara con 50 mg de anfotericina B y 1 000 ml de solución glucosada al 5%. Se irrigan 200 a 300 ml tres veces al día durante cuatro a cinco días. Se llega a aplicar por vía intraarticular e intraventricular.

Durante el suministro, cada 30 min se miden la temperatura, el pulso, y la presión arterial, y se observa el estado general. Antes de iniciar el esquema de tratamiento conviene administrar una dosis de prueba con un 1 mg disuelto en 20 ml de solución glucosada al 20%, para administrar en 30 min; se vigilan los signos vitales y se registra la presión arterial cada 30 min durante las 2 a 4 h siguientes; si hay una reacción secundaria, habitualmente cesa en 30 a 45 min; en ausencia de reacción se procede al inicio del tratamiento.

Las reacciones adversas son variadas; dependen de hipersensibilidad o de efecto tóxico directo, de ahí que debe valorarse cuidadosamente el riesgo-beneficio para decidir su utilización. Se ha observado que los efectos adversos empiezan después de 3 h de iniciada la administración intravenosa,

y se deben en parte a mayor síntesis de prostaglandinas y mayor liberación de histamina, que desencadenan fiebre, náuseas, vómitos, escalofríos, cefalea, hipotensión, disnea y taquipnea. La reacción local más importante es la tromboflebitis, que se evita al utilizar una llave de dos vías durante el suministro; en una se coloca el antimicótico, y en la otra, solución fisiológica que se aplica periódicamente a goteo lento y que actúa como lavado mecánico de la vena y disminuye la irritación.

Por otra parte, el suministro rápido puede causar sudoración, vértigo, dolores generalizados, crisis convulsivas, choque, fibrilaciones e incluso paro cardíaco. Después de la administración por vía intravenosa lenta puede sobrevenir fiebre de 40 °C, escalofríos, anorexia, cefalea, náuseas, vómitos (20%) o aumento o descenso de la presión arterial. Estos efectos se pueden prevenir si antes de la anfotericina B se proporciona un antihistamínico (difenhidramina, 10 mg), un glucocorticoide (hemisuccinato de hidrocortisona, 50 a 100 mg) y, si es necesario, un antipirético (aspirina).

Lo más grave e importante es la toxicidad renal (80%), que depende de la dosis; al principio es reversible y, en etapas tardías, irreversible, sobre todo ante dosis mayores de 3 g o múltiples periodos de tratamiento. Se producen vasoconstricción, y lesión en las membranas lisosomales de células de los túbulos; se manifiesta por incremento de la urea y la creatinina, así como por acidosis tubular renal, hipomagnesemia e hipopotasemia. Se recomienda hiperhidratación con 1 000 ml de solución salina el mismo día del tratamiento y antes de administrar la dosis; si las concentraciones de urea y creatinina están dos a tres veces por arriba de lo normal, se debe reducir la dosis.

Además, puede haber anemia normocrómica por disminución de la síntesis de eritropoyetina, trombocitopenia y leucopenia. Los síntomas cardiovasculares o neurológicos, o la toxicidad de la médula ósea son menos frecuentes.

La aplicación intratecal da lugar a cefalea y vómitos, meningitis química, aracnoiditis, radiculalgias, parestias, pérdida de la visión, y alteraciones de los esfínteres. Son dudosas la hepatotoxicidad y las alteraciones respiratorias. No se conoce la importancia clínica de la inhibición de la fagocitosis leucocitaria y, por lo tanto, de la disminución de la actividad microbicida.

Se ha documentado que cuando las dosis de las presentaciones liposomales son de 10 mg/kg/día o más, hay riesgo de toxicidad renal igual que con el uso de desoxicolato.

Durante el tiempo que dure el tratamiento se deben obtener controles periódicos de la función renal, biometría hemática y recuento de plaquetas.

Estudios en cadáveres han revelado que los principales órganos donde se depositan las formas liposomales de anfotericina son: hígado, bazo, riñones, pulmones, miocardio y cerebro; no se ha esclarecido si esto se relaciona con los efectos tóxicos.

El mecanismo por el cual los hongos resisten al tratamiento con anfotericina es mediante sustitución del ergosterol por otros esteroides precursores en la síntesis de sus membranas.

## 5-Fluorocitosina (5-fluocitosina)

En 1963, E. Grunberg, E. Titsworth y J. E. Bennett describieron la actividad antifúngica de esta sustancia. En 1967, Grunberg, Prince y John P. Utz la usaron con resultados satisfactorios en seres humanos.

Se trata de una pirimidina fluorada sintética (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>O) con peso molecular de 129, antimetabolito de la citosina, con estructura química parecida a la del 5-fluorouracilo (figura 35-3), y soluble en agua y alcohol.

Es fungicida y fungistática *in vitro*, pero *in vivo* sólo es fungistática. Actúa sobre *Candida albicans* y otras especies como *C. (Torulopsis) glabrata*, *C. neoformans*, *Aspergillus*, *Phialophora* y *Cladophialophora (Cladosporium)*. Las cepas de *Candida* del serotipo A son sensibles en 95%, y las del B son resistentes en 95%; *Cryptococcus* es resistente en 5%.

Todos los hongos sensibles desaminan la fluorocitosina hasta dar 5-fluorouracilo, que actúa por interferencia con la síntesis de ácidos nucleicos (figura 35-2). Penetra a las células por medio de la citosina permeasa. El 5-fluorouracilo es metabolizado en primer término hasta dar ácido 5-fluoruridílico por acción de la uridín monofosfato (UMP) pirofosforilasa. Después, el compuesto se incorpora en el DNA por medio de la síntesis de 5-fluoruridín trifosfato; o es metabolizado hasta generar ácido 5-fluorodesoxiuridílico, un potente inhibidor de la timidilato sintetasa. Esta última reacción anula la síntesis de DNA. Las células de mamíferos no transforman fluorocitosina en fluorouracilo; acción crucial para la selectividad del compuesto.

Se recomienda en candidosis sistémica o visceral, criptococosis, aspergilosis y cromoblastomicosis. Es más útil cuando se combina con otros fármacos.

Se absorbe por completo y con rapidez por vía oral y tiene buena distribución hacia todo el organismo; en dosis de 2 g se detecta en suero a los 30 min, y el máximo se alcanza en 2 a 4 h; su vida media es de 3 a 6 h. Tiene buena difusión en los tejidos, incluso en el LCR; no se une a proteínas séricas. Se tolera bien en dosis altas; de 80 a 90% se elimina sin metabolizar por filtración glomerular. Si hay nefropatía, se debe reducir la dosis; cuando se encuentra insuficiencia renal, la vida media puede ser de 100 a 200 h.

Se presenta en tabletas de 250 y 500 mg. También se dispone de una modalidad inyectable por vía intravenosa.

Se proporcionan 100 a 150 mg/kg/día en dosis divididas cuatro veces al día, y al menos durante cuatro a seis semanas; en cromoblastomicosis, el tratamiento debe durar por lo menos un año. Se requiere recuento periódico de los leucocitos y las plaquetas.

Si hay insuficiencia renal, es necesario tener en cuenta la depuración de creatinina; cuando ésta es de 20 a 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, la dosis es de 75 mg/kg/día; si es de 10 a 20 ml, la dosis es de 37 mg/kg/día, y si es menor de 10 ml, la dosis dependerá de las concentraciones séricas, que deberán permanecer entre 50 y 100 µg/ml.

En dializados se utilizan 37.5 mg/kg después de cada sesión de diálisis. Se puede eliminar mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Tiene acción sinérgica con la anfotericina B, particularmente en meningitis causada por *Cryptococcus*, lo cual permite disminuir la dosis de anfotericina, así como las cepas resistentes.

En pacientes con sida se ha observado mejoría más rápida de la meningitis por *Cryptococcus* cuando se agrega 5-FC a una dosis de anfotericina de 0.3 mg/kg/día. Esta combinación durante seis semanas o más de tratamiento suscita riesgo de supresión de la médula ósea o de colitis importante si la dosis de 5-FC no se ajusta con prontitud en dirección descendente conforme sobreviene la azoemia (azotemia) inducida por la anfotericina.

La 5-FC origina efectos indeseables escasos y de poca importancia, salvo en la médula ósea; esto depende de que las células del huésped carecen de citocina desaminasa o tienen actividad baja de la misma, por lo que no transforman la 5-FC en 5-fluorouracilo; empero, cuando se emplean grandes dosis (concentraciones plasmáticas mayores de 100 µg/ml), la toxicidad puede ser consecuencia de la conversión de fluorocitosina en fluorouracilo por la flora microbiana presente en el aparato gastrointestinal del huésped.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son del tubo digestivo: náuseas, vómitos, enterocolitis y, rara vez, perforación intestinal. La más grave es la depresión de la médula ósea, que se manifiesta por leucopenia y trombocitopenia. Puede haber daño hepático. Las transaminasas vuelven a concentraciones normales cuando termina el tratamiento. Los efectos adversos dependen de la dosis y, en general, son leves y reversibles; son más frecuentes en sujetos con sida. Está contraindicada durante el embarazo.

La resistencia fúngica se debe a pérdida de la permeasa necesaria para el transporte de citosina, y la menor actividad de la UMP pirfosforilasa o de la citosina desaminasa.

## Griseofulvina

En 1939, A. E. Oxford, H. Raistrick y P. Simonart, en Inglaterra, la aislaron a partir de *Penicillium griseofulvum*, pero se abandonó su estudio por no haberse encontrado actividad antibacteriana. En 1958, J. C. Gentles, en la University of Miami, la usó por vía oral en tiñas experimentales en conejillos de Indias (cobayos, cuyos); su eficacia condujo a su utilización en tiña de la cabeza y otras dermatofitosis.

Se trata de un derivado del benzofurano (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>C<sub>1</sub>O<sub>6</sub>), de estructura química parecida a la de la colchicina (colquicina), producida por varias especies de *Penicillium* (figura 35-3). Es un polvo blanco, termoestable, inodoro, insípido e insoluble en agua. Se absorbe por vía oral y alcanza concentraciones séricas altas (máxima de 1 µg/ml) en 4 h; la vida media es de 24 h. Su absorción después de la administración por vía oral es baja y variable, de 25 a 70%; mejora con una dieta hiperlipídica o consumo simultáneo de vitamina E (se duplican las concentraciones séricas). Tiene dos grupos metilo y se desactiva en el hígado; el principal metabolito es la 6-desmetilgriseofulvina. Se distribuye en todos los tejidos, se fija a la queratina por incorporación en las células que sintetizan esta última; se detecta en la base de la capa córnea en

48 a 72 h, y en la superficie en 12 a 19 días, de ahí su dificultad para eliminar dermatofitos de las uñas; también parece eliminarse mediante el sudor, por lo cual la evaporación de agua en la piel facilita su acumulación. Se elimina en forma inactiva por riñones.

Tiene espectro reducido; actúa sobre dermatofitos y tiene menos acción sobre *Sporothrix*; además de su efecto antifúngico, es antiinflamatorio, inhibe la migración de los polimorfonucleares, disminuye la respuesta inmunitaria celular, y deprime la transformación de linfocitos. Inhibe *in vitro* la proliferación de fibroblastos, la producción de glucosaminoglucanos y la síntesis de proteínas.

Es fungistática; no destruye los hongos, sino que los elimina porque altera el crecimiento de las hifas al producir enroscamiento de las mismas al interactuar con los microtúbulos polimerizados por medio de la unión a la α y β tubulina y a otras proteínas (factor rizante [*curling factor*]), aunque también se ha observado actividad inhibitoria en la síntesis de ácidos nucleicos y en la replicación de DNA al inhibir mitosis en metafase (Brian y cols.), de modo que impide la invasión de la queratina (figura 35-2). La griseofulvina carece de acción contra levaduras.

Está indicada en dermatofitosis sin importar el dermatofito; el menos sensible es *T. rubrum*; no se ha demostrado bien la resistencia *in vivo*, pero se ha confirmado *in vitro*. Es el mejor medicamento en tiña de la cabeza y en dermatofitosis diseminadas o de la ingle y los pies; tiene poca actividad en tiña de las uñas, en especial de los pies. Con todo, después de 50 años de experiencia, la griseofulvina se considera un fármaco seguro y eficaz, aunque hoy en día no está disponible en muchos países.

En adultos la dosis es de 500 mg a 1 g/día, y en niños es de 10 a 20 mg/kg/día, en ambos durante 6 a 8 semanas. Cabe el empleo de dosis más altas (1.5 a 2 g/día) por lapsos breves en caso de infecciones graves, o extensas, o ambas. Para mejorar la absorción se han sintetizado formulaciones con partículas micronizadas y ultramicronizadas. La duración del tratamiento depende de la localización: en la cabeza, dos a tres meses; en piel lampiña, cuatro a seis semanas; en uñas, 6 a 18 meses (en esta última localización se requiere por lo menos 1 g/día). No se recomiendan dosis altas y únicas por su toxicidad. En tiña de la cabeza y de las uñas conviene utilizar compuestos locales como coadyuvantes.

En 15% aparecen efectos adversos de poca importancia, casi nunca graves. Los más frecuentes son cefalea, así como manifestaciones dermatológicas y gastrointestinales; puede haber fotosensibilidad de tipo fototóxico o fotoalérgico, que se manifiesta por eccema, cambios de la pigmentación y lesiones pelagroides; también puede haber eritrodermia, eritema multiforme, reacciones liquenoides, exantemas morbiliformes, vesiculares o urticariformes y parecidos a lupus (*lupus-like*); en el aparato digestivo aparecen irritación gástrica, náuseas y, con menor frecuencia, vómitos, diarrea, dolor abdominal y flatulencia.

Se ha informado depresión de médula ósea (con leucopenia, neutropenia y monocitosis); en el SNC, además de cefalea, sobrevienen vértigo, visión borrosa, somnolencia,



fatiga, confusión, insomnio, irritabilidad, depresión y neuritis periférica. Puede haber incremento transitorio de transaminasas, y hepatotoxicidad; está contraindicada en pacientes con hepatopatías o con porfiria cutánea tarda porque interfiere con el metabolismo de las porfirinas. No produce insuficiencia renal, pero se han descrito albuminuria y cilindruria. En niños puede haber ginecomastia. En animales deprime de modo selectivo la inmunidad, y es teratogena.

Presenta interacción con varios fármacos. Es un inductor de citocromo P450 y acelera la desactivación del fenobarbital y disminuye su absorción, por lo que reduce su eficacia, así como de los anticonceptivos y salicilatos. Acelera el metabolismo de anticoagulantes tipo warfarina, y reduce su actividad; por ello, al suspenderse puede haber hemorragia por aumento del efecto anticoagulante. Potencia los efectos del alcohol. Los sedantes y los antihistamínicos disminuyen la actividad de la griseofulvina. Potencia el efecto de la tolbutamida. Cuando se proporciona con clorpromazina, se observa aumento del efecto de ambas sobre el metabolismo de las porfirinas. Puede haber reacción de fotosensibilidad cruzada con penicilina, por lo que no se debe recomendar en alérgicos a este medicamento, aunque algunos dudan de esta interacción.

No se conocen bien los mecanismos de resistencia fúngica, pero se ha observado falta de mejoría de las lesiones dermatofíticas en pacientes que reciben el fármaco.

## Azoles (imidazoles y triazoles)

### Imidazoles

Se descubrieron en 1949, pero los estudios clínicos se iniciaron a finales de la década de 1960-1969. En 1967, Roger Vanbreuseghen, van Cutsem y Thienpont utilizaron por vez primera el nitrato de imidazol experimentalmente.

Son antimicóticos de amplio espectro; actúan contra mohos y levaduras; tienen actividad antibacteriana y antiprotozoarios, y acción inmunoestimulante.

Todos presentan un anillo imidazol libre unido a otros anillos aromáticos por medio de un enlace N-C en posición 1. Al principio se usaron el miconazol, el clotrimazol y el econazol; después han aparecido muchos, casi todos para uso por vía tópica; en general, sólo corresponden a ligeras variantes de la fórmula original. La mayoría se presenta en crema o solución al 1 o 2%, y algunos también en polvo, gel, champú y espuma. El mecanismo de acción y las aplicaciones son muy similares en esta familia de antimicóticos, y las diferentes presentaciones tópicas no plantean ventajas terapéuticas considerables, sino tal vez sólo mejor aceptabilidad estética (cuadro 35-2). Su acción antimicótica es mediante daño de la membrana celular al inhibir la 14 $\alpha$ -desmetilasa en los hongos, un sistema de enzimas que depende del citocromo P450. De ese modo, los azoles en general entorpecen la biosíntesis de ergosterol y permiten la acumulación de 14 $\alpha$ -metilesteroles. Estos metilesteroles alteran la disposición de los fosfolípidos y, con ello, las funciones de algunos sistemas enzimáticos, como ATPasa y enzimas necesarias

### • Cuadro 35-2. Azoles tópicos

Disponibles	Recientes
Miconazol	Fenticonazol
Econazol	Flutrimazol
Tioconazol	Sertaconazol
Oxiconazol	Eberconazol
Ketoconazol	Clioconazol
Omoconazol	Butoconazol
Clotrimazol	Alteconazol
Isoconazol	
Bifonazol	
Sulconazol	
Itraconazol	
Terconazol	

para el transporte de electrones, lo que inhibe así la proliferación de los hongos. También inhiben enzimas mitocondriales, como la citocromooxidasa, peroxidasa y catalasa, lo que da lugar a acumulación de peróxidos y lisis celular. Se ha registrado resistencia, particularmente en *Candida*.

De los azoles orales, el primero por vía oral fue el ketoconazol, luego aparecieron los derivados triazólicos como itraconazol y fluconazol (cuadro 35-3).

### Miconazol

Es un congénere muy cercano al econazol. Fue sintetizado en 1969 por la casa Janssen de Bélgica, y aprobado por la FDA en 1974. Es un derivado sintético, 1-fenil-imidazol [2-4-dicloro  $\beta$ -nitrato de imidazol] (C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NO), con peso molecular de 416 (figura 35-4). Es un polvo cristalino, inodoro, poco soluble en agua y soluble en solventes orgánicos. Se absorbe poco por vía oral. Por vía intravenosa tiene distribución amplia. Se une a las proteínas en 95%, pero no se difunde hacia el LCR. Tiene vida media de 20 h. Por vía tópica penetra fácilmente a la capa córnea, pero se absorbe poco; ahí permanece 4 h a cuatro días. Por vía vaginal la absorción no rebasa 1.3%.

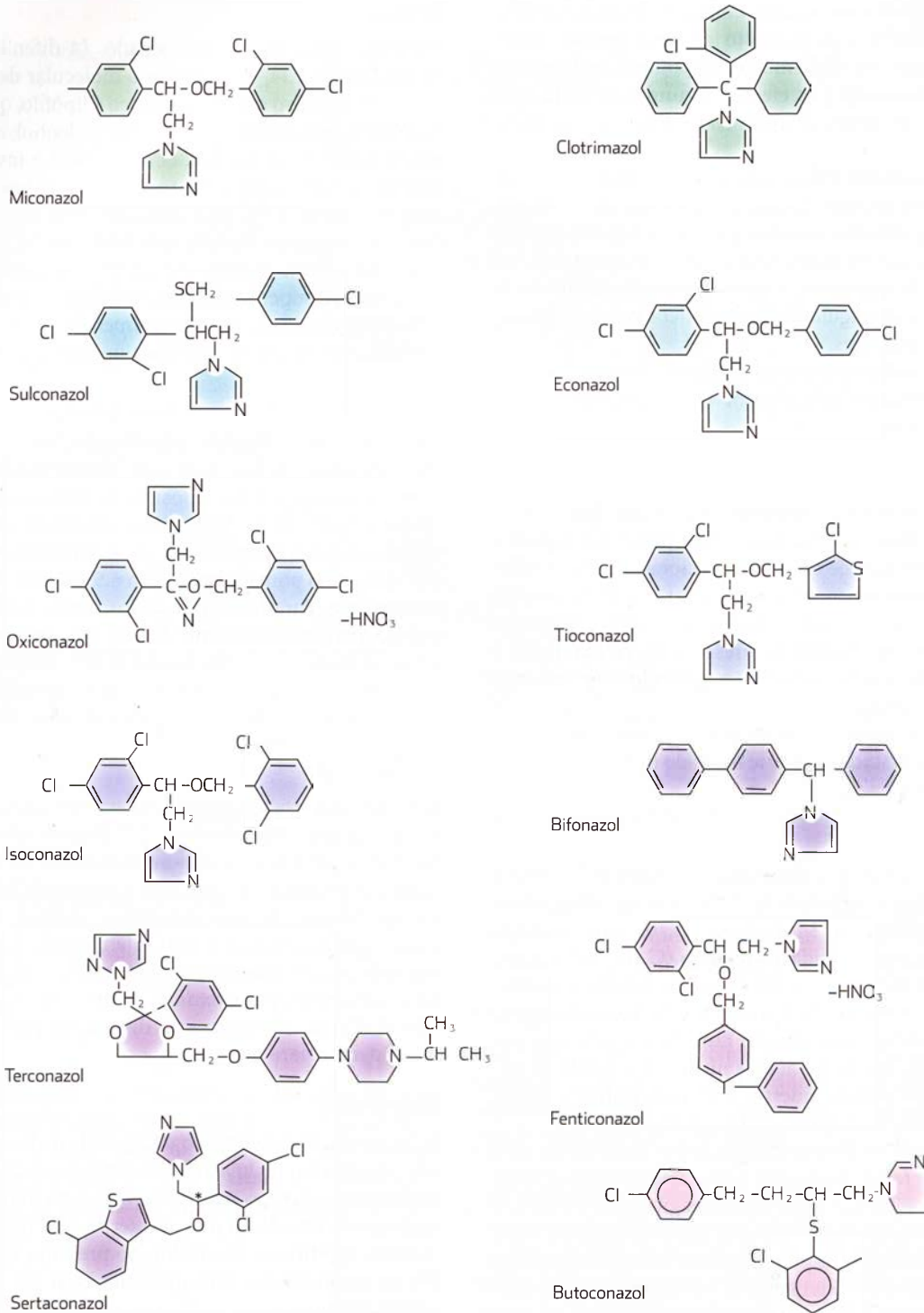
Tiene amplio espectro y pocos efectos adversos. Por vía intravenosa es muy tóxico. Además de su efecto antifúngico común al resto de los azoles, inhibe las peroxidases de los hongos, lo que ocasiona la acumulación de peróxido en el interior de la célula fúngica y favorece su destrucción.

Está indicado en dermatofitosis, pitiriasis versicolor y candidosis.

Se presenta en crema, solución, polvo o gel al 2%, y en supositorios vaginales con 100 y 200 mg. Por vía tópica se

### • Cuadro 35-3. Derivados azólicos por vía sistémica

Azoles sistémicos	
Albaconazol	Posaconazol
Fluconazol	Pramiconazol
Itraconazol	Ravuconazol
Ketoconazol	Voriconazol



**Figura 35-4.** Estructuras químicas de imidazoles tópicos.

aplica dos veces al día durante cuatro semanas. En caso de candidosis oral se emplea en gel al 2%. Por vía intravenosa su uso es limitado dada su toxicidad; constituye una alternativa si no se puede utilizar anfotericina B o ketoconazol.

Es posible usarlo en candidosis mucocutánea crónica, coccidioidomicosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis

e infecciones por *Petrellidium boydii*. Se suministran 10 mg/kg/día, es decir, 600 a 1 200 mg cada 8 h disueltos en 200 ml de solución glucosada. La mejoría es de 30 a 72%. En meningitis fúngica se usa por vía intracisternal. Para mejorar la formulación intravenosa, se investiga el uso de ciclodextrinas como vehículo.

Los efectos adversos locales consisten en ardor, maceración, y dermatitis por contacto alérgica (puede haber reacción cruzada con clotrimazol, oxiconazol, sulconazol, tioconazol y econazol). Los efectos secundarios de la aplicación vaginal son ardor, prurito, irritación y, pocas veces, cólicos.

La administración intravenosa puede producir tromboflebitis, fiebre, exantemas cutáneos, síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), hiperlipidemia, alteraciones cardiovasculares (taquicardia y arritmias), así como trastornos hepáticos y hematológicos. Aumenta la potencia de los anticoagulantes cumarínicos y de las sulfonamidas hipoglucemiantes.

Aunque se considera inocuo el empleo durante el embarazo, se ha sugerido no aplicarlo por vía intravaginal durante el primer trimestre.

### Econazol

Es un derivado imidazol, sintetizado por la casa farmacéutica Janssen en 1969. Su absorción sistémica es en extremo baja; aun así, permanece en concentraciones mínimas inhibitorias en el estrato córneo y puede llegar a la dermis media después de su aplicación tópica. Su espectro abarca dermatofitos, *Candida* y *Malassezia*. Se presenta en crema al 1% y supositorios. Los efectos adversos registrados son eritema, ardor y picazón locales.

Se han documentado anomalías cardiovasculares en hijos de mujeres tratadas con este fármaco durante el primer trimestre del embarazo.

### Clotrimazol

Fue el primer azol tópico, sintetizado a finales de la década de 1960 por el entonces jefe de la división de micología de la casa Bayer, en Alemania, M. Plempel. Es un tritil, derivado del imidazol, difenil-1-imidazol-metano ( $C_{22}H_{17}ClN$ ), tiene peso molecular de 352. Es fungistático de amplio espectro. Al disminuir la síntesis de fosfolípidos de las membranas celulares, permite un aumento del flujo de iones, lo que origina desorganización de los ácidos nucleicos e inhibe la respiración celular. También muestra actividad contra bacterias, amebas, *Trichomonas vaginalis* y *Toxoplasma*.

Está indicado en dermatofitosis, sobre todo de los pies; se presenta en crema, ungüento, aerosol, supositorios, trosciscos, talco y loción al 1 y 2%; óvulos vaginales al 2 y 10%, y comprimidos vaginales de 500 mg; por vía cutánea tiene escasa absorción (0.5% después de aplicarlo en piel íntegra) y genera pocos efectos colaterales. Por vía vaginal persiste hasta por tres días en concentraciones fungicidas.

Se aplica dos veces al día durante cuatro a seis semanas. Para candidosis vaginal se utilizan los óvulos al 2% durante tres días, o se pueden emplear los óvulos al 10% o los comprimidos, ambos en una sola dosis. Puede presentarse ardor en el sitio de aplicación y rara vez dermatitis por contacto.

No se utiliza por vía sistémica debido a toxicidad gastrointestinal y neurológica, así como a inhibición por enzimas microsomaes hepáticas.

### Bifonazol

Derivado imidazólico halogenado (4-difenil)-fenilmetil-1-H-imidazol ( $C_{22}H_{18}N_2$ ), con peso molecular de 310.4 (figura 35-4). Es un polvo cristalino, blanco y lipófilo, que se disuelve fácilmente en solventes para lípidos y alcohol; es casi insoluble en agua. Actúa en el citocromo P450 e interfiere con la síntesis de terpenoides. Se presenta en crema, solución en aerosol y polvo al 1% para aplicación una vez al día durante dos a tres semanas. En pitiriasis versicolor se puede emplear el aerosol a diario durante dos a cuatro semanas. Está indicado en micosis superficiales por dermatofitos, *Candida*, *Malassezia* (*Pityrosporum*), así como *Aspergillus* y otros mohos. En onicomycosis es útil en combinación con urea al 40%.

### Tioconazol

Derivado imidazólico de amplio espectro y con actividad antibacteriana. Actúa mediante desmetilación del esteroles C-14 y disminución del trifosfato de adenosina (ATP) intracelular (figura 35-4). Se presenta en crema al 2% para uso tópico o vaginal. Se aplica una vez al día durante cuatro semanas (4.6 g de la pomada contienen 6.5% del fármaco) a la hora de acostarse. Para tratar tiña de los pies y de piel lampiña se emplea diariamente durante 30 días. Hay una formulación en solución ungueal con tioconazol al 28% combinado con ácido undecilénico al 22%. Su eficacia es de menos de 40%, y aumenta si se combina con un antimicótico por vía oral.

### Sertaconazol

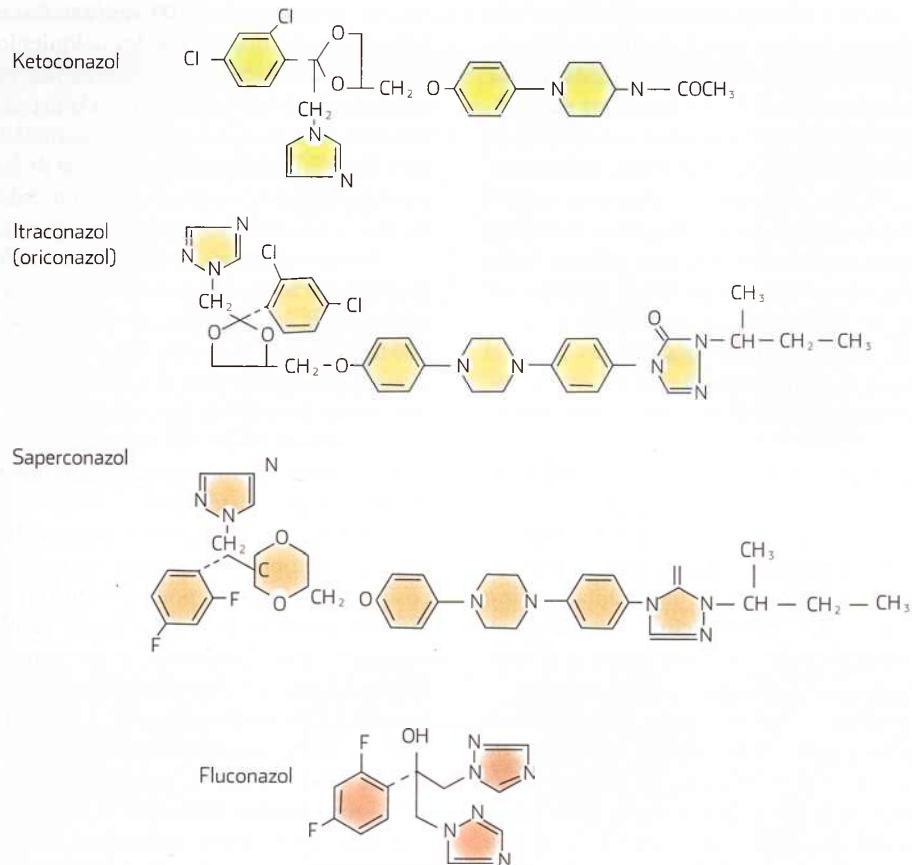
El nitrato de sertaconazol es un derivado azólico que contiene un grupo benzotiofeno 3,7-bisustituido ( $C_{20}H_{15}Cl_3N_2OS$ ); es lipofílico, con peso molecular de 500.78. Es de amplio espectro; es fungistático y fungicida frente a dermatofitos, *Malassezia* sp., *Candida* y mohos; además tiene acción antibacteriana y antiinflamatoria. Ha demostrado persistencia y buena penetración en tiñas, pitiriasis versicolor e infecciones por *Candida*. Se presenta en crema y solución al 2%. En Alemania está disponible para onicomycosis en un parche para uñas.

### Eberconazol

Es un imidazol fungistático y fungicida a altas concentraciones. Su espectro incluye dermatofitos, especies de *Candida* y *Malassezia*, así como *Aspergillus* spp. Está indicado en el tratamiento de tiña de los pies, el cuerpo y las ingles; candidosis cutánea, y pitiriasis versicolor. Se presenta en crema al 1 y 2%; se recomiendan dos aplicaciones al día durante dos a cuatro semanas.

### Fenticonazol

Imidazol fungistático, y fungicida *in vitro* cuando se logran altas concentraciones. Tiene amplio espectro y es activo contra dermatofitos, *Candida* spp. y *Malassezia*; también muestra actividad antibacteriana, sobre todo contra *T. vaginalis*. Está indicado para el tratamiento de tiñas de la piel lampiña, candidosis cutánea y vaginal, e incluso vaginitis causadas por *Gardnerella* y *Trichomonas*.



**Figura 35-5.** Estructuras químicas de imidazoles sistémicos.

Se presenta en crema al 2% y óvulos de 1 g. En tiñas se requieren dos aplicaciones diarias durante dos a cuatro semanas, y en candidosis vaginal, dos aplicaciones de crema al día durante dos a cuatro semanas, o bien un óvulo diario durante dos días.

#### Isoconazol

Es un imidazol fungistático cuyo espectro de acción incluye dermatofitos, *Candida* spp., *Malassezia*, y *C. minutissimum*. Está indicado en tiñas de la piel lampiña, candidosis cutánea y vaginal, pitiriasis versicolor, y eritrasma. Se presenta en crema, solución con atomizador al 1% y óvulos vaginales de 600 mg.

#### Oxiconazol

Es un imidazol con acción fungistática, aprobado por la FDA para el tratamiento de las dermatofitosis en 1989. Su espectro incluye dermatofitos, *Malassezia* y *Candida* spp. (en especial *C. albicans* y *C. parapsilosis*). El nitrato de oxiconazol se presenta en crema y loción al 1%, y en óvulos vaginales de 600 mg. En tiñas de la piel lampiña y candidosis cutánea se administra una vez al día durante 15 a 30 días, mientras que para candidosis vaginal se aplica un solo óvulo de 600 mg. Los efectos adversos son eritema, vesículas, fisuras, ardor, y dermatitis por contacto alérgica.

#### Sulconazol

Es un derivado imidazólico que se utiliza en dermatofitosis. El nitrato de sulconazol se presenta en solución al 1%.

#### Butoconazol

Este compuesto imidazólico se presenta en forma de crema vaginal al 2%. Se administra durante tres días. En caso de embarazo se aconseja utilizarlo a partir del segundo trimestre durante un ciclo de seis días.

#### Omoconazol

Es un imidazol fungistático cuyo espectro de acción abarca dermatofitos, *Candida* spp. y *Malassezia*. Está indicado en tiñas de la piel lampiña, candidosis cutánea, y pitiriasis versicolor. La presentación es en crema al 1%.

#### Ketoconazol

Fue sintetizado por Janssen farmacéutica en 1977 y se considera el primerazol de amplio espectro por vía oral. Fue aprobado por la FDA en 1981. Su estructura química es Cis-1-acetil-4-metofenil-piperazina (figura 35-5). Es soluble en agua a pH de 3. Se absorbe bien por vía oral, pero se requiere algún grado de acidez gástrica; la absorción sólo disminuye cuando hay aclorhidria. Se alcanzan concentra-

ciones plasmáticas altas en 1 a 2 h y disminuyen después de 12 h. No hay acumulación, incluso ante deterioro moderado de la función hepática. La biodisponibilidad es de 81 a 89%. Circula unido a proteínas en 90 a 95%. Se distribuye en líquidos y tejidos; se encuentran concentraciones detectables en la orina, la saliva, el sebo, secreciones vaginales, sudor ecrino, cerumen, LCR y líquido sinovial, y se alcanzan valores bajos en los testículos y el cerebro. Se han llegado a encontrar cifras de 5% en la queratina de los folículos pilosos hasta 12 h después de la aplicación tópica en forma de champú (en plasma el máximo es de 3.5 µg/ml). Se metaboliza en gran parte en el hígado. Se excreta por las vías biliares y por el intestino; se elimina por la orina en forma activa en 2 a 4%, por lo que no parece necesario ajustar la dosis ante insuficiencia renal.

Tiene un amplio espectro antimicótico (dermatofitos, *Malassezia* spp, *C. tropicalis*, *C. albicans*) y alguna actividad antibacteriana y antiparasitaria contra *Leishmania tropica*, *Plasmodium falciparum* y *Trypanosoma*, pero no hay datos de sinergia con otros antibacterianos. Puede haber antagonismo antimicótico con rifampicina, eritromicina y tetraciclina. También ejerce un potente efecto inhibidor sobre la 5-lipo-oxigenasa, lo que origina producción baja de leucotrienos.

Es fungistático en concentraciones bajas, y fungicida en altas, lo que se relaciona con inhibición de la síntesis de ergosterol o daño directo de la membrana. En *Malassezia* se han observado cambios de la estructura y el crecimiento; en *Candida*, inhibición del desarrollo de pseudofilamentos, y en *Coccidioides*, falta de maduración de las esférulas. Hay datos de actividad como inmunopotenciador, pues parece haber sinergia con las células de defensa del huésped; aumenta en particular la capacidad de los leucocitos para destruir células en gemación.

Su principal sitio de actividad es la membrana celular (figura 35-2); inhibe la biosíntesis de ergosterol e interfiere con otros lípidos de membrana. Se ha postulado el bloqueo de la lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa, que es dependiente del citocromo P450 y precursor del ergosterol; ello da lugar a una membrana con bajo contenido de este último, lo cual conduce a mayor permeabilidad y deterioro progresivo.

Está indicado en micosis superficiales, subcutáneas o sistémicas. Se presenta en tabletas de 200 mg, y se suministran 200 a 400 mg por vía oral en una sola toma; excepcionalmente se usan 800 mg o más; en niños, la dosis es de 3 a 5 mg/kg/día. La absorción es mejor en ayuno o con jugos de cítricos.

Hay una presentación en crema al 2% para aplicación en modalidades localizadas de dermatofitosis, candidosis y pitiriasis versicolor. Se usa una vez al día. En forma de champú hay presentaciones al 1 y 2%; se utiliza en dermatitis seborreica, así como en algunos casos de pitiriasis versicolor y candidosis; la presentación al 2% es la más eficaz.

Se usa como profiláctico en inmunodeficientes, como receptores de trasplante de médula ósea, individuos con quimioterapia por cáncer, o en quienes padecen anemia aplásica, agranulocitosis y SIDA.

Debe valorarse la proporción entre riesgo y beneficio del tratamiento que exceda seis semanas.

Se proporcionan 200 mg/día durante cuatro a ocho semanas en dermatofitosis de cualquier localización, excepto en tiña de la cabeza y en onicomicosis; en la primera sólo se recomienda si hay intolerancia a la griseofulvina, y en inmunodeficientes, pues en general la actividad de este fármaco es muy lenta en esta localización; en la de las uñas se debe utilizar durante más de cuatro meses; en la de las manos, un promedio de seis meses, y en la de los pies, mínimo un año.

Es muy eficaz en cualquier modalidad clínica de candidosis; la duración de la terapéutica varía de dos a seis semanas según la localización; en vaginitis se recomiendan 200 a 400 mg/día por cinco días. En pitiriasis versicolor se proporcionan 200 mg/día por 10 a 30 días, según la intensidad y la extensión; después de la curación se recomiendan dosis de sostén periódicas de 200 mg a la semana o al mes. Se usa a largo plazo en candidosis mucocutánea crónica y modalidades profundas o sistémicas.

En coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, criptococosis, aspergilosis, zigomicosis y otras micosis por oportunistas, suele administrarse durante periodos de 6 a 12 meses. También se ha usado en micetoma por *Madurella* y en entomoftromicosis. Los resultados son poco satisfactorios en esporotricosis fija o linfagítica, cromoblastomicosis y lobomicosis. Se ha encontrado resistencia, particularmente en *Candida* (cap. 20).

Se tolera bien; las reacciones adversas son de 7%; en 70%, son gastrointestinales o dermatológicas: náuseas y vómitos (3%), dolor abdominal (1.3%), diarrea, prurito (1.7%), exantemas cutáneos y fotosensibilidad, mareos, somnolencia, incremento asintomático de enzimas hepáticas (aminotransferasas) o hepatotoxicidad en 1 de 10 000 a 15 000 enfermos; esta reacción se ha considerado idiosincrásica y aumenta sobre todo cuando el tratamiento es > 7 semanas; puede haber efectos endocrinos, en particular antiandrógenos, por inhibición de la síntesis de testosterona: ginecomastia, reducción de la libido, oligospermia e impotencia; tal vez aparezcan palpitaciones y anemia; con dosis mayores de 400 mg se reduce la producción de colesterol o puede interferir con la de hormonas adrenocorticotrópicas.

Interactúa con varios fármacos al inhibir el citocromo P450 3A. La absorción depende de la acidez gástrica, por lo que puede ser un problema en presencia de aclorhidria; disminuyen su absorción los antiácidos, los anticolinérgicos, los antiparkinsonianos, las prostaglandinas, los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (como cimetidina y ranitidina), así como el sucralfato y la didanosina. Reduce la absorción de antipirina; aumenta la concentración plasmática de ciclosporina A; incrementa el tiempo de coagulación, pero no se ha definido con claridad su relación con la warfarina; disminuye las cifras de rifampicina, isoniazida y clordiazepóxido; incrementa los efectos adversos de la metilprednisolona, y con etanol (CYP2E1) origina efecto tipo disulfiram (Antabuse); la reacción anafiláctica es muy rara, y se ha informado reacción cruzada con otros imidazoles. Muestra antagonismo con la anfotericina B. Si se utiliza con astemizol, cisaprida y terfenadina, tiene efectos cardiotoxicos, como la prolongación del espacio Q-T o la taquicardia ventricular polimorfa

• Cuadro 35-4. Interacciones potenciales con los derivados azólicos ketoconazol, itraconazol y fluconazol

Contraindicaciones por efectos adversos graves	Evitar uso simultáneo por ineficacia antimicótica	Uso concomitante con precaución
Alprazolam	Antiácidos y depresores de acidez gástrica	Anfotericina B
Astemizol	Bicarbonato de sodio	Anticoagulantes orales
Cisaprida	Cimetidina	Bloqueadores de canales del calcio
Lovastatina	Didanosina	Carbamazepina
Midazolam	Fenobarbital	Clordiazepóxido
Simvastatina	Fenitoína	Ciclosporina A
Terfenadina	Isoniazida	Digoxina
Triazolam	Lansoprazol	Etanol
	Omeprazol	Fluoxetina
	Pantoprazol	Glucocorticoides
	Rabeprazol	Hepatotoxinas
	Ranitidina	Hipoglucemiantes orales (sulfonilureas)
	Rifabutina	Loratadina
	Rifampicina	Quinidina
	Pantoprazol	Tacrolimús
	Sucralfato	Vincristina

(*torsade de pointes*). Hay inducción y consecuente fracaso terapéutico si se suministra con anticonvulsivos, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, o con rifampicina.

Es importante señalar que el uso concomitante de ketoconazol, fluconazol o itraconazol con otros fármacos tiene varias interacciones potenciales (cuadro 35-4); cabe destacar el aumento de la concentración plasmática de sildenafil (Viagra®) cuando se combina con éstos.

## Triazoles

Son derivados azólicos de segunda generación, que difieren de los imidazoles por poseer tres átomos de nitrógeno en el anillo imidazol en lugar de dos. Para administración sistémica se han sintetizado itraconazol, fluconazol, ravuconazol, albaconazol, isavuconazol, pramiconazol, posaconazol y voriconazol, y para administración tópica, el terconazol.

### Itraconazol (oriconazol)

Compuesto triazólico de segunda generación, sintetizado a finales de la década de 1980-1989; es un derivado del dioxolano, con un átomo adicional de N y peso molecular alto; no se disuelve en agua, pero sí en propilenglicol; sólo se ioniza a pH bajo (figura 35-5).

Se absorbe por vía oral; al parecer la absorción se incrementa con el consumo simultáneo de refresco de cola (p. ej., Coca-Cola®) o con los alimentos (con el estómago vacío su biodisponibilidad es sólo del 55%). En 99% se une a proteínas plasmáticas; es altamente lipófilo y muestra gran afinidad por las proteínas tisulares. Tiene vida media de 15 h. Se metaboliza preferentemente en hígado; se elimina casi sin cambios por la orina y las heces. Una proporción alta se excreta con el sebo; presenta fuerte adherencia a la queratina; su excreción por el sudor y su incorporación a la capa basal son moderadas. En las uñas, se difunde por la lámina y a través del lecho ungueal; en la capa córnea se ha detectado hasta cuatro semanas después de interrumpir el tratamiento.

Tiene amplio espectro antimicótico, que incluye *Candida* spp, *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *H.*

*duboisii*, *Aspergillus flavus* y *A. fumigatus*, *S. schenckii*, *Trichophyton* spp, y actividad moderada en *Candida krusei* y otras cepas de *Candida* e *in vitro* es más activo que el ketoconazol.

Es fungicida por actividad selectiva sobre el citocromo P450 y el peróxido de hidrógeno (figura 35-2).

Está indicado prácticamente en todas las micosis sistémicas: paracoccidioidomicosis, blastomicosis (pulmonar y extrapulmonar) coccidioidomicosis, histoplasmosis, aspergilosis, criptococosis meníngea, peniciliosis y en otras micosis oportunistas. Se recomienda a largo plazo en criptococosis meníngea, aunque no se demuestra en el LCR. Los resultados son regulares en esporotricosis y candidosis mucocutánea crónica. Se obtiene buena respuesta en cromoblastomicosis y otras micosis por dematiáceos, como el micetoma por *Madurella*.

Por vía oral, también está indicado como profiláctico en infecciones por *Candida* y *Aspergillus*. No está claro su beneficio en onicomosis por hongos no dermatofitos.

Está disponible en cápsulas de 100 mg; se suministra una al día en adultos; en niños se utilizan 1 a 3 mg/kg/día en dosis única, de preferencia después de la comida. Se presenta en cápsulas de gelatina con una estructura especial constituida por una parte central de hidroxipropilmetilcelulosa y una cubierta de propilenglicol. Debido a su eliminación lenta, se recomiendan tratamientos cortos; en piel lampiña la actividad antimicótica puede persistir hasta dos semanas después de suspender la terapéutica.

Hay una presentación en crema al 1% que se aplica una sola vez al día y es útil en dermatofitosis; en tiña del cuerpo se recomienda durante 30 días, y en las manos y los pies, durante dos a tres meses; no en todos los países está disponible.

Hay una presentación con disponibilidad limitada, en solución oral en ciclodextrinas de 100 mg/10 ml, de modo que la administración de 200 mg de itraconazol proporciona 8 g de este excipiente; el itraconazol se convierte en un metabolito con actividad biológica: hidroxitraconazol. La enfermedad hepática muy avanzada aumentará las concentraciones de itraconazol, mientras que la ciclodextrina se acumula en presencia de azoemia (azotemia); la hemodiálisis carece de efecto, por lo que la administración de esta for-

ma farmacéutica está contraindicada cuando la depuración de creatinina está por debajo de 30 ml/min.

En tiña del cuerpo se aconsejan 100 mg/día durante dos a cuatro semanas; en tiña de la ingle y de los pies, durante uno a dos meses; en tiña de las manos el tratamiento también es a largo plazo, y se aconseja combinarlo con un antimicótico local. En tiña de la cabeza, se suministran 100 mg/día o 5 mg/kg/día; se puede usar tratamiento intermitente (pulsos) una semana de cada mes, y tres meses suelen ser suficientes. Es muy eficaz en la onicomycosis; se utilizan 200 mg/día con buenos resultados durante tres meses, o en terapéutica intermitente de 400 mg/día por una semana de cada mes hasta la curación, durante 3 o 4 meses por lo menos. Está indicado en candidosis; el tiempo de tratamiento varía con la localización. En vaginitis aguda por *Candida*, se aconsejan 200 mg/día durante tres días; en vaginitis crónica, 200 mg/día durante tres días, y después 200 mg cada primer día del ciclo menstrual durante seis meses. En pitiriasis versicolor se recomiendan 100 mg/día durante 10 a 30 días.

Tiene mejor absorción por vía oral, y vida media más prolongada; en mucosas, se detecta hasta 8 h después de su uso, y puede tener sabor desagradable; en candidosis bucofaringea se utiliza dos veces al día. Se puede dar a niños.

No inhibe la esteroidogénesis, ni se ha registrado toxicidad hepática, por lo que puede usarse durante largos periodos de tiempo, especialmente en ancianos. Se presentan efectos adversos en alrededor de 3 a 8%, y comprenden náuseas, cefalea, pirosis, disuria, exantemas cutáneos, alopecia y algún incremento del nitrógeno ureico; en 1 a 2%, hay aumento transitorio de aminotransferasas. Por el riesgo remoto de teratogénesis, no debe usarse en embarazadas.

Interactúa con varios fármacos al inhibir el citocromo P450 3A. Con antihistamínicos, como terfenadina y astemizol, puede ser cardiotóxico, lo mismo que con cisaprida; con ansiolíticos, como midazolam, triazolam y alprazolam, hay prolongación de la sedación; con simvastatina y lovastatina, se aumenta el riesgo de rabdomiólisis. La eficacia del itraconazol se reduce con el uso concomitante de bloqueadores H<sub>2</sub>, fenitoína (también se incrementan los valores de ésta) y rifampicina. Debe utilizarse con precaución con anticoagulantes orales (warfarina), o con digoxina, pues incrementa su toxicidad; quizá aumenten las concentraciones de loratadina, pero no hay evidencia de arritmias cardiacas; con sulfonilurea tal vez ocurra ototoxicidad; con ciclosporina, se incrementan tanto el riesgo de toxicidad renal como las concentraciones de tacrolimus que se usa en receptores de trasplante renal.

Con el empleo de la presentación intravenosa se ha documentado la generación de tumores pancreáticos y teratogenicidad en animales de experimentación. Se puede llegar a observar ligero aumento de las enzimas hepáticas (sin manifestaciones clínicas) hasta en 0.11 a 1.22% de los pacientes.

### Fluconazol

Derivado triazólico altamente hidrosoluble, de bajo peso molecular, aprobado por la FDA a principios de la década de 1990-1999. Es un alcohol terciario bistriazol con estabilidad

metabólica. Inhibe la síntesis de esteroides en la membrana de los hongos y sólo en dosis mayores a las terapéuticas tiene efecto sobre enzimas de mamíferos (figura 35-2).

Se absorbe por vía oral aun en presencia de alimentos, antagonistas H<sub>2</sub> y antiácidos. La biodisponibilidad excede 90%; se une a proteínas en pequeña cantidad (11%). Tiene vida media de alrededor de 30 h (la concentración plasmática máxima es de 4 a 8 µg/ml), que se prolonga ante disfunción renal. Penetra en el LCR y las estructuras oculares, como la córnea, el humor acuoso y el vítreo en conejos. Las concentraciones en el LCR, la saliva, el esputo y la vagina se aproximan a las del plasma. Se metaboliza poco en el hígado. Se excreta en 4 a 5 h, sobre todo por los riñones (80%); también se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Es fungicida; actúa contra mohos y levaduras.

Está indicado en las micosis superficiales y sistémicas, especialmente en endocarditis por *Candida*; candiduria; candidosis bucofaringea, vaginal, o esofágica; meningitis criptocócica; aspergilosis; coccidioidomycosis, y micosis por *C. (Torulopsis) glabrata*. En modelos de animales, es el azol más potente contra *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides* e *Histoplasma*. Se emplea también como profilaxis en receptores de trasplante de células madre, y en pacientes tratados con quimioterapia, o radioterapia, o ambas; como usos no autorizados por la FDA se encuentran las tiñas, onicomycosis y candidosis mucocutánea crónica, pero en Latinoamérica se usa regularmente.

También se han observado resultados satisfactorios en aspergilosis, esporotricosis, dermatofitosis, pitiriasis versicolor, y como profiláctico en candidosis.

Se presenta en cápsulas por vía oral de 50, 100 y 150 mg, así como en preparaciones tópica, en supositorios e intravenosa en frascos de 50 ml (se puede preparar con solución dextrosa al 20%, Hartmann y solución salina al 0.9%); esta última contiene 2 mg/ml (100 ml = 200 mg). Se suministra una vez al día, y en ocasiones una vez por semana. Se recomiendan 0.75 a 1 mg/kg/día; en la práctica se usan 50 a 200 mg/día. En niños de más de tres años de edad se utilizan 3 a 6 mg/kg/día; en tiña de la cabeza tricofítica, 6 mg/kg/día durante 20 días dan índices de curación de 90%. En niños menores de esta edad con candidosis neonatal, o en pacientes con sida que presentan micosis, se utilizan dosis mayores por vía intravenosa.

En meningitis micótica se aconsejan 100 a 400 mg/día por seis semanas; se recomienda iniciar con 400 mg. Se han informado recurrencias de meningitis coccidioidal y por *Cryptococcus*. Cuando hay fungemia, se utilizan 100 mg por vía intravenosa cada 48 h, 13 dosis. Ante micosis urinarias, 50 a 100 mg/día durante 7 a 21 días. En candidosis vaginal se ha comunicado 80% de resultados satisfactorios con una dosis única de 150 a 300 mg, o repitiendo la dosis cada semana durante un mes en casos resistentes. En candidosis bucal y esofágica en pacientes con sida, han dado buenos resultados 50 a 200 mg/día durante una a tres semanas; se eliminan las levaduras en 50 a 90%; también es muy útil para esta localización la presentación en supositorios. En candidosis profundas se utilizan 200 a 400 mg/día durante un mes

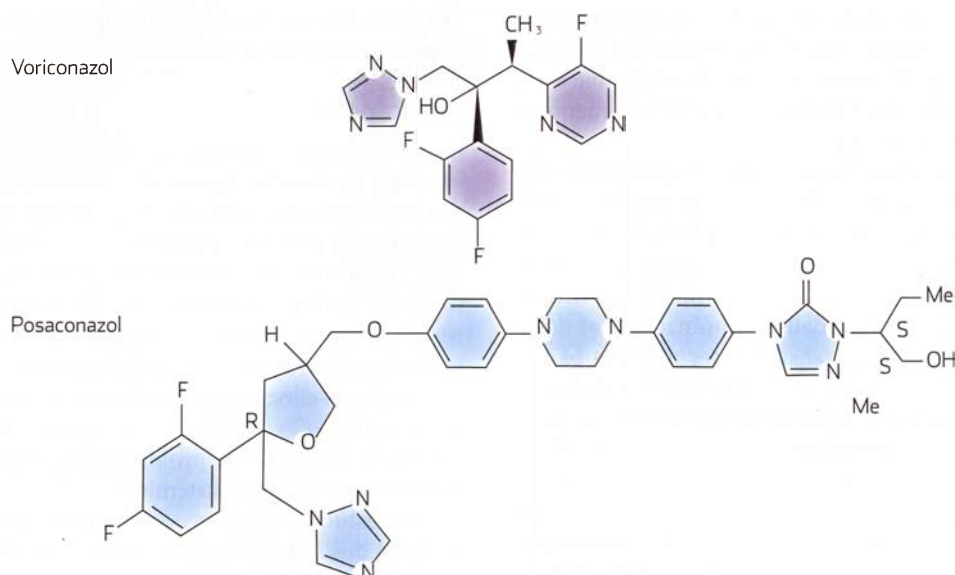


Figura 35-6. Estructuras químicas del voriconazol y posaconazol.

como mínimo. Se ha usado en candidemia, candidosis bucofaringea y meningitis por *Cryptococcus* en pacientes con infección por VIH, en dosis de más de 800 mg/día.

Se recomienda la dosis completa si la depuración de creatinina excede 0.8 ml/s (50 ml/min); 50% de la dosis si es de 0.35 a 0.8 ml/s, y 25% si es de 0.18 a 0.35 ml/s (11 a 20 ml/min). Después de cada sesión de hemodiálisis debe suministrarse la dosis completa recomendada.

Se tolera bien, no se han detectado muchos efectos adversos e interacciones, sobre todo en las dosis semanales, pero en potencia se pueden presentar los mismos suscitados por los derivados azólicos, además de prolongación del intervalo Q-T (con o sin *torsade de pointes*) (cuadro 35-4).

No cambia la farmacocinética de la antipirina ni de los anticonceptivos, pero por el riesgo de interacción se recomienda precaución con la fenitoína, los anticoagulantes (acenocumarol), las sulfonilureas, la ciclosporina, la rifampicina y la hidroclorotiazida. Se considera menos tóxico que el ketoconazol; los efectos adversos son de 16%: náuseas, cefalea, exantema, vómito, diarrea y dolor abdominal; se han informado hepatotoxicidad y eritrodermia. No es mutágeno ni afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona. En 7 a 8% de los enfermos origina anomalías de las pruebas de funcionamiento hepático.

### Voriconazol

Es el primero de la segunda generación de triazoles, con modificación de la estructura del fluconazol por sustitución de un grupo fluoropiridina y la añadidura de un grupo metilo; como los otros, inhibe el citocromo P450. Fue aprobado por la FDA en 2001 para las micosis sistémicas e invasivas (figura 35-6); en mayo de 2002 se autorizó su uso en el tratamiento de aspergilosis invasivas, así como de infecciones graves por *Fusarium* y *Scedosporium* (*P. boydii*), y en 2004, para el manejo de las candidosis sistémicas.

Tiene una biodisponibilidad de 96% después de su administración por vía oral; se une a proteínas en 65%, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas 1 a 2 h después de su administración. La absorción por vía oral es excelente y la tolerancia es buena y, al igual que el fluconazol, los cambios de pH no afectan su absorción.

Es un antimicótico potente de amplio espectro que incluye *Aspergillus flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. fumigatus* resistentes a anfotericina; *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* resistentes a fluconazol y a triazoles en general, y *Scedosporium*, *Fusarium* (incluso *F. solani*) y *Paecilomyces lilacinus*. También es eficaz en el tratamiento de infecciones por *Candida* con invasión ósea y del SNC.

Es activo a concentraciones menores que las de fluconazol contra *Candida* sp., *C. neoformans*, *Scedosporium* sp. y *Trichosporon* sp. Es activo a la misma concentración o a cifras más bajas que de itraconazol y anfotericina B contra *Aspergillus*, *Fusarium*, *P. boydii*, otros hialohifomicetos, dematiáceos y algunos dimorfos. Es activo en candidosis y aspergilosis experimental. Es una buena opción en pacientes con candidemia sin neutropenia; se ha usado de manera empírica en neutropénicos con buenos resultados.

Está disponible por vía oral en forma de tabletas con cubierta entérica, suspensión, y en frascos ampola para administración por vía parenteral (combinado con ciclodextrinas al igual que el itraconazol, por lo que se aconsejan las mismas precauciones que con este último).

Recientemente se ha ensayado una solución oftálmica al 0.1% (preparada a partir de la presentación intravenosa) la cual ha mostrado eficacia para el tratamiento de queratitis causadas por *Scedosporium apiospermum*, *Paecilomyces lilacinus*, *Fusarium* spp. y *C. albicans*, y puede usarse como alternativa para la terapéutica inicial en infecciones fúngicas resistentes al tratamiento.



Se recomienda una dosis inicial de impregnación por vía intravenosa de 6 mg/kg cada 12 h el primer día, seguida de 4 mg/kg cada 12 h. En cuanto sea posible se cambia a vía oral 100 o 200 mg dos veces al día en pacientes de menos o más de 40 kg, respectivamente.

En pacientes con infección por VIH con candidosis esofágicas tiene eficacia de 80 a 100% con 200 mg una o dos veces al día durante siete días. En aspergilosis invasivas se administran 6 mg/kg por vía intravenosa durante dos días, y luego 3 mg/kg durante 3 a 14 semanas, y hasta por seis meses. Los niños tienen mayor capacidad de eliminación; las dosis por kilogramo de peso corporal deben ser mayores (4 a 7 mg/kg) para que sean comparables con la dosis en adultos.

En pacientes con daño hepático se requiere ajuste de la dosis; la insuficiencia hepática grado C (según la clasificación de Child-Pugh) es una contraindicación para su uso. En pacientes con insuficiencia renal es innecesario ajustar las dosis por vía oral. Se puede administrar la misma dosis por vía IV en personas con función renal normal y aun con una depuración de creatinina de 50 ml/min; de cualquier modo, cuando el filtrado glomerular es menor de 30 ml/min se requieren ajustes de la dosis parenteral.

Como efectos colaterales se han informado trastornos visuales, anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático (por lo general asociadas con cifras séricas altas), fiebre, náuseas, vómitos, diarrea (poco frecuente), cefalalgia, edema periférico, dolor abdominal, alteraciones respiratorias, y erupciones cutáneas (en 7%). No se ha confirmado la asociación con fotosensibilidad y carcinoma espinocelular en pacientes con administración prolongada de voriconazol.

Está contraindicado en zigomicosis, dado que carece de actividad contra los agentes causales. Además, en estudios clínicos y en casos anecdóticos se han documentado micosis de brecha (micosis que aparecen durante el tratamiento de otra), por ejemplo: zigomicosis, aspergilosis, e infecciones por *Scopulariopsis*.

### Posaconazol

Es un derivado triazólico, análogo de itraconazol. Tiene baja solubilidad en agua, es más soluble en lípidos que fluconazol. Se metaboliza en hígado y excreta por degradación hepática.

Su espectro incluye cepas resistentes de *Candida*, *C. neoformans*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *B. dermatitidis*, *Coccidioides* spp. e *H. capsulatum*. Se considera el tratamiento de primera línea en casos de candidosis orofaríngea, aspergilosis invasiva, hialohifomicosis por *Fusarium*, y coccidioidomicosis resistente a tratamiento.

Se presenta para consumo oral. Se encuentra en perfeccionamiento un profármaco para administración intravenosa.

Se ha usado en eumicetoma o cromoblastomicosis resistentes a los tratamientos habituales, en dosis de 800 mg/día en cuatro dosis divididas durante hasta tres años; en algunos casos se ha conseguido curación y, en otros, mejoría.

Se ha documentado su eficacia en niños con enfermedad granulomatosa crónica; en pacientes con zigomicosis hay respuesta de 70%. En pacientes con trasplante de médula ósea y enfermedad de injerto contra huésped reduce la inci-

dencia de micosis sistémica, en especial de aspergilosis; una buena opción para la profilaxis son 200 mg tres veces al día.

### Ravuconazol

Es un derivado triazólico de acción prolongada y amplio espectro. Se absorbe rápidamente después de su administración oral con dosis única de 50 a 400 mg; su disponibilidad aumenta con comidas grasosas. La vida media varía de 4 a 8 días; la fórmula intravenosa del profármaco presenta una molécula di-lisina-fosfoéster, la cual difiere de la ciclodextrina con la que se combinan el itraconazol y el voriconazol; el ravuconazol no se acumula en los riñones.

Inhibe el citocromo P450 y tiene acción en especial contra *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y dermatofitos. Se estudia su acción como profiláctico en una amplia gama de micosis superficiales y sistémicas.

En estudios clínicos de candidosis orofaríngea se han probado dosis de 50 mg/día; se obtienen mejores resultados si se administran 200 mg/día.

Interactúa con inhibidores de proteasas; por lo tanto, incrementa en potencia la dosis de saquinavir, indinavir, ritonavir o atazanavir, pero su administración concomitante con nelfinavir no se acompaña de cambios significativos de las cifras plasmáticas. La simvastatina potencia al ravuconazol. Los efectos colaterales más frecuentes son cefalea, diarrea y dolor abdominal.

### Albaconazol

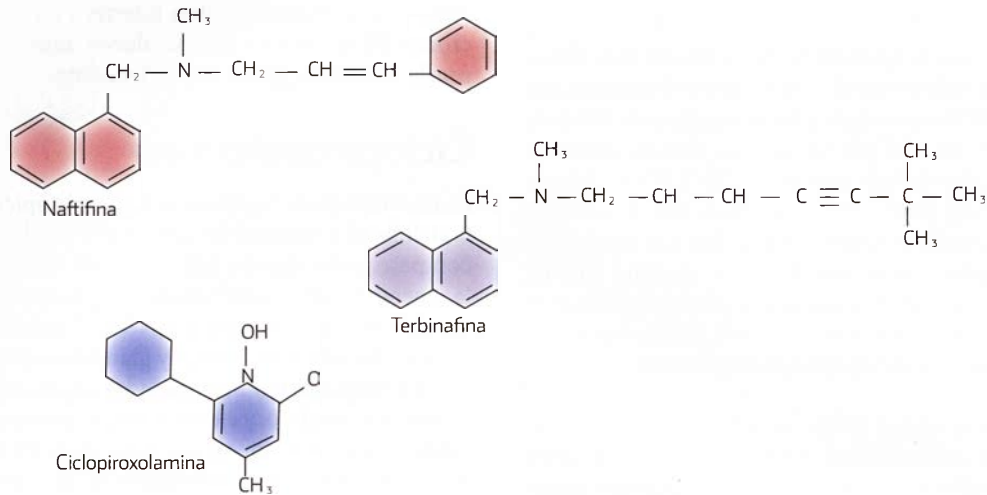
Es un derivado triazólico más activo que el fluconazol e igual de activo que el voriconazol; muestra actividad contra *Cryptococcus*, dermatofitos y hongos filamentosos oportunistas, en especial *Aspergillus*, pero también *Paecilomyces*, *Chaetomium* y *Scedosporium prolificans*. Ha mostrado buena actividad contra *Candida* spp., *C. tropicalis*, *Malassezia* spp., *C. neoformans* y *C. gattii*, incluso cepas resistentes al fluconazol; también posee actividad contra *T. cruzi*. En vulvovaginitis por *Candida* en estudios en fase II se han obtenido buenos resultados terapéuticos con 160 mg/día. Puede haber resistencia cruzada con fluconazol.

### Terconazol

Derivado cetal-triazólico de uso tópico (figura 35-4). Su espectro incluye vulvovaginitis por *Candida* spp., dermatofitos y algunos hongos levaduriformes. Se tolera bien en crema (0.4 y 0.8%) y óvulos vaginales de 80 mg. Es muy eficaz contra *Candida*; sólo se cuenta con preparaciones para su aplicación vaginal. La paciente puede utilizar la crema vaginal al 0.4% una vez al día durante siete días, o la crema al 0.8% durante tres días; los óvulos se pueden aplicar uno a la hora de acostarse durante tres días; se ha informado fotosensibilidad.

### Isavuconazol

Es un triazol de reciente generación con un espectro que abarca *Aspergillus*, *Candida* (*C. krusei* y *C. glabrata*), dermatofitos y zigomicetos. Tiene actividad limitada contra *S. schenckii* y *Fusarium* spp. Los estudios clínicos en fase II



**Figura 35-7.** Estructuras químicas de alilaminas y ciclopiroxolamina.

han mostrado igual eficacia en dosis de 50 a 100 mg/día y 400 mg/semana, comparado con el fluconazol, 100 mg/día.

### Pramiconazol

Es un triazol de amplio espectro, de desarrollo reciente. Se ha observado actividad *in vitro* frente a *Candida*, *Malassezia*, dermatofitos, y otras especies de hongos. En estudios preliminares se ha observado mayor eficacia en el tratamiento de micosis superficiales comparado con el itraconazol. La dosis para el tratamiento de pitiriasis versicolor es de 200 mg/día durante 2 o 3 días. Los principales efectos adversos son náuseas y diarrea; en un caso se informó bloqueo auriculoventricular de primer grado.

### Genaconazol, saperconazol y electrazol

Son triazoles de segunda generación que han sido retirados del mercado por cuestiones de seguridad.

### Teratogenicidad y derivados azólicos

En estudios retrospectivos se ha observado la aparición de hipoplasia de ventrículo izquierdo y hernia diafrágica en hijos de madres que recibieron fluconazol, terconazol, ketoconazol o miconazol durante el primer trimestre de la gestación. Asimismo, se ha encontrado asociación del tratamiento con miconazol con defectos del tubo neural y con labio y paladar hendidos.

### Resistencia a azoles

Los mecanismos de resistencia fúngicos a los derivados azólicos han surgido de manera gradual e involucran acumulación de mutaciones en el gen *ERG11*, que codifica para la 14 $\alpha$ -desmetilasa de esterol (*Candida* spp.). Esto confiere resistencia cruzada contra todos los azoles. También se ha documentado aumento del flujo de salida del azol por medio de transportadores de la superfamilia facilitadora mayor

(MFS, del inglés *major facilitator superfamily*); sobre todo en *C. albicans* y *C. glabrata*. Otra causa potencial de resistencia es la mayor producción de 14 $\alpha$ -desmetilasa.

## Alilaminas

Antimicóticos sintéticos cuya estructura consta de dos anillos bencénicos unidos a un grupo naftilo y a uno amino (figura 35-7). Son fungicidas y actúan por inhibición de la enzima escualeno 2,3-epoxidasa; con ello bloquean la síntesis de lanosterol y, por ende, de ergosterol y colesterol (figura 35-2). *In vitro*, poseen actividad contra dermatofitos, *Aspergillus* y *Candida*. Hay dos preparados, la naftifina por vía tópica y la terbinafina por vía oral y tópica; la presentación oral se usa fundamentalmente en dermatofitosis, especialmente en uñas, pero se han registrado buenos resultados en varias micosis profundas.

### Naftifina

Es una alilamina sintética que originalmente se sintetizó para tratar trastornos del SNC. Su nombre proviene de los componentes de su estructura química: [E] N-cinamil-N-metil-1-naftalenometil-amina-3-fenil-2-propen-1-amina. De amplio espectro, con actividad alta contra dermatofitos y moderada contra *Candida*. Interfiere con la actividad de la 2,3-escualeno epoxidasa, lo cual lleva a rotura de la membrana celular por acumulación del escualeno. No se ha especificado su punto de inhibición.

Se usa por vía tópica en crema o gel que contiene clorhidrato de naftifina al 1% y cuyas principales indicaciones son la tiña de la ingle y del cuerpo; también es eficaz en pitiriasis versicolor y candidosis cutánea; tiene buena penetración en la queratina y los folículos pilosos (indicaciones no aprobadas aún por la FDA). Se aplica a diario durante 15 a 30 días. Como efectos adversos se presentan resequead, eritema, ardor y picazón. No está disponible en muchos países.

## Terbinafina

Es un compuesto con la siguiente fórmula: [E]-N-(6,6-dimetil-1,2-hepteno-4-inil)-N-metil-1-naftalenemetenammina; fue desarrollado en 1979 a partir de la modificación a la fórmula de la naftifina. Se absorbe por vía oral en 70%. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 2 h y se detecta en piel a los dos días. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos; tiene afinidad por lípidos y queratina. Las concentraciones en piel, pelo y uñas son 10 veces mayores que en el plasma. Se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado; 80% se excreta por la orina y 20% por las heces. En pacientes con alteraciones hepáticas la eliminación es de sólo 30% en total.

Es fungicida *in vitro* e *in vivo* al inhibir la epoxidación del escualeno. Es activa contra dermatofitos, y tiene poca acción contra levaduras, aunque *in vitro* ha mostrado buena actividad contra especies de *Candida* (*C. albicans* y *C. parapsilosis*) y *Malassezia*. Ha mostrado actividad contra *S. schenckii*, *Scopulariopsis*, *Histoplasma*, *Aspergillus* y algunas cepas de *Fonsecaea pedrosoi*.

Se han observado buenas respuestas en micosis subcutáneas y sistémicas con 500 mg/día por tiempo prolongado en cromoblastomicosis, esporotricosis, eumicetomas, histoplasmosis, y en aspergilosis e infecciones por *P. jiroveci*.

Se dispone de presentaciones oral y tópica. Por vía oral, se administran 250 mg cada 24 h. No hay toxicidad en seis semanas de tratamiento. Es activa en tiñas de cualquier localización, y tiene buena penetración en las uñas; se han observado buenos resultados con 250 mg/día en nueve semanas en las uñas de las manos, y en más de 12 semanas en las de los pies; es posible proporcionar tratamiento intermitente con 500 mg/día durante una semana de cada mes hasta observar la curación. En tiña de los pies son eficaces 250 mg/día durante dos semanas; en tiña del cuerpo la crema es eficaz con una aplicación al día durante dos semanas. En tiña de los pies se recomiendan dos aplicaciones diarias de la presentación en crema durante 15 a 30 días; en pitiriasis versicolor se prefiere la solución una vez al día durante dos semanas. Para tiña de la cabeza se emplea la vía oral, con las siguientes dosis: niños de 3 a 6 años, un cuarto de tableta de 250 mg; niños de 6 a 10 años, media tableta, y mayores de 11 años, una tableta de 250 mg. No se recomienda ante azoemia (azotemia) o insuficiencia hepática muy notoria, porque las concentraciones plasmáticas aumentan hasta cifras impredecibles.

Los efectos adversos son escasos: cefalea, somnolencia, irritación gástrica, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos y, a veces, eccema. Rara vez aparecen neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. También se ha informado exacerbación de lupus eritematoso sistémico y, recientemente, inducción de lupus eritematoso cutáneo subagudo con títulos altos de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antihistona en personas con susceptibilidad genética; después de cuatro meses de uso de la suspensión de terbinafina se han observado mejoría del cuadro clínico y disminución de los anticuerpos.

Entre las interacciones más importantes están reducción de las concentraciones plasmáticas de rifampicina y cimetidi-

dina; potencialmente podría interferir en el sistema de citocromo P450, por lo que se deben tener precauciones al usarla con ciclosporina A o terfenadina.

## Ciclopiroxolamina

Es un sustituto de la piridona para uso tópico. Su fórmula es 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metil-2(IH) piridona (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>) con peso molecular de 268 (figura 35-7). Puede penetrar en la queratina dura con rapidez, y penetra hasta la dermis media con una vida media de 1.7 h. También puede depositarse en los folículos pilosos y glándulas sebáceas.

Es fungicida por su afinidad a cationes trivalentes como el hierro y aluminio, y ejerce su efecto por acumulación en las células fúngicas y alteración del transporte de iones y aminoácidos a través de la membrana, lo que lleva a la pérdida de la integridad de dichas células; también produce un efecto quelante de iones que inhibe enzimas fundamentales como los citocromos, lo cual interfiere con el transporte electrónico en las mitocondrias, lo que disminuye las reservas energéticas del hongo, y en altas concentraciones bloquea la respiración celular. Inhibe la síntesis de proteínas mejor que la de ergosterol, y como efecto adicional tiene capacidad antiinflamatoria mediante la inhibición de la 5-lipooxigenasa y de la ciclooxigenasa (necesarias para la síntesis de prostaglandinas). Tiene amplio espectro antimicótico y antibacteriano que incluye *Candida albicans*, *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *Penicillium*, *Actinomicetes*, *Aspergillus*, *Phialophora*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* y *Malassezia* spp.

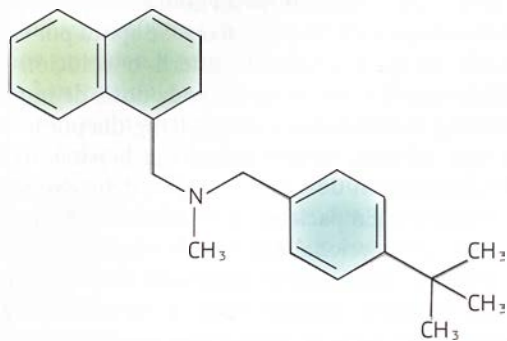
Está indicada en tiñas de cualquier localización, incluso onicomicosis, así como en candidosis y pitiriasis versicolor.

Se presenta en crema y solución al 1%; gel al 0.77% y se dispone de un barniz para uñas al 8% para aplicaciones tres veces por semana el primer mes, dos veces por semana el segundo mes y una vez a la semana a partir del tercer mes; se remueve la laca con quitaesmalte y se lima la lámina ungueal.

## Amorolfina

Derivado desmetilado de las morfolinas; compuesto que sustituye el anillo fenilo del radical para-(p-1,1-dimetilpropil-fenil-2-metilpropio-2,6-cis-dimetilmorfolina). Originalmente se utilizó como fungicida en la agricultura. Es activo contra muchos hongos y tiene actividad fungicida y fungistática, con excepción de zigomicetos, *Aspergillus* y *Fusarium*. Inhibe la síntesis de ergosterol al actuar sobre la 14,15-reductasa, lo que permite la acumulación de ignosterol; también actúa sobre la 8,7-isomerasa que convierte el fecosterol en episterol. Su espectro incluye dermatofitos y *Candida*, así como onicomicosis, especialmente en terapéutica combinada.

Se emplea en concentraciones de 0.25 a 0.5%. Viene en crema tópica al 0.5%, la cual se emplea durante 15 a 30 días; tabletas vaginales de 50 mg para aplicación única, y en solución ungueal al 5% para aplicar dos veces por semana durante seis a ocho meses, o hasta dos años. Se han comunicado como efectos adversos prurito y vesículas.



**Figura 35-8.** Estructura química de la butenafina.

## Butenafina

Se introdujo en Japón en 1992; la FDA aprobó este medicamento en 1997, y en México se introdujo en 2006.

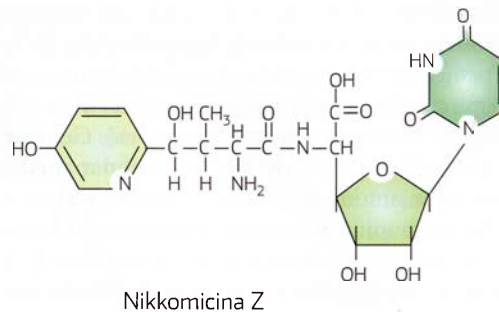
El clorhidrato de butenafina es una bencilamina con la siguiente estructura: *N*-(4-*tert*-butilbencil)-*N*-metil-1-naftalenometilamina; bloquea la escualeno epoxidasa y ocasiona acumulación intracelular de escualeno en forma de vesículas que funcionan al extraer componentes de la membrana celular, lo cual la hace más débil y susceptible de destrucción, pero sobre todo actúa al desintegrar las membranas vacuolares, con liberación de enzimas líticas para el hongo, por lo que su actividad fungicida es muy similar a la de las alilaminas, además de tener un importante efecto antiinflamatorio y una concentración fungicida residual de tres días.

Se une fuertemente a la queratina, y posee actividad antifúngica alta contra dermatofitos, hongos dimorfos y *Aspergillus* spp.; es fungistática contra *Candida* y *Malassezia*; asimismo, posee actividad limitada contra estreptococos beta hemolíticos de grupo A y contra *Corynebacterium* spp., por lo que sus principales indicaciones son las tiñas de piel lampiña (figura 35-8). Su concentración sérica es de 0.91 µg/L, después de la aplicación una vez al día durante dos semanas.

Se presenta en crema al 1%. Se ha usado en tiña de los pies y se observa curación en cuatro semanas en 23 a 40% con la aplicación dos veces al día; en tiña inguinal es eficaz con sólo dos semanas de tratamiento. También se ha indicado en el tratamiento de pitiriasis versicolor y tiña del cuerpo. Sus efectos adversos son raros e incluyen eritema e irritación local.

## Antibióticos peptidonucleósidos

Fueron aislados por primera vez por Hanz Zähler en 1970, en una pagoda en Nikko, Japón, a partir de *Streptomyces tendae*. Se conocen 23 compuestos activos y 10 inactivos, y sus principales representantes son las nikkomicinas X y Z, y la polioxina. Son inhibidores de la sintetasa de quitina, y tienen actividad antifúngica, insecticida en parásitos de frutas y vino, y acaricida; actúan contra grampositivos y gramnegativos y no son tóxicos para plantas, pescados ni mamíferos. Su acción en *C. albicans* es baja, pero *C. immitis* es muy susceptible.



Nikkomicina Z

**Figura 35-9.** Estructura química de la nikkomicina Z.

## Nikkomicinas (nikkomicina Z)

Son productos naturales (péptido-glucósidos muy similares a las polioxinas), metabolitos producidos por la fermentación de *Streptomyces tendae* y *S. cacaoi*; tienen un nucleósido de pirimidina ligado a un péptido (figura 35-9). Son inhibidores competitivos de la quitina sintetasa de la pared celular; esta enzima realiza el último paso de polimerización y formación de quitina. Su espectro antifúngico es errático, aunque también son muy activas contra bacterias grampositivas y gramnegativas, además de ser acaricidas; se necesitan grandes cantidades de los compuestos para tener concentraciones clínicas relevantes, y actúan mejor en mohos que en levaduras. *In vitro* actúan contra *C. immitis* y *B. dermatitidis*, y tanto *in vivo* como *in vitro* han mostrado sinergia con derivados azólicos. Tienen actividad moderada contra *Candida*, *C. neoformans* y *Aspergillus* spp. Se ha demostrado que estos compuestos entran en las células de *S. cerevisiae* y *C. albicans* por medio de peptidopermeasas y, una vez dentro, son susceptibles de degradación por peptidasa. En modelos animales, son medicamentos que, además de haber mostrado sinergia con algunos derivados triazólicos, son prometedores, pero se necesitan muchos estudios para definir su potencial en clínica.

## Lipopéptidos

Son fungicidas con actividad en 1,3-β-glucanos. Las primeras modalidades naturales fueron las equinocandinas aisladas de *Aspergillus nidulans* variedad *echinulatus*; luego aparecieron la aculeacina, mulundocandina, esporiofungina y FR-901379. Los lipopéptidos semisintéticos incluyen cilo-fungina (Lilly), caspofungina (MSD), micafungina, anidulafungina y las neumocandinas. Generan nefrototoxicidad y hepatotoxicidad mínima, pero sólo están disponibles para uso intravenoso. *Cryptococcus* y *Trichosporon* son resistentes.

## Neumocandinas A y B

La fuente primaria es un producto obtenido de la fermentación del hifomiceto marino *Zalerion arboricola*, reclasificado por Bills en 1999 como *Glarea lozoyensis*, aislado en el valle del río Lozoya en España.

Corresponden a lipopéptidos incluidos en equinocandinas, que actúan al inhibir la enzima glucano sintetasa e impi-

den la síntesis de polímeros de glucanos, los cuales son los componentes más importantes de la pared celular de muchos hongos patógenos; este hecho es muy importante, dado que esta enzima confiere a los hongos sus características de resistencia y adaptación (no actúan en bacterias). Generan inestabilidad osmótica y lisis de la pared celular mediante la inhibición en la síntesis de glucanos (figura 35-2).

La neumocandina B es activa contra varios hongos, así como contra *P. jiroveci* (en sus fases de trofozoito o de quiste). Parece tener un amplio espectro de actividad en micosis cutáneas y sistémicas, con acción moderada en *C. neoformans* y especies de *Aspergillus*, pero se requieren más estudios, especialmente en neumonía por *P. jiroveci* en pacientes con SIDA.

### Cilofungina

Equinocandina sintética soluble en agua, con actividad limitada contra *Candida*. Tiene potencia comparable a la de la anfotericina B en cepas de *Candida*; se usó por vía intravenosa en estudios en fase I, pero esta presentación ha sido abandonada por tóxica y por tener un espectro reducido.

Hay una segunda generación de derivados semisintéticos de equinocandinas y neumocandinas con un espectro más amplio y mejores características farmacológicas. Su espectro incluye especies de *Aspergillus* y de *Candida*, así como *P. jiroveci*, pero no *Cryptococcus* spp.

### Caspofungina

El acetato de caspofungina es un derivado semisintético de la neumocandina B. Fue aprobada por la FDA en 2001.

Tiene una vida media de 9 a 10 h, y 92% se une a proteínas plasmáticas (con concentraciones plasmáticas que oscilan entre 7.6 y 12.3 µg/ml después de dosis de 50 y 70 mg respectivamente), pero se puede suministrar en una sola dosis diaria.

Es soluble en agua, e *in vitro* posee una actividad antimicótica comparable con la de la anfotericina B en especies de *Candida*, *Aspergillus*, y menos en *Histoplasma* y *C. neoformans*. Actúa al inhibir la síntesis de 1,3-β-glucanos de la pared fúngica.

Se ha comprobado su eficacia en modelos animales con candidosis diseminada por *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. lusitanae*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*, y ha mostrado ser fungistática contra *A. flavus*, *A. terreus* y *A. fumigatus*; así como actividad moderada contra *H. capsulatum*, *C. immitis*, *B. dermatitidis*, *P. jiroveci* y algunos hongos dematiáceos. Es útil en candidemia sin neutropenia, pero no en casos por cepas sensibles a fluconazol; se considera la estrategia más eficaz en candidosis en unidades de cuidado intensivo, pero es la más costosa. En candidosis esofágica en pacientes con infección por VIH con recuentos de linfocitos CD4 menores de 50, se han encontrado índices de respuesta de 85%. No se conoce su utilidad en endocarditis, meningitis, osteomielitis, endoftalmítis y abscesos cerebrales por *Candida*. Es activa en aspergilosis invasiva.

La caspofungina no es activa frente a *Cryptococcus*, *Trichosporon* ni *Rhodotorula*, por lo que debe usarse con precaución en sujetos con infección por VIH.

La caspofungina constituye un liofilizado que se presenta en frascos ampola de 56.4 y 75.6 mg. Se aplica por venoclisis, diluida en agua inyectable estéril o solución salina (250 ml) durante 1 a 2 h; se recomienda dosis de impregnación de 70 mg el primer día, y luego 50 mg/día por lo menos durante una semana. Ante insuficiencia hepática (clase B según la clasificación de Child-Pugh) se debe disminuir la dosis a 35 mg/día. En pacientes pediátricos las dosis son las mismas, pero proporcionales al área de superficie corporal.

Se observan pocos efectos colaterales dado su blanco de acción; no obstante, pueden llegar a presentarse cefalea, escalofríos, fiebre, náuseas, flebitis o tromboflebitis en el sitio de aplicación, dolor abdominal, erupciones medicamentosas, síntomas gripales, aumento reversible de las enzimas hepáticas (sin evidencia clínica de hepatotoxicidad), hipercalemia, incremento de la creatinina, y rara vez infiltrados pulmonares. En tratamientos de dos semanas, se tolera bien; pero pueden sobrevenir fiebre (16%), tromboflebitis en el sitio de la venoclisis (14%) y cefalea (8%), así como aumento de enzimas hepáticas (alaninoaminotransferasa, 11%; aspartatoaminotransferasa, 12%; fosfatasa alcalina, 10%), y de creatinina de 1.4%; no requiere ajuste de la dosis ante insuficiencia renal o hepática leve. Con el suministro rápido, quizá ocurra un efecto similar al de la histamina o incluso reacción anafiláctica. Es controvertido el uso conjunto con ciclosporina A. El medicamento se cataloga en categoría C para uso en embarazadas.

En 2002 se describió la tricosporonosis de brecha en un receptor de trasplante en quien se usó caspofungina como profilaxis de infección por *Aspergillus*. Se ha descrito infección diseminada por *C. neoformans* en un paciente con enfermedad de Hodgkin infectado por VIH-1, que recibió caspofungina de manera empírica durante un episodio de fiebre neutropénica posquimioterapia. También se ha descrito un caso de endocarditis sobre válvula protésica por *C. parapsilosis* multirresistente a azoles y equinocandinas después de un tratamiento con caspofungina y fluconazol. Para otras especies, como *C. albicans*, *C. krusei* y *C. glabrata*, se han comunicado fracasos terapéuticos con la caspofungina sola o en combinación con anfotericina B.

### Micafungina

Es una equinocandina semisintética obtenida a partir de la fermentación de *Coleophoma empetri*; fue aprobada para su uso en 2005; interfiere con la síntesis de la pared celular al inhibir la glucano sintasa. Su vida media es de 11 a 15 h. Su espectro es semejante al de la caspofungina; actúa en infecciones por *Candida*, incluso ante cepas resistentes a fluconazol, y contra *Aspergillus in vitro* y en modelos animales.

Se emplea de manera profiláctica en receptores de trasplante de células hematopoyéticas, y como tratamiento en infecciones fúngicas invasivas en pacientes que muestran resistencia o intolerancia a otros antifúngicos. Se presenta en frascos ampola de 50 y 100 mg, y se puede reconstituir con solución salina isotónica o glucosa al 5% para administración por vía intravenosa lenta: en adultos con aspergilosis invasiva se administran 1.5 mg/kg/día (75 mg); en infección

nes por *Candida*, 1 mg/kg/día (50 mg), y en infecciones no por *C. albicans*, 100 mg día. No existe una dosis establecida en niños, en quienes se utilizan 0.75 a 2 mg/kg/día.

Se han comunicado casos de pacientes con neoplasias hematológicas y tricosporonosis de brecha (*Trichosporon beigeli* y *T. asahii*) mientras recibían tratamiento con micafungina, sola o combinada con anfotericina B. La concentración mínima inhibitoria para dos de los aislados fue > 16 mg/L. Sólo un paciente, tratado con voriconazol, sobrevivió al mostrar recuperación hematológica e inmunitaria. Se señala que la micafungina debió ejercer una presión selectiva que favoreció el surgimiento de hongos resistentes poco comunes. Los efectos colaterales más frecuentes son diarrea, náuseas, vómitos e hiperbilirrubinemia. También se han documentado efectos mediados por histamina, como erupciones cutáneas, prurito, edema facial y vasodilatación. Rara vez sobreviene tromboflebitis en el sitio de aplicación.

### Anidulafungina

Es un compuesto recientemente sintetizado, derivado de *Aspergillus nidulans*. Es fungicida para especies de *Candida* (*C. krusei*, *C. lusitaniae* y *C. parapsilosis*), por lo que está indicado en candidemia y candidosis invasiva. Se presenta en frascos ampula de 50 y 100 mg, y se recomiendan 50 mg/día en adultos. En candidosis esofágica se inicia con 100 mg/día y posteriormente se continúa con la mitad de la dosis, mientras que en candidemia se da una dosis inicial de 200 mg diarios por vía IV seguidos por 100 mg. En pacientes pediátricos, la dosis por kilogramo de peso corporal es de 1.5 a 3 mg/kg/día como dosis inicial, seguida de 0.75 a 1.5 mg/kg/día. No hay datos de su uso en neonatos. Los efectos colaterales incluyen hipotensión, vómitos, estreñimiento, náuseas, fiebre, aumento de enzimas hepáticas, e hipopotasemia.

### Pradimicina

Es un polipéptido aromático, similar desde el punto de vista estructural a las benanomicinas que son derivados de actinomicetos. La estructura tiene un esqueleto benzonaftacenoquinona. Posee actividad dependiente de calcio en la parte sacárida de la manoproteína de la superficie celular. Es de amplio espectro y actúa contra *Candida*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*. Tiene actividad en modelos animales, pero hay toxicidad hepática.

### Sordarinas

Esta clase de derivados antifúngicos semisintéticos se obtiene a partir de *Graphium putredinis* (GSK-Stiefel); tienen actividad *in vitro* contra hongos levaduriformes, como *Candida* y *Cryptococcus*, así como contra *P. jiroveci* y otros hongos filamentosos. Actúan contra el factor de elongación 2 (EF-2, del inglés *elongation factor 2*), indispensable en la síntesis de proteína de la mayoría de los hongos patógenos, y de la proteína ribosomal P0. Se ha observado aumento de la eficacia cuando se combina con anfotericina B, itraconazol o voriconazol.

## Otros

Cecropina A, indolicina, péptidos antimicrobianos, terapéutica génica, citocinas recombinantes y vacunas. En el ámbito nuclear, actúa el trimetoprim-sulfametoxazol, que se usa con éxito en neumonía por *P. jiroveci*, y ha validado su sitio de acción en la vía de los folatos como el mejor medicamento contra este microorganismo. En el ámbito del DNA, la pentamidina actúa también contra *Pneumocystis*. El benomil (benlate) es un fungicida usado en la agricultura, al igual que algunos azoles empleados como pesticidas, como fenbuconazol, tebuconazol, metconazol, difenoconazol, propiconazol, triflumizol y flusilazol. Por otra parte, la cispentacina inhibe la hoserina deshidrogenasa, y con este descubrimiento se abre la posibilidad de interferir en la síntesis de aminoácidos. La blastidina y sinefungina interfieren con la síntesis de proteínas. Es atractivo el uso de inhibidores de topoisomerasas y poliaminas que se utilizan en quimioterapia anticáncer, así como de vincristina y vinblastina. Se ha especulado en el uso de inhibidores de proteasas para combatir hongos.

## Nuevos avances científicos

El conocimiento del genoma y las secuencias de DNA de los microorganismos ha proporcionado un importante recurso para esclarecer las características genéticas y las propiedades fisiológicas de los diversos agentes patógenos. Así, una vez que se completa la secuencia de DNA de un microorganismo, y se compara con el genoma humano (con el propósito de encontrar inhibidores de productos génicos microbianos que no tengan un equivalente en el huésped), es posible definir blancos potenciales para nuevos antimicrobianos.

Recientemente se ha identificado el complejo *Candida parapsilosis* conformado por tres (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*). En estudios de sensibilidad *in vitro*, la primera ha mostrado resistencia, dependiente de la dosis, al fluconazol, mientras que las dos restantes han mostrado sensibilidad a los azoles y a la anfotericina B; las tres muestran resistencia a equinocandinas.

Al aplicar estas técnicas en *C. albicans* (con más de 70 factores de virulencia identificados hasta el momento) y en *S. cerevisiae*, se ha encontrado que la enzima mRNA 5' guanil-1-transferasa identificada en *C. albicans* es homóloga a la enzima CEG1 reconocida en *S. cerevisiae*; ambas son fundamentales para la supervivencia de estos agentes patógenos, y pueden ser blancos potenciales para nuevos fármacos, al igual que factores de virulencia y otros genes sin "equivalentes humanos" que incluyen PMA1, CDC68, VRG4, CHS1, NMT1, TOP1, RAM1, CNA1/CNB1; reconocidos en especies de *Aspergillus*, *C. albicans* y *C. neoformans*. A pesar de que aún no se han identificado inhibidores para todos ellos, las estrategias basadas en blancos moleculares para el descubrimiento de nuevos antifúngicos (combinando tecnologías tradicionales con nuevas), ofrece grandes oportunidades para crear nuevos compuestos que interactúen con estos blancos.

## Terapéutica antimicótica combinada

La disponibilidad de nuevos antifúngicos con mecanismos de acción novedosos ha renovado el interés en la terapéutica combinada debido a los pocos estudios clínicos, la alta mortalidad por infecciones debidas a mohos, y la limitada eficacia de los antimicóticos en uso. Sin embargo, no se debe dejar de lado la posibilidad de resistencia y de interacciones. La terapéutica combinada puede ser sinérgica o antagónica, es posible que reduzca la eficacia y aumente la toxicidad, y no se debe descuidar el tiempo de tratamiento y el costo.

Por ejemplo, la combinación de 5-FC con miconazol tiene un efecto antagonista, la de 5-FC y derivados triazólicos es sinérgica o indiferente; empero, cuando se añade itraconazol se suprime el surgimiento de mutantes que muestran resistencia a 5-FC. Hasta hoy se considera que la combinación de 5-FC con anfotericina B es la mejor contra meningitis por *Cryptococcus*, pero esta sinergia no está demostrada *in vitro*. La combinación de polienos y azoles en infecciones por *Candida* muestra antagonismo; en cambio, en infecciones por *Cryptococcus* es sinérgica o indiferente.

Las equinocandinas combinadas con otros antimicóticos, como anfotericina B o azoles, por lo general son sinérgicas o indiferentes, pero hay sinergia de interacciones con caspofungina cuando se combina con tacrolímús.

La combinación azol-azol en modelos animales (p. ej., fluconazol con itraconazol) no parece dar mejores resultados que el itraconazol solo. La combinación de 5-FC y fluconazol quizá mejore la eficacia, pero aumenta los efectos adversos. La triple combinación de anfotericina B, 5-FC y un triazólico en criptococosis meníngea ha dado éxitos aparentes. La terapéutica secuencial polieno-azol, con o sin 5-FC, ha mostrado que el tratamiento previo con anfotericina B puede tener efectos positivos sobre la actividad posterior de los triazoles.

La combinación de 5-FC-azoles es antagónica en *C. glabrata*, y sinérgica en *C. albicans*. De otras combinaciones, la más prometedora es la de terbinafina con azoles, con sinergia o indiferencia. La combinación de terbinafina o caspofungina con inhibidores de calcineurina, como la ciclosporina A, tal vez incremente el efecto fungicida.

Mucho se sigue investigando, no sólo en el campo clínico sino también en estudios *in vitro* y en modelos animales de experimentación.

## Medicamentos por evitar durante el embarazo y la lactancia

**Categoría X.** Altamente inseguro durante la gestación y la lactancia: fluorouracilo. Contraindicado durante el embarazo.

**Categoría D.** Inseguro durante la gestación; evitar durante la lactancia: yoduro de potasio y voriconazol. Podría aceptarse el riesgo si la prescripción es racional y el problema de salud lo amerita.

**Categoría C.** Seguridad incierta durante la gestación, no recomendado durante la lactancia: ciprofloxacino, claritromicina, cloranfenicol, DDS, equinocandinas, griseofulvina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, econazol, nistatina oral, interferones, rifampicina, ácido salicílico, sulfuro de selenio y sulfonamidas. La terapéutica es válida si el problema de salud indica la necesidad de su uso.

**Categoría B.** Seguridad supuesta por estudios en animales: amoxicilina, todas las presentaciones de anfotericina B, ampicilina, ácido azelaico, azitromicina, cefalosporinas, ciclopírox, cimetidina, clindamicina, clioquinol, clotrimazol, dicloxacilina, eritromicina, metronidazol, mupirocina, oxiconazol, penicilina, terbinafina, tetraciclinas, miconazol, naftifina y nistatina tópica.

**Categoría A.** Seguridad establecida por estudios en seres humanos.

Sin clasificar. Hay medicamentos generalmente aceptados como seguros, de seguridad desconocida o controvertida, y otros reconocidos como inseguros.

## Antimicótico idóneo

Se considera como tal un producto fungicida *in vivo*, de preferencia de amplio espectro, que tenga buena difusión visceral, cruce la barrera hematoencefálica y se elimine de manera activa por los riñones; que tenga baja toxicidad e interacciones, y no genere mutantes resistentes; que tenga cierta actividad inmunoestimulante y que sea posible usarlo como profiláctico en inmunodeficientes; que pueda utilizarse en dosis bajas y esté disponible por vías oral e intravenosa; que pueda acortar el tiempo de tratamiento, se use en dosis única y, además, sea barato. Encontrar un medicamento que reúna estas características quizá sea utópico, pero gracias a los grandes avances en la investigación farmacológica, cada vez está más cercano el idóneo.

En el [cuadro 35-5](#), se presentan los mecanismos de acción, de resistencia, vida media y eliminación de la mayoría de los antifúngicos sistémicos y en el [35-6](#) su dosificación e indicaciones en niños.

• **Cuadro 35-5.** Antifúngicos sistémicos, mecanismo de acción, resistencia, vida media y eliminación

Fármaco	Mecanismo de acción	Mecanismos de resistencia fúngicos	Vida media	Eliminación
<b>Azoles, imidazoles</b>				
Ketoconazol	Inhibición de la 14 $\alpha$ -desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14 $\alpha$ -metilesteroles	Alteraciones en el gen <i>ERG11</i> . Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa	7 a 8 h	Hepático, 13% renal
<b>Triazoles</b>				
Itraconazol	Ídem Además se entorpecen los sistemas de transporte electrónico	Ídem	15 a 30 y hasta 40 h	De manera bifásica. Principalmente hepática
Fluconazol	Ídem Además actúa sobre enzimas mitocondriales catalasa, citocromo oxidasa y peroxidasa	Ídem	25 a 30 h	80 a 90% renal
Posaconazol	Ídem	Ídem	24 h (aprox.)	Desconocida
Voriconazol	Ídem	Ídem	12 h (aprox.)	Hepática y renal
Ravuconazol	Ídem	Ídem	120 a 140 h	Estudios en fase II
Pramiconazol	Ídem	Ídem	Datos aún no disponibles	Datos aún no disponibles
Albaconazol	Ídem	Ídem	Estudios en fase II	Estudios en fase II
Isavuconazol	Ídem	Ídem	Estudios en fase III	Estudios en fase III
<b>Polienos</b>				
Anfotericina B	Unión al ergosterol de la membrana fúngica, formación de "poros"	Sustitución del ergosterol por otros esterol precursoros	24 h, puede ser hasta 15 días	Excreción lenta renal y 4 a 5% en forma activa por orina
<b>Alilaminas</b>				
Terbinafina	Inhibe epoxidación de escualeno	No se conoce	12 h, se extiende hasta 200 h en insuficiencia renal	80% renal 20% hepática
<b>Neumocandinas</b>				
Caspofungina Micafungina Anidulafungina	Inhibe formación de 1-3 $\beta$ -glucanos en pared celular	Mutaciones en el gen <i>FKS1</i> que codifica una subunidad de sintetasa de 1-3 $\beta$ -glucanos	9 a 10 h	Desconocida
<b>Diversos</b>				
Nikkomicina Z	Inhibidor competitivo de sintasa de quitina de pared celular	No disponible en forma comercial		
5-Fluorocitosina	Interfiere en síntesis de ácidos nucleicos. Se incorpora al DNA fúngico inhibiendo timidilato sintetasa	Pérdida de la permeasa necesaria para transporte de citocina, o menor actividad de pirofosforilasa	3 a 6 h Se puede extender hasta 100 a 200 h	80 a 90% por vía renal
Griseofulvina	Inhibe la mitosis del hongo, rompe el huso mitótico al interactuar con los microtúbulos polimerizados. Se une a tubulina	Se desconoce pero no es infrecuente la falta de mejoría de las tiñas	24 h	Renal
Yoduro de potasio	Estimula la quimiotaxis de neutrófilos. Modera la respuesta inflamatoria	Se desconoce		Renal



• **Guadro 35-6.** Antimicóticos en niños, dosis e indicaciones

Medicamento	Indicaciones	Dosis en niños
Griseofulvina	Dermatofitosis. El mejor para tiña de la cabeza	10 a 20 mg/kg/día VO
Ketoconazol	Pitiriasis versicolor, dermatofitosis	3 a 5 mg/kg/día, hasta 7 a 10 mg/kg/día VO
Itraconazol	Micosis superficiales, micosis subcutáneas y endémicas	5 mg/kg/día VO
Fluconazol	Micosis superficiales, candidosis esofágica o diseminada, meningitis por <i>Coccidioides</i> sp. Profilaxis <i>Candida</i> sp	6 a 12 mg/kg/día VO o IV
Voriconazol	Aspergilosis diseminada, candidosis invasiva en pacientes no neutropénicos. Infecciones por <i>Fusarium</i> o <i>Scedosporium</i> sp.	200 mg VO o 6 mg/kg IV (primer día) y 100 mg VO o 4 mg/kg IV (días posteriores)
Posaconazol	Profilaxis en infecciones fúngicas en receptores de trasplante de médula ósea, leucemia mieloide aguda, enfermedad de injerto contra huésped. Segunda línea en infecciones por <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Coccidioides</i> y cromoblastomicosis	400 mg VO cada 12 h. Profilaxis 200 mg VO cada 8 h
Terbinafina	Dermatofitosis	20 a 40 kg de peso: 125 mg/día VO < 20 kg de peso: 62.5 mg/día VO
5-Fluorocitosina	Terapia combinada en cromoblastomicosis, meningitis por <i>Cryptococcus</i> o <i>Candida</i> sp.	100 mg/kg VO en tres o cuatro dosis
Anfotericina B	Micosis invasivas. Candidosis diseminada, meningitis por <i>Cryptococcus</i>	0.5 a 1 mg/kg/día IV
Formulaciones lipídicas de anfotericina B	Micosis invasivas resistentes o por intolerancia a anfotericina B tradicional Terapia empírica en pacientes neutropénicos	Dispersión coloidal 5 a 7.5 mg/kg/día IV Complejos lipídicos 2.5 a 5 mg/kg/día IV Liposomal 3 a 5 mg/kg/día IV
Caspofungina	Candidosis diseminada en pacientes no neutropénicos Profilaxis en pacientes neutropénicos con fiebre. Segunda línea en aspergilosis	70 mg/m <sup>2</sup> IV (día 1) y 50 mg/m <sup>2</sup> IV (días posteriores)
Anidulafungina	Candidosis diseminada en pacientes no neutropénicos. Candidosis esofágica	0.75 a 1.5 mg/kg IV
Micafungina	Profilaxis en receptores de trasplante de médula ósea, candidosis esofágica	0.5 a 3 mg/kg/día IV (no estandarizada)

Modificado de *Dermatol Pediatr Lat* 5(3):155-163; 2007.

**Nota:** Algunos antimicóticos no están aprobados por la FDA para su uso en niños. Las indicaciones mencionadas son las recomendadas en estudios clínicos o por algunos autores.

IV, por vía intravenosa; VO, por vía oral.

## Bibliografía

- ♦ Barton-Sterling J, Heymann WR. *Potassium iodide in dermatology: A 19th century drug for the 21st century—Uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications.* J Am Acad Dermatol 2000;43:691-697.
- ♦ Bennett JE. *Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia.* N Engl J Med 2006;355(11):154-159.
- ♦ Bills GF, Platas G, Peláez F et al. *Reclassification of a pneumocandin-producing anamorph, Glarea lozoyensis gen. et. sp. nov., previously identified as Zalerion arboricola.* Mycol Res 1999;103(2):179-92.
- ♦ Birbaum JE. *Pharmacology of the allylamines.* J Am Acad Dermatol 1990;23:782-785.
- ♦ Blin N, Morineau N, Gaillard F et al. *Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma.* Leuk Lymphoma 2004;45:2161-2163.
- ♦ Bonsmann G, Schiller M, Luger TA et al. *Terbinafine induced subacute cutaneous lupus erythematosus.* J Am Acad Dermatol 2001;44:925-931.
- ♦ Brummer E. *Voriconazole, a new wide-spectrum antifungal triazole: Activity in vitro and in vivo.* Rev Iberoam Micol 1999;16:169-170.
- ♦ Bunyaa VY, Hammersmith K, Rapuano C, Ayres B, Cohen E. *Topical and oral Voriconazole in the treatment of fungal keratitis.* Am J Ophthalmol 2007;143:151-153.
- ♦ Carter T, Druschel C, Romitti P, Bell E, Werler M, Mitchell A. *Antifungal drugs and the risk of selected birth defects.* Am J Obstet Gynecol 2008;198:191e1-191e7.
- ♦ Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T, Orav JE, Chan AK. *The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: A meta analysis.* J Am J Med 2007;120:791-798.
- ♦ Faergemann J, Todd G, Pather S, Vawda Z, Gillies J, Walford T, Barranco C, Quring J, Briones M. *A double-blind randomized, placebo controlled, dose-finding study of oral pramiconazole in the treatment of pityriasis versicolor.* J Am Acad Dermatol 2009;61:971-976.
- ♦ Girmenia C, Moleti ML, Micozzi A et al. *Breakthrough Candida krusei fungemia during fluconazole prophylaxis followed by breakthrough zygomycosis during caspofungin therapy in a patient with severe aplastic anemia who underwent stem cell transplantation.* J Clin Microbiol 2005;43:5395-5396.
- ♦ Golan Y, Wolf MP, Pauker SG et al. *Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: A cost-effectiveness analysis.* Ann Intern Med 2005;143:857-869.

- ◆ Goodman & Gilman A, Hardman JG, Limbird L. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10a ed. Tomo II. México. McGraw-Hill 2003:1311-1329.
- ◆ Gupta AK, Del Rosso JQ. *An evaluation of intermittent therapies used to treat onychomycosis and other dermatomycosis with the oral antifungal agents*. Int J Dermatol 2000;39:401-411.
- ◆ Hay JR. *Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses*. Br J Dermatol 1999;141(Suppl 56):36-40.
- ◆ Herbrecht R, Neuville S, Letscher-Bru V et al. *Fungal infections in patients with neutropenia. Challenges in prophylaxis and treatment*. Drugs & Aging 2000;15(5):339-351.
- ◆ Heymann WR. *Potassium iodide and the Wolff-Chaikoff effect: Relevance for the dermatologist*. J Am Acad Dermatol 2000;42:49-52.
- ◆ Higgins EM, Fuller LC, Smith CH. *Guidelines for the management of tinea capitis*. Br J Dermatol 2000;143:53-58.
- ◆ Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN et al. *Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole*. Clin Infect Dis 2004;39:743-746.
- ◆ Jain S, Sehgal VN. *Terbinafine, a unique oral antifungal: Current perceptions*. Int J Dermatol 2000;39:412-421.
- ◆ Jan JH, Marino MR, Smith RA et al. *The effect of ravuconazole on the pharmacokinetics of nelfinavir in healthy male volunteers*. J Clin Pharm 2006;46:193-200.
- ◆ Jan JH, Marino MR, Smith RA et al. *The effect of ravuconazole on the pharmacokinetics of nelfinavir in healthy male volunteers*. J Clin Pharm 2006;46:193-200.
- ◆ Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. *Micafungin*. Drugs 2004;64(9):969-982.
- ◆ Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L et al. *Combination antifungal therapy*. Antimicrob Agents Chemother 2004;693-715.
- ◆ Katz HI. *Drug interactions of the newer oral antifungal agents*. Br J Dermatol 1999;41(Suppl 56):26-32.
- ◆ Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE et al. *Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: A case-control observational study of 27 recent cases*. J Infect Dis 2005;191:1350-1360.
- ◆ Kullberg BJ, Sobel JD, Runhke M et al. *Voriconazol versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazol for candidemia in non-neutropenic patients: A randomized non-inferiority trial*. Lancet 2005;366:1435-1442.
- ◆ Lee RS, Lees AM. *Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole (letter)*. N Engl J Med 1995;333:664-665.
- ◆ Lin AN, Nakatsui T. *Salicylic acid revisited*. Int J Dermatol 1998;37:335-342.
- ◆ Malhotra P, Shah SS, Kaplan M, McGowan JP. *Cryptococcal fungemia in a neutropenic patient with AIDS while receiving caspofungin*. J Infect 2005;51:181-183.
- ◆ Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. *Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants*. N Engl J Med 2004;350:950-952.
- ◆ Matsue K, Uryu H, Koseki M et al. *Trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin*. Clin Infect Dis 2006;42:753-757.
- ◆ Moen MD. *Liposomal amphotericin B: A review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections*. Drugs 2009;69(3):361-392.
- ◆ Morera-López Y, Torres-Rodríguez JM, Jiménez-Cabello T et al. *Cryptococcus gattii: In vitro susceptibility to the new antifungal albaconazole versus fluconazol and voriconazol*. Med Mycol 2005;43:505-510.
- ◆ Moudgal V, Little T, Boikov D, Vázquez JA. *Multi-echinocandin and multi-azole-resistant Candida parapsilosis isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:767-769.
- ◆ Nahm WK, Orengo I, Rosen T. *The antifungal agent butenafine manifests anti-inflammatory activity in vitro*. J Am Acad Dermatol 1999;41:203-206.
- ◆ Negroni R, Tobon A, Bustamante B et al. *Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2005;47(6):339-346.
- ◆ Odds F. *Genomics, molecular targets and the discovery of antifungal drugs*. Rev Iberoam Mycol 2005;22:229-237.
- ◆ Panzarelli A. *Interacciones medicamentosas en dermatología. Mecanismos y relevancia clínica*. Dermatol Venezol 2006;44(3):5-15.
- ◆ Pemán J, Salavert M, Cantón E, Jarque I, Romá E, Zaragoza R, Viudes A, Gobernado M. *Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections*. Therapeutics and clinical risk management 2006;2(2):129-158.
- ◆ Salavert M, Jarque I. *Efecto de los nuevos antifúngicos en la etiología de las micosis invasivas: emergencia, resistencia e infección de brecha*. Rev Esp Quimioterap 2006;19;1:11-13.
- ◆ Scott LJ, Simpson D. *Voriconazol. A review of its use in the management of invasive fungal infections*. Drugs 2007;67(2):269-298.
- ◆ Silva AP. *Prevalence, distribution, and antifungal susceptibility profiles of Candida parapsilosis, C. orthopsilosis, and C. metapsilosis in a tertiary care hospital*. J Clin Microbiol 2009; 47(8):2392-2397.
- ◆ Siwek GT, Dodgson KJ, Magalhaes-Silverman M et al. *Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis*. Clin Infect Dis 2004;39:584-587.
- ◆ Slaughter RL, Edwards DU. *Recent advances: The cytochrome P-450 enzymes*. Ann Pharmacother 1995;29:619-624.
- ◆ Sorbera LA, Bartoli J, Castañar JI. *Albaconazol antifungal*. Drug of the Future 2003;28:529-537.
- ◆ Spatzenegger M, Jaeger W. *Clinical importance of cytochrome P-450 in drug metabolism*. Drug Metab Rev 1995;27:397-417.
- ◆ Urbina JA, Lira R, Visbal R, Bartoli J. *In vitro antiproliferative effects and mechanism of action of the new triazole derivate UR 9825 against the protozoan parasite Trypanosoma cruzi*. Antimicrob Agents Chemother 44:2498-2502.
- ◆ Vázquez del Mercado E, Arenas R. *Antimicóticos en niños*. Dermatol Ped Latinoam 2007;5(3):155-163.
- ◆ Vázquez González D. *Antimicóticos*. En: Micología Médica Básica, 3a ed. México. McGraw-Hill 2009:453-486.
- ◆ Vigouroux S, Morin O, Moreau P et al. *Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: Attention required*. Clin Infect Dis 2005;40:35-37.

- ♦ Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR. *Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia*. N Engl J Med 2004;351:1391-1402.
- ♦ Zhang A, Camp WL, Elewski B. *Advances in topical and systemic antifungals*. Dermatol Clin 2007;25:165-183.

Apéndice

**Guía de productos  
comerciales antimicóticos  
y contra actinomicetos**

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación sistémica			Presentación local		
			Tabls. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra
Ácido undecilénico y undeclenato de cinc	Desenex Micotex	Aventis Nycomed				5 g/2 g 4 g/1 g	9/2	Polvo aerosol 2/20 Polvo 2/17
Amorolfina	Loceryl	Galderma						Sol. 5% uñas
Anfotericina B								
	Terix	TEVA			Fco. ámp. IV			
	Abelcet	Armstrong			50 mg 50 mg/10 ml 100 mg/20 ml			
+ desoxicolato de sodio	Amfostat	Bristol Myers Squibb			50/4l 50 000 UI			
+ liposomas	Ambisome	Astellas Pharma			50 mg			
+ sulfato de colestirilo (dispersión coloidal)	Amphocil	TEVA			50 000 UI (50 mg/100 g)			
Anidulafungina	Eraxis	Pfizer			Fco. ámp. IV 50 o 100 mg			
Azufre precipitado + ácido salicílico	Sastid	Stiefel						Jabón 10%/3%
Bifonazol	Mycospor	Bayer				1	1	Polvo 1%
+ urea 4,0%	Mycospor onicoset	Bayer						Pomada para uñas
Butenafina	Derfina	Valeant				1		
	Lexoderil	Advaita				1		
Ciclohexidina	Hibiscrub	ICI						Tópico 4%
Caspofungina	Cancidas	MSD						
Ciclopiroxolamina	Loprox	Sanofi/Aventis				1		8% laca
	Stiprox	Stiefel						Champú 1, 1,5%
	Funamix	Advaita						8% laca

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación sistémica			Presentación local		
			Tabls. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra
Clofazimina	†Lamprene	Novartis	50, 100 *					Sol. 5% uñas
Clotrimazol	Candimon	Andrómaco				1		1, 2% vaginal
	Canesten	Bayer				1	1 Aerosol	1% polvo
	Canesten V	Bayer						1% c. vaginal
	Lotrimin	Schering-Plough				1	1	1% c. vaginal
	Candiphen	Química Son's				1		
+ dexametasona	Baycuten	Bayer				1		
+ dexametasona + neomicina	Baycuten N	Bayer				0.5/0.04		
+ betametasona	Lotriderm	Schering-Plough				1		
+ betametasona	Tetra-derm	Darier				1/0.05 g/0.1 g		
+ gentamicina	Betrigen	IQFA				1/0.05 g/0.1 g		
	Germicin	Collins				1/0.05 g/0.1 g		
	Prubagen	Liferpal MD				1/0.05 g/0.1 g		
	Quadriderm NF	Schering-Plough				1/0.05 g/0.1 g		
	Triderm	Schering-Plough				1/0.05 g/0.1 g		
	Barmil com- puesto	Química Son's				1/0.05 g/0.1 g		
Disulfuro de selenio	Selsun	Abbott					Champú 1%	
	Selsun Oro	Abbott					Champú 2.5%	
	Selegel	Ducray					Champú 1%	
Econazol	Pevary I-lipogel	Janssen-Cilag					Cre. liposomas 1%	
Fenticonazol	Lomexin	Nycomed				2		Óvulo 1 g

(continúa)

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación sistémica			Presentación local		
			Tab. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra
Fluconazol	Afungil	Senosiain	100, 150*					
	Difusel	Medix	100, 150					
	Diflucan	Pfizer	50, 100, 150*	50	Fco. ámp. 50 ml (2 mg/ml) Fco. ámp. 100 mg			
	Fluoxan	Pisa						
	Fluxes	Sandoz	100, 150					
	Lanfluzol	Landsteiner	50, 100, 150					
	Neofomiral	Silanes	100, 150					
	Oxifungol	Armstrong	50, 100					
	Zilrin	Raam de Sahuayo	100, 150					
	Zoldicam	Rayere	50, 100, 150					
+ tinidazol	Afumix	Senosiain	37.5/500					
+ tinidazol + azitromicina	Trivafluc	Medix	37.5/500/250					
Flutrimazol	Micetal	Hormona				1		Champú 1%
5-Fluorocitosina	*Ancobon	Roche-Syntex	250, 500					
	*Ancoril							
	*Oncovan							
Griseofulvina	Fulcin forte	Darier	125, 250, 500					
	Fulmina PG	Schering-Plough	165, 330					
	Grisovin	Glaxo-SKB	125, 250, 500					
Isoconazol	Icaden	Intendis				1		1 Aerosol
	Icaden V	Intendis						600 mg óvulos
+ diflucortolona + neomicina	Nocazin	Alpharma				1		
	Sheriderm	Schering-Plough						10.1/0.3

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación sistémica			Presentación local			
			Tabls. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra	
Itraconazol	Carexan	Pisa	100*						
	Cogox	Wermar	100						
	Ergospharma C		100						
	Fitocyd	Unipharm	100						
	Fuzoltec	Tecnofarma	100						
	Inburacec	SBL	100						
	Isox	Senosiain	100*						
	Itranax	Janssen-Cilag	100*						
	Lozartil	Novag	100*						
	Sporanox	Janssen-Cilag	100*						
	Zotril	Andrómaco	100						
	Sporazec	Janssen-Cilag	33.3 / 166.6						
	Gitrasec	Chinoín	33.3 / 166.6						
	Ketoconazol	Acorazol	Collins	200			2		
		Conazol	Liomont	200			2		
Euolat		Euromex				2			
Fungicream		Andrómaco				2			
Fungal		Janssen-Cilag	200			2		Champú 2%	
Ketomed		Medihealth						Champú 2%	
Konaderm		Valeant						Polvo 2%	
Ketodex		Danier				2			
Lizovag		Novag	200			2			
Mycodib		DIBA	200	2 ml		2			
Nizoral		Janssen-Cilag	200	2 ml		2		Champú 1, 2%	
Onofin-K		Rayere	200			2			
Remecon		MexAmérica				2			
Termizol		Fustery	200			2			
Tiniazol		Liferpal				2			
Triatop	Janssen-Cilag								
+ clindamicina	Femisan	Grossman				8 g/2 g		Champú 1%	
	Trexen Duo	Asofarma						Óvulo 400 mg- 100 mg	

(continúa)



Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación sistémica			Presentación local		
			Tabls. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra
Micafungina	†Fungard †Mycamine	Fujisawa Astellas Pharma			Fco. ámp. 50 y 100 mg Fco. ámp. 50 y 100 mg			
Miconazol	Daktarin Cyno-Daktarin Lotrimin AF Neomicol Nacomic Bebektin Cynotran Sufrexal combi	Janssen-Cilag Janssen-Cilag Schering-Plough Medix Alpharma Janssen-Cilag Bayer Schering Janssen-Cilag				2 2 2 2		Cel oral Óvulos Polvo, Aerosol
+ óxido de cinc + metronidazol + kentaserina y metronidazol								Óvulos Óvulos
Nistatina	Mibesan-S Microstatin Nistaquim Flagystatin V Metrofur Vagitrol V	Alpharma Bristol-Meyers-Squibb Química y farmacia Sanofi Aventis Sanofi Aventis Bayer	500 000 UI	100 000 UI/ml 100 000 UI/ml	100 000 UI Gotas 100 000 UI Gotas		100 000 UI	100 000 UI óvulos 100 000 UI óvulos 100 000 UI óvulos 100 000 UI óvulos
+ metronidazol + fluocinolona								
Piritionato de cinc	Nysmoson's V Head & Shoulders ZNP	Química Son's Procter & Gamble Stiefel						100 000 UI óvulos Champú 1,5% Champú 1%
Pirictonolamina	Betapirox	Medihealth						Champú 1%
Posaconazol	Noxafil	Schering Plough		40 mg/ml				Polvo 18/62
Sulfato cobre + sulfato cinc	Dalidome Daribur	Serral Darier						Polvo 4/3

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación sistémica			Presentación local		
			Tab. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra
Sertaconazol	Ertaczo	Ferrer					2	
Sulfonamidas (DDS)	Dapsone	Exp. Derm	50					
	Dapsoderm X	MexAmérica	50, 100					
Sulfametoxazol + trimetoprim	Anitrim	Italmex	80/400	80/400				
	Anitrim F	Italmex	160/800					
	Bactelán	Química y Farmacia	80/400	80/400				
	Bactrim	Roche Syntex	80/400	80/400				
	Bactrim F	Roche Syntex	160/800					
	Bactropin	Química Soti's	80/400	80/400				
	Barciprim	Sydenham	80/400					
	Ectaprim	Liomont	80/400	80/400				
	Ectaprim F	Liomont	160/800					
	Septin	Glaxo SKB	80/400		80/400 dispersable			
	Septin F	Glaxo SKB	160/800					
	Servitrim	Sandoz	80/400					
	Servitrim F	Sandoz	160/800					
	Trimexazol	Valeant	80/400					
	Trimexazol F	Valeant	160/800		Fco. ámp. IV 160/800			
Terbinafina	Fyterdin	Unipharm	250				1	
	Lamisil	Novartis	250				1	1 aerosol
	Mycelvan	Liomont	250				1	1 aerosol
	Naftev	Teva	250					
	Unasal	Senosiain	250				1	
	Xilatril	Darier	250				1	1 y 10 laca ungueal

(continúa)

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación sistémica			Presentación local		
			Tabls. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra
Terconazol	Fungistat	Janssen-Cilag						80 mg óvulos
Tioconazol	Trosyd	Pfizer				1		28 laca ungueal
Tolnaftato	Tinaderm	Schering-Plough				1	1	1 Polvo
Voriconazol	V-fend	Pfizer	200		Fco. ámp. IV 200 mg			
Yodoclorohidroxi- noléfna ciloquinol	Vioformo	Novartis				3		
+ hidrocortisona	Vioformo-cort	Novartis				3/1		
+ betametasona	Clio-betnovate	Glaxo SKB				3/1		
+ alantoína + alquitrán de hulla + triclosán	Sebryl - plus	Silanes						3/2/3/0.3 champú
+ alantoína + alquitrán de hulla	Sebryl	Silanes						3/0.2/5 champú

†No disponible en México.

\*Cápsulas.

DDS, diaminodifenilsulfona.

# Glosario

**acérvula** Véase acérvulo.

**acérvulo** Grupo de conidios que se une de modo directo al micelio subyacente; dt. acérvula.

**aclorófilo** Sin clorofila.

**acrocatenulado** Véase acropétalo.

**acrógeno** Que se desarrolla en el ápex del conidióforo.

**acropétalo** Que se produce hacia el ápex; el conidio más joven es el más distal.

**acropleurógeno** Que se desarrolla en el ápex y a los lados del conidióforo.

**acrotheca** Forma de reproducción en dematiáceos.

**Acrotheca** Género de dematiáceos.

**actinomicetoma** Micetoma causado por actinomicetos.

**actinomicosis** Seudomicosis originada por actinomicetos anaerobios, como *A. israelii*.

**Actinomyce** Bacteria filamentosa grampositiva.

**acuminado** Con levantamiento central, puntiagudo.

**adiaconidio** Espora asexual que crece después de su formación *in vitro*. Véase adiaspora.

**adiaspora** Espora de gran tamaño producida *in vivo* por *Chrysosporium* y *Emmonsia*.

**aéreo, micelio** Micelio que crece sobre el agar.

**aerobio** Que crece en presencia de oxígeno.

**alelo** Uno, dos o más genes que ocupan el *locus* correspondiente en cromosomas homólogos.

**alérgeno** Antígeno que estimula una respuesta de anticuerpos IgE y puede inducir hipersensibilidad específica.

**aleurioconidio** Véase aleuriopora.

**aleuriopora** Espora (conidio) producida por un corto pedículo al final de un filamento no diferenciado; dt. aleurioconidio.

**alícuota** Una porción.

**ameroconidio** Conidio de una sola célula. Véase amerospora.

**amerospora** Espora de una sola célula; dt. ameroconidio.

**anaerobio** Que crece en ausencia de oxígeno.

**anamorfo** Con reproducción asexual, hongo imperfecto.

**anastomosis** Fusión entre dos hifas.

**aneloconidio** Véase anelospora.

**anelospora** Espora que al producirse deja cicatriz en anillo (*annellide*); dt. aneloconidio.

**anemófilo** Clase de hongos que crecen a temperatura ambiente (de 25 a 26 °C)

**annellide** Célula conidiógena que forma anelosporas.

**anteridio** Gametangio masculino.

**anticuerpo** Inmunoglobulina específica de antígeno producida por un clon de linfocitos B en respuesta a su estimulación por un antígeno concreto.

**antígeno** Sustancia capaz de reaccionar con las moléculas específicas propias de una respuesta inmunitaria (anticuerpos).

**antimicrobiano** Que destruye o suprime el desarrollo de los microorganismos.

**antropofílico** Dermatofito restringido a seres humanos.

**ápex** Parte terminal de la estructura fúngica.

**aplanosporas** Véase esporangiospora.

**apófisis** Parte dilatada del conidióforo, por debajo de la columela.

**apotecio** Estroma fructífero sexuado (Ascomarpo) plano o en forma de copa, abierto.

**appressorium** Órgano de fijación de las hifas; puede penetrar en las células epidérmicas.

**artículo** Segmento de la hifa entre dos septos o tabiques.

**artroconidio** Véase artrospora.

**artrospora** Conidio asexual rectangular producido por desarticulación y fragmentación de una hifa; dt. artroconidio.

**asca** Estructura reproductora en forma de saco que contiene ascosporas.

**ascocarpo** Cuerpo fructífero sexual que contiene ascas.

**ascógeno** Que da origen a ascas.

**ascogonio** Gametangio femenino.

**Ascomata** Plural empleado para denominar indistintamente agregaciones miceliales.

**Ascomycetes** Grupo de hongos que se reproducen por ascas.

**ascospora** Espora sexual haploide contenida en las ascas, por lo general de 4 a 16.

**aseptado** Hifa sin septos, característica de zigomicetos; dt. cenocítico.

**asexual** Que se reproduce por mitosis.

**asimilación** Utilización de (o capacidad para usar) fuentes de carbono y nitrógeno en el crecimiento.

**aspergilosis** Micosis originada por hongos del género *Aspergillus*.

**asteroide, cuerpo** Cuerpo radiado formado por una levadura (antígeno) rodeada de material eosinófilo (anticuerpos). Véase Splendore-Hoeppli, fenómeno de.

**aterciopelado** Poco micelio aéreo, con textura de terciopelo.

**autótrofo** Organismo que puede crecer elaborando sus propias reservas de energía.

**auxonograma** Técnica para medir la utilización de azúcares.

**balistospora** Espora expulsada por su célula esporógena (Basidiomycetes y entomoforales).

**basidio** (*basidium*, pl. *basidia*). Estructura a partir de la cual se forman las basidiosporas.

**basidiocarpo** Cuerpo fructífero que produce basidios.

**Basidiomycetes** Grupo de hongos que producen basidios.

**basidiospora** Espora haploide producida por basidios.

**basipétalo** Que produce esporas en la base; el conidio más viejo es el más distal.

**basocatenulado** Cadena de conidios; el más joven está en la base de la cadena.

**biseriado** Una vesícula en *Aspergillus* con dos capas de células.

**bitunicado** Que tiene pared doble.

- heteroconto** Zoospora que presenta flagelos desiguales en forma y tamaño, son propias de Stramenópilos.
- heterogametangio** Gametangio que se distingue del de otro sexo por su estructura.
- heterotálica** Reproducción sexuada entre dos hifas diferentes pero compatibles.
- heterótrofo** Que requiere compuestos orgánicos preformados como fuente de energía.
- hialino** Sin color, no pigmentado.
- hifa** Filamentos de un hongo, muchas constituyen un micelio.
- hifa aérea** Hifa sobre la superficie del agar.
- hifa en espiral** Hifa con forma de tirabuzón o sacacorchos.
- hifa en raqueta** Hifa que termina en forma de mazo.
- hifa reflexiva** Ramificaciones que crecen en reversa y en ángulo recto a la hifa.
- hifomiceto** Véase Hyphomycete.
- hilum** Cicatriz conidial.
- hipopión** Colección de material purulento en la cámara anterior del ojo.
- histoplasmosis** Micosis ocasionada por *Histoplasma capsulatum* e *H. duboisii*.
- holomorfo** Hongo completo. Con reproducción anamorfa y teleomorfa.
- homotálico** Que tiene reproducción sexual en el mismo talo.
- hormodendrum** Véase cladosporium.
- Hormodendrum** Véase *Cladosporium*.
- Hulle, célula** Célula refráctil de pared gruesa presente en algunas especies de *Aspergillus*; célula en avellana.
- Hyphomycete** Hongo anamorfo que produce micelio, hifomiceto.
- imbricada, tiña** Dermatofitosis por *T. concentricum* (Tokelau).
- imbricado** Que tiene una superposición regular, como en tejado.
- imperfecto** Que no se le conoce reproducción sexuada.
- intercalar** Formado en la mitad de la hifa.
- isogametangio** El gametangio de un sexo es morfológicamente indistinguible del de sexo opuesto.
- lacaziosis** Micosis producida por *Lacazia (Loboa) loboi*.
- lenticular** En forma de lenteja, con doble convexidad.
- levadura** Grupo heterogéneo de hongos que se reproducen por gemación.
- lobomicosis** Véase lacaziosis.
- lóculo** Cavidad.
- macroaleuriospora** Véase macroconidio.
- macroconidio** Conidio o aleuriospora multicelular. Véase aleuriospora.
- manorramnosa** Véase ramnomananos.
- Medlar, esclerote de** Véase célula fumagoide.
- megaspora** Espora de gran tamaño, propia de *T. verrucosum*.
- meiosis** Proceso de reducción nuclear que da lugar a núcleos haploides.
- meiospórico** Hongo con reproducción sexual conocida.
- mesoconidio** Conidio de tamaño intermedio en *Fusarium*.
- métula** Ramificaciones estériles debajo de las fiálides en aspergiláceas como *Penicillium*.
- micelio** (pl. *mycelia*). Conjunto de filamentos o hifas vegetativas.
- micetoma** Infección granulomatosa causada por hongos y actinomicetos.
- micología** Rama de la ciencia que estudia los hongos y las enfermedades que producen.
- micosis** Enfermedad causada por hongos.
- microaerofilia** Requerimiento de pequeñas cantidades de dióxido de carbono.
- microaleuriospora** Véase microconidio.
- microconidio** Conidio o aleuriospora pequeña y unicelular. Véase aleuriospora.
- microide** Tipo de parasitación del pelo producida por *T. mentagrophytes*.
- mitosis** Proceso de división nuclear en el cual las células hijas reciben cromosomas idénticos a los de la célula original.
- mitospórico** Hongo sin reproducción sexual conocida.
- moniliáceos** Hongos hialinos con conidióforos libres.
- moniliasis** Nombre antiguo de la candidosis.
- moniliforme** Hifa con estrechamientos y ensanchamientos o en forma de rosario.
- monocarión** Que tiene un solo núcleo.
- mosaico fúngico** Artefacto refringente de lípidos y colesterol que simula micelio.
- mucedináceo** Hialino.
- mucormicosis** Micosis producidas por hongos del género *Mucor*, es una forma de zigomicosis.
- muriforme** Que tiene septos verticales y horizontales.
- mycelia sterillia** Hongos que no tienen forma de reproducción.
- nocardiosis** Enfermedad ocasionada por actinomicetos aerobios del género *Nocardia*.
- nodoso** Con engrosamientos en diferentes sitios.
- oculomicosis** Infección ocular por hongos. Véase queratitis micótica.
- Oidium** Antiguo género para *Candida*.
- onicomicosis** Micosis de las uñas.
- oospora** Espora femenina que se desarrolla en la oosfera.
- oportunista** Hongo saprofito que puede ocasionar micosis ante inmunodepresión del huésped.
- órgano disyuntor** Célula que se separa por lisis y da lugar a un conidio.
- órgano suspensor** Hifa que sostiene un gameto o gametangio.
- ostiolo** Poro del peritecio, abertura para liberar las esporas.
- otomicosis** Micosis del oído.
- papila** Pequeña elevación en algunas esporas.
- paracoccidioidomicosis** Micosis producida por *Paracoccidioides brasiliensis*.
- paráfisis** Hifa estéril que forma parte del cuerpo fructífero.
- parasexual** Mecanismo de recombinación de material genético por mitosis.
- parásito** Organismo que vive a expensas de otro.
- parentosomas** Septos complejos propios de los basidiomicetos.
- pectinado** Hifa con protuberancias en forma de peine.

- perfecto** Que tiene reproducción sexual.
- peridial** Hifa en el cuerpo fructífero, como en *Arthroderma* (*Peridium*).
- peritecio** Ascocarpo con ostiolo.
- phaeo** Prefijo que indica pigmentación de hifas o conidios (feo).
- phialophora** Forma de reproducción.
- Phialophora** Género de dematiáceo.
- picnidio** o **picnidia** Estructura micelial con esporas asexuadas.
- piedra** Infección nodular del pelo por *Piedraia hortae* y *Trichosporon* spp.
- piridium** Pared de la estructura que rodea el asta.
- piriforme** En forma de pera (o lágrima).
- pitiriasis versicolor** Micosis superficial causada por especies de *Malassezia*.
- plasmogamia** Fusión del protoplasma de dos células, mas no del núcleo.
- pleomorfo** Que tiene más de una forma. En dermatofitos se usa para cepas mutantes estériles.
- pleuroacrógeno** Véase acropleurógeno.
- pleurógeno** Que nace a los lados de la hifa o del conidióforo.
- poliploide** Que tiene más de dos juegos de cromosomas homólogos.
- poroconidio** Véase dictiospora.
- porospora** Véase dictiospora.
- propágulos** o **propagules** Elementos celulares que funcionan en la dispersión de los hongos.
- proteoma** Conjunto de proteínas expresadas en un genoma.
- psicrófilo** Clase de hongos que se desarrolla a temperaturas de congelación.
- procariota** Microorganismo con material nuclear no bien organizado, como las bacterias.
- queratina** Escleroproteína con alto contenido de cistina.
- queratinofílico** Que tiene afinidad por la queratina.
- queratitis micótica** Infección corneal por hongos.
- querión** Tiña inflamatoria de folículos pilosos.
- quitina** Polisacárido formado por residuos de *N*-acetilglucosamina unidos por enlaces  $\alpha$  1-4. Forma parte de las paredes celulares de los hongos.
- radiado** En forma de rayos del sol, con un centro común.
- ramnomnanos** Polisacáridos de las paredes celulares fúngicas, en especial de *S. schenckii*.
- rhinocladiella** Véase acrotheca.
- Rhinocladiella** Véase Acrotheca.
- rinoentomoftoromicosis** Zigomicosis centrofacial por *Conidiobolus coronatus*.
- rinosporidiosis** Infección de la mucosa nasal por *Rhinosporidium seeberi*.
- rizoide** Hifa ramificada que recuerda una raíz.
- saprobio** Véase saprofito.
- saprofito** Microorganismo habitualmente no patógeno que utiliza material orgánico como fuente alimentaria; dt. saprobio.
- septado** Que tiene tabiques transversales.
- septo** (*septum*, pl. *septa*) Separación de las hifas o esporas, que presenta un poro. Véase tabique.
- sésil** Unido directamente por su base.
- seudohifa** Cadenas de células formadas por gemación y semejan un filamento, se observa en *Candida*.
- seudomicelio** Gran cantidad de seudohifas.
- seudoparénquima** Masa de filamentos que forman una estructura con aspecto de tejido.
- simbiosis** Adaptación de dos organismos para vivir juntos.
- simpodial, reproducción** Reproducción por simpodulosporas, es decir, producción de esporas y continuidad del crecimiento subsecuente de la hifa para dar lugar a más esporas.
- simpodulospora** Espora de reproducción simpodial.
- sinamorfo** Un segundo estado anamorfo (o varios).
- sinema** Conjunto de filamentos sin esporas. Véase coremio.
- Splendore-Hoeppli, fenómeno de** Reacción antígeno-anticuerpo manifestada por un cuerpo asteroide. Véase cuerpo asteroide.
- stramenópilo** Una de las líneas principales de Eucariontes a la que pertenecen organismos como algas y oomycetes.
- sumergido** Que crece dentro del medio de cultivo.
- suspensor, órgano** Véase órgano suspensor.
- tabique** Separación de las hifas o esporas. Véase septo.
- talo** Conjunto de filamentos o hifas vegetativos.
- talospora** Espora que se produce directamente a partir de la hifa.
- taxon** (pl. *taxa*) En nomenclatura, cualquier grupo taxonómico. Complejo de especies.
- taxonomía** Clasificación sistemática de los organismos.
- teleomorfo** Estado de reproducción sexual.
- teleutospora (teliospora)** Espora de resistencia que presenta pared gruesa y es bicelular. Perdura durante el invierno.
- teliospora** Espora que presenta cariogamia; se observa en Ustilaginales.
- termófilo** Que puede crecer y generar esporas a más de 45°C.
- tinea** Véase tiña.
- tiña** Micosis superficial de la piel causada por dermatofitos.
- tiña negra** Micosis superficial por *Exophiala (Hortaea) werneckii*.
- toruloide** Con abultamientos, hifa en forma de rosario.
- tricógino** Extensión de un ascogonio que se funde con una célula fértil.
- tubo germinativo** El tubo inicial a partir de una espora, conidio o levadura.
- Tween (20, 40, 80)** Producto comercial que abate la tensión superficial.
- uniloculado** Que tiene un solo lóculo.
- uniseriado** En *Aspergillus*, una vesícula con una sola hilera de fiálides.
- unitunicado** Con una sola pared.
- vegetativa, hifa** Parte asimiladora de la hifa.
- verticilado** Con ramificaciones hifales dispuestas alrededor de un eje a un mismo nivel.
- verticilo** Conjunto de células conidiógenas con un punto común.
- vesícula** Parte dilatada de una hifa o célula dilatada, parte final de un conidióforo (*Aspergillus*) o esporangióforo.

**Wood, lámpara de** Instrumento que emite radiación ultravioleta de aproximadamente 365 nm.

**Woronin, corpúsculo de** Estructura redonda electrodensa que oblitera los poros de las hifas de los ascomicetos.

**zigóforo** Hifa reproductora sexuada de Zygomycetes.

**zigomicosis o cigomicosis** Micosis causada por Zygomycetes.

**zigospora o cigospora** Espora característica de Zygomycetes, originada por unión de dos gametangios similares.

**zoofilico** Que tiene afinidad primariamente por los animales, a veces infecta seres humanos.

**zoospora** Espora asexual móvil.

# Índice alfabético

## A

- A. bovis*, 282  
*A. candidus*, 269  
*A. flavus*, 269, 270  
*A. fumigatus*, 269, 270  
*A. glaucus*, 269  
*A. israelii*, 283  
*A manual of aspergilli*, 269  
*A. meyeri*, 283  
*A. naeslundii*, 283  
*A. nidulans*, 270  
*A. niger*, 269, 270  
*A. odontolyticus*, 283  
*A. tenuis*, 303  
*A. viscosus*, 283  
*Absidia*, 255  
*Achorion schoenleinii*, 2, 61  
*Acremonium (A. alabamensis)*, 328  
*Actinobacillus lignieresii*, 282  
Actinobacilosis, 296  
Actinofitosis estafilocócica, 296  
Actinomicetomas, 125, 126, 143  
Actinomicetos, 9  
Actinomicosis, 9, 281  
  clasificación, 283  
  complicaciones, 288  
  cuadro clínico, 283  
  datos, de laboratorio, 286  
  epidemiológicos, 282  
  histopatológicos, 286  
  definición, 282  
  diagnóstico diferencial, 287  
  estudio micológico, 284  
  etiopatogenia, 282  
  prevención, 288  
  pronóstico, 288  
  sinonimia, 282  
  taxonomía, 283  
  tratamiento, 288  
*Actinomyces, bovis*, 281, 283  
  *israelii*, 282  
  *keratolytica nova*, 306  
Adiaspiromicosis, 323  
Afta *alba*, 1  
*Agaricus hortensis*, 13  
Aislamiento del hongo, 53  
*Ajellomyces*, 192  
  *capsulatus*, 194  
Aleuriósporas, 32  
Algaemia, 345  
Algodoncillo, 222  
Algosis, 344  
Alilaminas, 385  
  naftifina, 385  
  terbinafina, 386  
*Allescheria boydii*, 324  
Almroth Edward Wright, 3  
*Alternaria alternata*, 334, 336  
*Amanita, muscaria*, 14  
  *phalloides*, 14  
Amorolfina, 386  
Análisis, del polimorfismo, de longitud de fragmentos de restricción de regiones amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa, 56  
  del ácido desoxirribonucleico amplificado con cebadores arbitrarios, 56  
  en la conformación de las cadenas sencillas de ácido desoxirribonucleico de regiones amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa, 56  
  directo con fluorescencia, 45  
  electroforético del cariotipo, 57  
Anamorfa, 23  
Anamorfos, 34  
Anelósporas, 30  
Animalia, 9  
Antibióticos, peptidonucleósidos, 387  
  nikkomicinas (nikkomicina Z), 387  
  poliénicos, 371  
  anfotericina B, 372  
  flucitosina (5-fluocitosina), 374  
  nistatina, 371  
  nistatina liposomal, 372  
  pimaricina (natamicina), 372  
Antimicótico(s), 367  
  clásicos, 368  
  ácido salicílico, 369  
  ácido undecilénico, 369  
  clioquinol o cloroyodohidroquinoleína (Vioformo®), 369  
  haloprogín, 369  
  hipoclorito de sodio, 369  
  sulfato de cobre al 1 por 1 000, permanganato de potasio al 1 por 10 000, y solución de Burow, 369  
  tintura de Castellani, 369  
  tintura de Milian, 369  
  tolciclato (N-dimetiltiocarbamilato), 370  
  tolnaftato, 370  
  ungüento (pomada) de Whitfield, 369  
  urea, 369  
  violeta de genciana, 369  
  yodo, 369  
  idóneo, 390  
  interacciones, 367  
*Arachnomyces nodosetosus*, 331  
Archeobacteria, 9  
Artrósporas, 32  
Ascomicotina, 23, 36  
Asimilación de azúcares, 47  
  nitrógeno, 47  
Aspergillaceae, 269, 270  
*Aspergillus*, 1, 115  
  *fumigatus*, 115  
  *niger*, 13  
Aspergilosis, 269  
  biología molecular, 277  
  complicaciones, 278  
  cuadro clínico, 271  
  definición, 269  
  datos, de laboratorio, 275  
  epidemiológicos, 269  
  histopatológicos, 274  
  diagnóstico diferencial, 277  
  estudio micológico, 272  
  etiopatogenia, 270  
  prevención, 278  
  pronóstico, 278  
  tratamiento, 278  
Audouin, Victor, 1  
*Aureobasidium pullulans*, 334, 336  
*Auxenochlorella protothecoides*, 344  
Auxonograma, 47  
Azoles (imidazoles y triazoles), 376  
  imidazoles, 376  
  bifonazol, 378  
  butoconazol, 379  
  clotrimazol, 378  
  eberconazol, 378  
  econazol, 378  
  fenticonazol, 378  
  isoconazol, 379  
  ketoconazol, 379  
  miconazol, 376  
  omiconazol, 379  
  oxiconazol, 379  
  sertaconazol, 378  
  sulconazol, 379  
  tioconazol, 378  
  resistencia a, 385  
  teratogenicidad y derivados azólicos, 385  
  triazoles, 381  
  albaconazol, 384  
  fluconazol, 382  
  genaconazol, saperconazol y electrazol, 385  
  isavuconazol, 384  
  itraconazol (oriconazol), 381  
  posaconazol, 384  
  pramiconazol, 385  
  ravuconazol, 384  
  terconazol, 384  
  voriconazol, 383  
Azul de metileno, 44

## B

- B. dermatitidis*, 213  
*B. spicifera*, 334, 336  
*Bacillus subtilis*, 306  
Bacteriosis granular, 296  
*Bactris gasipaes*, 165  
Band, 332  
Basidiobolomycosis, 262  
*Basidiobolus ranarum (haptosporus)*, 262



- Basidiomicosis, 320  
 Basidiomicotina, 24, 36  
 Bassi, Agostino, 1  
 Bazin, Ernest, 2  
*Beauveria bassiana*, 1, 329  
 Behrend, G., 105, 322  
 Beigel, 105  
 Benham, Rhoda Williams, 4  
 Berkhout, Christine Marie, 4  
 Biología molecular, 86  
   complicaciones, 87  
   diagnóstico diferencial, 87  
   en micología médica, 54  
   prevención, 89  
   pronóstico, 89  
   tratamiento, 87  
 Biopsia de tejidos u órganos, 42  
 Bizzozero, J., 2  
 Blanchard, Raphael, 62  
 Blank, F., 62  
 Blastomicetos, 17  
 Blastomicosis, 213  
   clasificación, 214  
   complicaciones, 218  
   cuadro clínico, 214  
   datos, de laboratorio, 217  
     epidemiológicos, 213  
     histopatológicos, 217  
   definición, 213  
   diagnóstico diferencial, 218  
   etiopatogenia, 213  
   estudio micológico, 216  
   europea, 242  
   latinoamericana, 203  
   negra, 159  
   norteamericana, 213  
   pronóstico, 218  
   *queloidea*, 173  
   sinonimia, 213  
   sudamericana, 203  
   tratamiento, 218  
*Blastomyces brasiliensis*, 203  
   *dermatitidis*, 213  
   *loboi*, 174  
 Blastosporas, 29  
 Blazer, F., 300  
 Bloch, Bruno, 4  
 Boca de tapir, 206  
 Bollinger, Otto, 3  
 Botriomicosis, 296  
   clasificación, 296  
     cutánea, 296  
     visceral, 296  
   complicaciones, 299  
   cuadro clínico, 296  
   datos, de laboratorio, 298  
     epidemiológicos, 296  
     histopatológicos, 298  
   definición, 296  
   diagnóstico diferencial, 298  
   estudio microbiológico, 298  
   etiopatogenia, 296  
   pronóstico, 299  
   sinonimia, 296  
   tratamiento, 299  
*Botryomyces*, 296
- Burchardt, M., 300  
 Buschke, Abraham, 3  
 Butenafina, 387
- C**
- C. albicans*, 222  
*C. coronatus*, 265  
*C. glabrata*, 223  
*C. lunata*, 336  
*C. neoformans*, 242  
*C. posadasii*, 181  
*Candida*, 4, 115, 222, 321  
 Candidemia, 230, 239  
 Candidiasis, 222. Véase también Candidosis.  
 Candidosis (candidiasis), 222  
   bucal, 222  
   bucofaríngea, 230, 239  
   complicaciones, 237  
   congénita, 222  
   cuadro clínico, 226  
     crónica en placas, 227  
     eritematosa (atrófica) aguda, 227  
     erosiva o dolorosa, 227  
     glositis romboidal media, 227  
     lengua negra vellosa, 227  
     nodular crónica, 227  
     queilitis angular (boqueras), 227  
     seudomembranosa, aguda, 226  
       crónica, 227  
   datos, de laboratorio, 237  
     epidemiológicos, 222  
     histopatológicos, 236  
   definición, 222  
   diagnóstico diferencial, 237  
   diseminada, 230  
   entérica, 230  
   estudio micológico, 231  
     enfermedad experimental, 235  
     filamentación en suero, 233  
     medios de cultivo, 233  
     pruebas fisiológicas y bioquímicas, 234  
     reducción de tetrazolio, 234  
     sensibilidad a la cicloheximida (Actidione), 234  
   etiopatogenia, 223  
     levaduras del género *Candida*, 223  
     taxonomía, 223  
   interdigital de los pies, 222  
   invasiva, 239  
   mucocutánea crónica (CMCC), 226, 231, 239  
   perinatales, 229  
   prevención, 240  
   pronóstico, 239  
   sinonimia, 222  
   sistémica, 230, 239  
   técnicas de genética molecular, 235  
   tratamiento, 237  
     otras alternativas, 239  
     vaginal de la madre, 222  
 Candiduria, 238  
 Carate negro, 111  
 Castellani, Aldo, 303, 306
- Cazenave, Alphée, 2, 61  
 Celalettin Muhtar Ozden, 3, 62  
 Celso, 1  
*Cephalosporium*, 13  
*Chaetomium*, 338  
 Chagas, Carlos, 346  
*Champignon de castration*, 296  
 Chester Wilson Emmons, 4, 62  
*Chlorella*, 344  
 Chromista, 9  
*Chrysosporium*, 339  
   *parvum*, 323  
 Cicero, Ricardo, 4  
 Ciclopiroxolamina, 386  
*Circinella*, 340  
 Citometría de flujo, 49  
 Clado, 35  
 Cladograma, 34  
*Cladophialophora (Xylohypha) bantiana*, 334, 335, 336  
 Cladosporiosis epidérmica, 111  
*Cladosporium carrionii*, 159  
   *castellani*, 111  
   *mansonii*, 111  
   *werneckii*, 111, 112  
*Cladothrix asteroides*, 290  
 Clasificación, clínica de onicomycosis, 75  
   general de los hongos, 35  
*Claviceps purpurea*, 14  
*Coccidia*, 179  
*Coccidioides*, 314  
   *immitis*, 179, 181, 194  
 Coccidioidina, 179  
 Coccidioidomicosis, 179  
   clasificación, 183  
   cuadro clínico, 183  
     primaria pulmonar, 183  
     léves, 183  
     moderadas o graves, 183  
     primaria cutánea, 184  
     secundarias, 184  
   datos, de laboratorio, 188  
   epidemiológicos, 181  
   histopatológicos, 186  
     e infiltración inicial con linfocitos, 187  
     eosinofilia intensa, 187  
     intenso de neutrófilos, 187  
     necrosante, 187  
     sarcoidal, 187  
     ulceración, 187  
   definición, 181  
   diagnóstico diferencial, 188  
   en animales, 183  
   estudio micológico, 185  
   etiopatogenia, 181  
   grave, 180  
   prevención, 189  
   pronóstico, 189  
   sinonimia, 181  
   tratamiento, 189  
 Códice de Martín de la Cruz, 1  
 Coelomicetos, 37  
 Complejo de los pliegues, 300  
 Conant, Norman, 62  
 Conidiobolomicosis, 262

- Conidiobolus*, 265  
*coronatus*, 262  
 Conidiogénesis, 25  
 blástica, 27  
 tálica, 28  
 Conidios, 24  
 Controversias taxonómicas, 37  
 Corinebacteriosis, 303  
 cutánea, 300  
 Cornelius Celso, 61  
*Corymbifer (A. racemosa)*, 255  
*Corynebacterium*, 13, 300, 306  
*flavescens*, 303  
*minutissimum*, 300  
*tenuis*, 303  
 Criptococosis, 242  
 clasificación, 244  
 cuadro clínico, 244  
 datos, de laboratorio, 248  
 epidemiológicos, 242  
 histopatológicos, 246  
 definición, 242  
 diagnóstico diferencial, 248  
 estudio micológico, 245  
 etiopatogenia, 243  
 pronóstico, 249  
 prevención, 249  
 sinonimia, 242  
 tratamiento, 249  
 Cromoblastomicosis, 159  
 biología molecular, 166  
 clasificación, 162  
 elefantiásica, 162  
 en placa o psoriasisiforme, 162  
 cicatrizal, 162  
 linfagítica esporotricóide, 162  
 nodular, 162  
 tumoral, 162  
 verrugosa o vegetante, 162  
 complicaciones, 168  
 cuadro clínico, 162  
 datos, de laboratorio, 166  
 epidemiológicos, 160  
 histopatológicos, 166  
 definición, 160  
 diagnóstico diferencial, 168  
 estudio micológico, 163  
 etiopatogenia, 161  
 taxonomía, 161  
 prevención, 171  
 pronóstico, 171  
 sinonimia, 159  
 tratamiento, 169  
 Cromomocosis, 159  
 Cronograma, 34  
*Cryptococcus*, 242  
*farcinosum*, 192  
*hominis*, 242  
*metaniger*, 111  
*neoformans*, 242  
*species complex*, 242  
 Cultivo, en lámina o microcultivo, 46  
 sobre pelo o método del anzuelo, 46  
*Curvularia lunata*, 334  
*Cyanobacterium (Microcystis) aeruginosa*,  
 314
- D**
- D. congolensis*, 306  
 D. J. Leblanc, 281  
 D. L. Williams, 62  
 Dacriocistitis, 97  
 de Moraes Pedroso, Alexandrino, 4, 159  
 de Monbreun, William, 4  
*Delacoixia coronata*, 265  
 Dendrograma, 34  
 Dermatitis, atópica y psoriasis, 99  
 estudio micológico, 99  
 datos, de laboratorio, 102  
 histopatológicos, 101  
 infección sistémica, 99  
 prevención, 103  
 tratamiento, 102  
 seborreica, 97  
 verrugosa, 159  
 Dermatofto, 62  
 Dermatoftosis, 1, 61  
 factores predisponentes, 65  
 inflamatorias, 75  
 o estreptotricosis, 9  
*Dermatophilus, congolensis*, 306, 310  
*pedis*, 306  
*Dermatophyte, blue medium (DBM)*, 48  
*test medium (DTM)*, 48  
 Dermatitis glútea dermatofítica, 72  
 Despertar del gigante en enfermedades  
 micóticas, 242  
 Devêze, M., 62  
 Diamidinas aromáticas, 370  
*Discomyces bovis*, 281  
*Dreschlera*, 340
- E**
- E. brasiliensis*, 323  
*E. cijerna*, 323  
*E. crescens*, 323  
 E. Eichstedt, 92  
*E. gougerotii*, 332  
*E. jeanselmei*, 336  
*E. pasteuriana*, 323  
*E. spinifera*, 333, 336  
 Eccema epidérmico, 10  
 Ectoendothrix, 69  
 Eichstedt, Carl Ferdinand, 2  
*Emmonsia*, 323  
*parvum*, 323  
*Emmonsiaella capsulata*, 192, 194  
 Endosporas, 24  
 Endothrix, 69  
 Enfermedad(es), de Beigel, 105  
 de Busse-Buschke, 242  
 de California, 181  
 de Chicago, 213  
 de Darling, 192  
 de Fonseca, 159  
 de Gilchrist, 213  
 de Jorge Lobo, 173  
 de las cavernas, 192  
 de Lobo, 173  
 de Lutz-Splendore-Almeida, 203  
 de Pedroso y Lane, 159  
 de Posadas, 181  
 de Wernicke, 181  
 del valle de Ohio, 192  
 dermatofítica, dermatofitosis profunda  
 generalizada o enfermedad de  
 Hadida, 76  
 por actinomicetos y bacterias, 281  
 señal, 242  
 Entomofotromicosis, 262  
 clasificación, 263  
 complicaciones, 267  
 conidiobolae, 262  
 cuadro clínico, 263  
 datos, de laboratorio, 266  
 epidemiológicos, 262  
 histopatológicos, 265  
 definición, 262  
 diagnóstico diferencial, 267  
 estudio micológico, 264  
 etiopatogenia, 262  
 sinonimia, 262  
 pronóstico, 267  
 tratamiento, 267  
 Entomophthorales, 251, 262  
*Epicoccum*, 339  
 Epidermofitosis, 62  
 axilar, 303  
*Epidermophyton floccosum*, 2  
 Eppinger, Hans, 3  
 Eritrasma, 10, 300  
 complicaciones, 302  
 cuadro clínico, 300  
 datos, epidemiológicos, 300  
 histopatológicos, 302  
 definición, 300  
 diagnóstico diferencial, 302  
 estudio microbiológico, 301  
 etiopatogenia, 300  
 pronóstico, 302  
 sinonimia, 300  
 tratamiento, 302  
 Ernest Baillon, Henri, 2, 92  
 Esclerotes, 159  
 Esferulina, 180  
 Esporangiosporas, 24  
 Esporotricosis, 147  
 biología molecular, 155  
 clasificación, 150  
 complicaciones, 156  
 cuadro clínico, 150  
 datos, de laboratorio, 154  
 clásica o metabólica, 154  
 celular, 154  
 somática, 154  
 epidemiológicos, 147  
 histopatológicos, 153  
 definición, 147  
 diagnóstico diferencial, 156  
 estudio micológico, 152  
 esporotricosis experimental, 153  
 etiopatogenia, 148  
 prevención, 157  
 pronóstico, 157  
 tratamiento, 156  
 Esterigmas, 274

Estreptotricosis, 282  
 Estudio, con luz de Wood, 40  
 de las necesidades vitamínicas, 48  
 inmunohistoquímico, 49  
 micológico, 77

*Etude clinique, histologique et bacteriologique sur la pluralité des Trichophytons de l'homme*, 2

Eubacteria, 9  
 Eumicetoma(s), 126, 144  
 Exofialosis epidérmica, 111  
*Exophiala dermatitidis*, 334  
*werneckii*, 112  
 Expectoración, 42  
 Exudado de mucosas, 42

## F

*F. dimerum*, 117  
*F. oxysporum*, 117  
*F. solani*, 117  
 F. T. Berg, 222  
 Faeoesporotricosis, 332  
 Faloidismo, 14  
 Félix Cassius, 61  
 Fenograma, 34  
 Feohifomicosis (*phaeohyphomycosis*),

159, 320, 332  
 clasificación, 334  
 sistémicas/viscerales, 334  
 subcutáneas, 334  
 superficiales, 334  
 cuadro clínico, 334  
 datos, epidemiológicos, 332  
 histopatológicos, 335  
 definición, 332  
 estudio micológico, 336  
 etiopatogenia, 333  
 tratamiento, 337

Fialosporas, 29  
 Ficomicosis, 251  
 Fiebre del valle de San Joaquín, 181  
 Figueira, 159

Fijación de escamas, 45  
*Filobasidiella neoformans*, 242  
 Filograma, 34  
 Floriano Paulo de Almeida, 4  
 Foliculitis, 96

polimorfa, 97  
*Fonsecaea pedrosoi*, 159  
 Fórmulas diversas, 364  
 azul de lactofenol, 364  
 goma-cloral, 364  
 limpiadora de microscopio, solución, 364  
 Meyer, albúmina de, 364  
 Raulin, líquido de, 364

Fox, Tilbury, 2, 62  
 Fungae, 9, 34  
*Fusarium*, 13, 320  
*moniliforme*, 328  
*oxysporum*, 328  
*proliferatum*, 328  
*solani*, 115, 328

## G

*G. candidum*, 321  
*G. capitatum*, 321  
 Galeno, 1, 222  
 Gardner Hopkins, Joseph, 4  
 Género, *Epidermophyton*, 82  
 datos de laboratorio, 84  
 crecimiento en arroz, 85  
 infección experimental, 85  
 intradermorreacción con tricoftina, 85  
 luz de Wood, 84  
 presencia de ureasa, 85  
 prueba de órganos perforadores, 85  
 requerimientos vitamínicos, 85  
 temperatura óptima de crecimiento, 85  
 datos histopatológicos, 83  
*Microsporum*, 81  
*Trichophyton*, 78

Gentles, J. C., 5, 62  
*Geotrichum candidum*, 13, 321  
 Gilchrist, Caspar, 3, 213  
*Glenospora lobo*, 173, 174  
*Gliocladium*, 339  
 González Uruña, Jesús, 6  
 Gougerot, Henri, 4, 332  
 Granos, de *A. madurae*, 133  
 eumicéticos, 133  
 Granuloma, coccidioidal, 179, 181  
 paracoccidioidal, 203  
 pseudococcidioidal, 203  
 tricofítico o dermatofítico, 3, 76  
 Griseofulvina, 375  
 Gruby, David, 2, 61  
*Guizotia abyssinica*, 242

## H

*H. compactum*, 159  
*Haplosporangium parvum*, 323

Heces, 42  
*Helminthosporium*, 340  
*Helvella esculenta*, 14  
 Herpes, 2  
 Hialohifomicosis, 320

definición, 320  
 Hibridación, 54  
 Hifoblastomicosis, 203  
 Hifomicetos o mohos, 17, 37  
 Hifomicosis *destruens*, 251

Hipócrates, 1, 222  
*Histoire Naturelle des végétaux parasites*, 2  
*Histoplasma capsulatum*, 192, 194  
*duboisii*, 192

Histoplasmina, 192  
 Histoplasmosis, 192  
 africana o *duboisii*, 192, 193  
 americana o *capsulati*, 193  
 clásica, 192  
 clasificación, 195  
 complicaciones, 200  
 cuadro clínico, 196  
 datos, de laboratorio, 199  
 epidemiológicos, 193  
 histopatológicos, 198

definición, 193  
 diagnóstico diferencial, 200  
 estudio micológico, 197  
 etiopatogenia, 194  
 pronóstico, 201  
 prevención, 201  
 sinonimia, 192  
 tratamiento, 201

Historia, de la dermatología en México, 6  
 de la micología médica, 1  
 del micetoma en el Sudán, 125  
 Holomorfos, 23, 34  
 Hongos, 10, 17, 127  
 alimenticios, 12  
 alucinógenos, 12  
 anemófilos, 23  
*Aspergillus*, 221  
 bifásicos, 18  
*Candida*, 221  
 contaminantes y patógenos, 12  
*Cryptococcus neoformans*, 221  
 dematiáceos, 22  
 endógenos, 14  
 exógenos, 14  
 granos, blancos, 128  
 negros, 127  
 hialinos (mucedináceos), 320  
 inferiores, 35  
 macroscópicos, 11  
 medicinales, 12  
 mesófilos, 23  
 microscópicos, 11  
 mucedináceos, 22  
 negros, 166  
 oportunistas, 14, 320  
 ornamentales, 12  
 pigmentados o feoides (dematiáceos), 320  
 superiores, 35  
 termófilos, 23  
 venenosos o tóxicos, 12  
 zigomicetos, 221  
*Hormiscium dermatitidis*, 332  
*Hormodendrum algeriensis*, 159  
*pedrosoi*, 159  
*Hortaea*, P., 105  
*Hortaea werneckii*, 112

## I

Identificación de los hongos, 53  
 Infección(es), micótica del oído, 120  
 por *Blastoschizomyces capitatus*, 109  
 por *Fusarium* (fusariosis), 326  
 por *Geotrichum* (geotricosis), 321  
 por *Penicillium marneffei* (peniciliosis), 325  
 por *Phaeoacremonium* spp., 329  
 por *Pythium insidiosum*, 331  
 por *Rhodotorula*, 239  
 por *Scytalidium*, 337  
 por *Trichosporon* (tricosporiosis o tricosporonosis), 322  
 Inoculación, experimental, 49  
 intracerebral, 49  
 intraperitoneal, 49  
 intratesticular, 49

intravenosa, 49  
plantar del ratón, 49  
superficial, 49  
*Introducción a la Micología Médica*, 6

## K

Kaempfer, Engelbert, 125  
Karl Harz, 3  
Koch, Robert, 1  
Krüger, Wilhelm, 344  
Kurchenmeister, Gottlob E., 2, 251  
*Kytococcus (Micrococcus) sedentarius*, 306

## L

*Lacazia (Loboa) loboii*, 173, 174  
Lacaziosis (lobomicosis), 173  
clasificación, 175  
infiltrante, 175  
ganglionar, 175  
gomosa, 175  
queloidea, 175  
ulcerada, 175  
verrugosa, 175  
complicaciones, 177  
cuadro clínico, 175  
datos, de laboratorio, 177  
epidemiológicos, 173  
histopatológicos, 176  
definición, 173  
diagnóstico diferencial, 177  
estudio micológico, 176  
etiopatogenia, 174  
pronóstico, 177  
sinonimia, 173  
tratamiento, 177  
Lactofenol, azul de algodón (azul de lactofenol), 44  
de Amann, 44  
Langeron, Maurice Charles Pierre, 62  
Laurilsulfato de sodio al 5%, 45  
*Lepiota helveola*, 14  
Leptotricosis, 271  
axilar, 303  
Latapí, Fernando, 4, 62  
Leber, T. 115  
Lebert, Hermann, 61  
*Les, sporotrichoses*, 4  
*teignes*, 3, 62  
*Trichophyties humaines*, 3  
Leucemia o candidosis mucocutánea crónica, 230  
Levaduras, 37  
*Libellus de medicinabulus indorum herbis*, 1  
Liberio Ajello, 62  
Lipopéptidos, 387  
anidulafungina, 389  
caspofungina, 388  
cilofungina, 388  
micafungina, 388  
neumocandinas A y B, 387  
Lobectomía o resección segmentaria, 189

Lobo, Jorge, 173  
*Loboa loboii*, 174  
Lobomicosis, 173  
*Lobomyces loboii*, 174  
*Locus minoris resistentiae*, 184  
Lucien De Beurman, Charles, 4, 332  
Lutz, Adolfo, 4, 203

## M

*M. caprae*, 92  
*M. dermatis*, 92  
*M. equina*, 92  
*M. globosa*, 92  
*M. japonica*, 92  
*M. nana*, 92  
*M. obtusa*, 92  
*M. ovalis*, 92  
*M. slooffiae*, 92  
*M. sympodialis*, 92  
*M. restricta*, 92  
*M. wolfii*, 255  
*M. yamatoensis*, 92  
*Madurella mycetomii*, 3  
Maduromicosis, 126  
Majocchi, Domenico, 3, 62  
*Maladies du cuir chevelu*, 3  
Malassez, Louis Charles, 2, 92  
*Malassezia*, 2, 92  
Malasseziasis o malasseziosis, 95  
Malbran, 313  
Mandíbula gibosa o leñosa, 271, 281  
Manson, Patrick, 62, 111  
Margarot, Jean, 62  
Mastigomicotina, 23, 251  
Mayer, H. P., 120  
McQuestin, Ch., 3  
Medicamentos por evitar durante el embarazo y la lactancia, 390  
categoría, A, 390  
B, 390  
C, 390  
D, 390  
X, 390  
Medidas de seguridad, 58  
Medio(s), base para dermatofitos, 48  
de cultivo, 351  
clásicos, 351  
otros medios de cultivo, 352  
técnica de recuperación de cultivos aparentemente no viables, 358  
de Lodder modificado (auxonogramas), 47  
de Lodder y Bastide, 47  
de Marcelou-Kinti, para fermentación rápida de azúcares, 47  
de protección contra los ácaros, 364  
aplicación de gelatina sulfatada, 365  
solución protectora de cultivos, 365  
trampas, 365  
*Memoire sur, le muguet*, 222  
*une végétation qui constitue la vraie teigne*, 2  
Mentagra, 1

Método, de difusión en disco para levaduras, 52  
de dilución en caldo para, hongos filamentosos, 52  
levaduras, 52  
Micelio, 17  
continuo o cenocítico, 20  
tabicado, 20  
Micetismo, 14  
Micetoma(s) (seudomicetoma), 3, 9, 76, 125  
aterodorsales, 130  
complicaciones, 143  
cuadro clínico, 129  
datos, de laboratorio, 140  
epidemiológicos, 126  
histopatológicos, 137  
definición, 126  
diagnóstico diferencial, 142  
bolas fúngicas, 142  
micetomas (seudomicetomas) dermatofíticos, 142  
paramicetomas, 142  
seudomicetomas, 142  
estudio micológico, 133  
etiopatogenia, 128  
intrabronquiectásico, 269  
mediodorsales, 130  
pronóstico, 144  
prevención, 144  
sinonimia, 126  
tratamiento, 143  
Micheli, Pier Antonio, 1, 269  
Micología, 1  
Micosis, 14  
cicatrizal, 159  
cutáneas, 221  
de Band, 332  
en placas, 159  
invasivas, 221  
mexicana, 180  
nodular, 159  
oportunistas, 221, 242  
poco frecuentes, 313  
por oportunistas, 15  
primaria, 222  
secundaria, 222  
sistémicas, 14, 179, 203, 221  
subcutáneas, 14, 125, 221  
superficiales, 14, 61, 222  
tumoral, 159  
verrugosa, 159  
Micotoxicosis, 14  
Microarreglos de ácido desoxirribonucleico, 55  
*Micrococcus sedentarius*, 306  
*Micromonospora*, 306  
Microsporiosis negra, 111  
*Microsporium, audouinii*, 2  
*furfur*, 2  
*minutissimum*, 300  
Milochevitch, S., 62  
Miringomicosis, 120  
Mitospórica, 24  
Modalidad, abdominal (ileocecal), 284  
cervicofacial, 283  
pélvica, 284  
torácica, 283

*Modesta*, 336  
 Modificaciones del talo, 18  
 Monera, 9  
*Monilia*, 222, 340  
   *albicans*, 222  
 Moniliasis, 222  
*Monosporium apiospermum*, 115, 324  
*Montoyella nigra*, 111  
*Morbus tuberculosis pedis*, 125  
 Morfología, macroscópica, 53  
   microscópica, 53  
*Mucor*, 13, 251  
   *corymbifera* (hoy *Absidia corymbifera*), 251  
   *indicus*, 256  
   *pusillus* y *Mucor racemosus*, 251  
   *rhizopodiformis*, 251  
 Mucorales, 251  
 Mucormicosis, 251  
   complicaciones, 260  
   cuadro clínico, 255  
   cutánea primaria, 251  
   datos, de laboratorio, 259  
     epidemiológicos, 251  
     histopatológicos, 258  
   definición, 251  
   diagnóstico diferencial, 259  
   especies causales, 254  
     *Apophysomyces elegans*, 255  
     *Cunninghamella bertholletiae*  
       (*C. elegans*), 255  
     *Mortierella wolfii*, 255  
     *Mucor* spp., 254  
     *Mycocladius* spp. (*Absidia*), 255  
     *Rhizopus* spp., 254, 255  
     *Saksenaia vasiformis*, 255  
     *Syncephalastrum racemosum*, 255  
   estudio micológico, 257  
   etiopatogenia, 252  
   pronóstico, 261  
   prevención, 262  
   sinonimia, 251  
   tratamiento, 260  
 Muguet, 222  
 Murillo, Esteban, 61

## N

*N. abscessus*, 291  
*N. africana*, 291  
*N. asteroides*, 290, 291  
   *complex*, 290  
*N. brasiliensis*, 291  
*N. brevicatena*, 291  
*N. carnea*, 291  
*N. farcinica*, 290, 291  
*N. harenae*, 291  
*N. nova*, 291  
*N. otitidis-caviarum*, 291  
*N. pseudobrasiliensis*, 291  
*N. seriola*, 291  
*N. takedensis*, 291  
*N. transvalensis*, 291  
*N. vaccini*, 291  
*N. veterana*, 291  
 Nannizzi, Arturo, 62

Necesidades fisiológicas, 22  
 Neumocistosis, 346  
   cuadro clínico, 347  
   datos epidemiológicos, 346  
   definición, 346  
   diagnóstico diferencial, 348  
   etiopatogenia, 347  
   estudio(s), de laboratorio y gabinete, 347  
     microbiológico, 347  
   prevención, 348  
   taxonomía, 347  
   tratamiento, 348  
 Neumomicosis crónica, 296  
 Neumonía, alérgica por actinomicetos termotolerantes, 9  
   epidémica, 346  
*Nigrospora*, 339  
 Nishimura, Miyaji, 112  
*Nocardia*, 3, 290  
   *tenuis*, 303  
 Nocardiosis, 9, 290  
   clasificación, 291  
   cutánea primaria, 291  
   diseminada (SNC u otros órganos), 291  
   pulmonar, 291  
   complicaciones, 293  
   cuadro clínico, 292  
   datos, de laboratorio, 293  
     epidemiológicos, 290  
     histopatológicos, 292  
   definición, 290  
   diagnóstico diferencial, 293  
   estudio micológico, 292  
   etiopatogenia, 290  
   pronóstico, 294  
   sinonimia, 290  
   taxonomía, 291  
   tratamiento, 293  
*Nova Plantarum*, 1  
 Nuevos avances científicos, 389  
 Nocard, Edmund, 3, 290

## O

*O. canadiensis*, 331  
 Oculomicosis (queratitis micótica), 115  
   complicaciones, 118  
   cuadro clínico, 116  
   datos, de laboratorio, 118  
     epidemiológicos, 115  
     histopatológicos, 118  
   definición, 115  
   diagnóstico diferencial, 118  
   estudio micológico, 116  
   etiopatogenia, 116  
   prevención, 119  
   pronóstico, 119  
   sinonimia, 115  
   tratamiento, 118  
 Oidomicosis cerebral, 332  
*Oidium, albicans*, 2, 222  
   *dermatitidis*, 213  
 Onicomomicosis, 64, 97  
   sin paroniquia, 222  
*Onychocola canadiensis*, 331

Oreja del nadador, 120  
 Organelos, 17  
 Osteosarcomas, 281  
 Otitis, 97  
   externa micótica, 120  
   micótica, 120  
   por *Aspergillus*, 120  
 Otomicosis, 120  
   clasificación, 121  
   complicaciones, 122  
   cuadro clínico, 121  
   datos, de laboratorio, 122  
     epidemiológicos, 120  
     histopatológicos, 122  
   definición, 120  
   diagnóstico diferencial, 122  
   estudio micológico, 121  
   etiopatogenia, 120  
   prevención, 122  
   pronóstico, 122  
   sinonimia, 120  
   tratamiento, 122

## P

*P. blaschkeae*, 344  
*P. boydii*, 324  
*P. camembertii*, 13  
*P. carinii*, 347  
*P. chrysogenum*, 13  
*P. cutis*, 344  
*P. filamenta*, 344  
*P. jiroveci*, 346  
*P. marneffeii*, 325  
*P. moriformis*, 344  
*P. orbicularis*, 92  
*P. ovale*, 92  
*P. quintanilhae*, 105  
*P. stagnora*, 344  
*P. ulmea*, 344  
*P. wickerhamii*, 344  
*P. zopfii*, 344  
*Paecilomyces*, 329  
 Paltauf, Arnold, 2  
 Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud, 97  
*Paracoccidioides*, 203  
*Paracoccidioides brasiliensis*, 173, 174, 203  
*Paracoccidioides loboii*, 173, 174  
 Paracoccidioidomicosis, 203  
   clasificación, 205  
   complicaciones, 210  
   cuadro clínico, 205  
   datos, de laboratorio, 209  
     epidemiológicos, 203  
     histopatológicos, 208  
   definición, 203  
   diagnóstico diferencial, 210  
   estudio micológico, 207  
   etiopatogenia, 204  
   pronóstico, 211  
   sinonimia, 203  
   tratamiento, 210  
 Parafúngico, 38  
 Parénquima hipocóico, 141

Pasteur, Louis, 1  
 Pegamentos para sellar laminillas, 365  
 barniz de uñas (transparente), 365  
 Dunoyor, pegamento de, 365  
 parafina, 365  
 Pellizzari, C., 62  
 Pelo tiñoso, 68  
*Penicillium*, 270  
   *glaucum*, 325  
   *griseofulvum*, 13  
   *marneffeii*, 325  
   *notatum*, 13  
   *roquefortii*, 13  
 Per Hendrick Malmsten, 1, 61  
 Perforación del pelo *in vitro* (órganos perforadores), 47  
*Petriellidium (Pseudallescheria) boydii*, 120, 324  
*Phaeoacremonium*, 329  
   *parasiticum*, 329  
*Phaeoannellomyces werneckii*, 112  
*Phialophora parasitica*, 329  
   *verrucosa*, 159  
*Phoma*, 337  
 Phycomycetes, 251  
 Pie de Madura, 126  
 Piedra(s), 105  
   *alba*, 105  
   blanca, 106  
   negra, 107  
   *nigra*, 105  
   nostras, 105  
*Piedraia hortae*, 105  
 Pilonodosis palmenlina, 303  
 Pitiosis *insidiosii*, 331  
 Pitiriasis, capitis, 98  
   versicolor, 92  
     características ecológicas de *Malassezia*, 94  
     clasificación, 95  
     cuadro clínico, 95  
     datos epidemiológicos, 92  
     definición, 92  
     etiopatogenia, 93  
     sinonimia, 92  
*Pityriasis nigra*, 111  
   *simplex*, 2  
*Pityrosporum pachydermatis*, 92  
 Plantae, 9  
 Pleomorfismo, 23  
*Pneumocystis carinii*, 346  
   *jiroveci*, 313  
 Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción, 56  
   y cariotipificación electroforética, 57  
 Porosporas (poroconidios, dictiosporas, fragmentosporas), 30  
 Posadas, Alejandro, 3, 179  
 Pradimicina, 389  
 Preservación y conservación de cultivos, 53  
 Primer, seminario de histoplasmosis, 192  
   Simposio Panamericano de Paracoccidioidomicosis, 203  
*Propionibacterium propionicus*, 283  
 Protista, 9

Prototecosis, 344  
 clasificación, 345  
   bursitis, 345  
   cutánea y subcutánea, 345  
   generalizada (oportunista), 345  
 cuadro clínico, 345  
 datos, de laboratorio, 346  
   epidemiológicos, 344  
   histopatológicos, 346  
 definición, 344  
 diagnóstico diferencial, 346  
 estudio microbiológico, 345  
 etiopatogenia, 344  
 sinonimia, 344  
 taxonomía, 344  
 tratamiento, 346  
*Prototheca*, 344  
   *wickerhamii*, 344  
   *zopfii*, 344, 345  
 Protozoa, 9  
 Prueba(s), colorimétrica, 52  
   de sensibilidad, a fármacos, 51  
   cutánea, 49  
*Pseudallescheria sheari*, 324  
 Pseudallescheriasis (allescheriosis, allescheriasis, monosporiosis, petriellidiosis, pseudoallescheriasis), 323  
*Pseudococcidioides mazzani*, 180  
*Pseudomonas*, 296  
*Psilocybe mexicana*, 14  
*Pullularia werneckii*, 111  
 Pustulosis cefálica neonatal, 97  
 Pus y líquidos patológicos (líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, orina, 42  
*Pythium insidiosum*, 331

**Q**

Queratolisis, plantar, 10, 306  
   tropical, 306  
   *plantare sulcatum*, 306  
   punteada, 306  
     clasificación, 307  
     complicaciones, 309  
     cuadro clínico, 307  
     datos, de laboratorio, 309  
     epidemiológicos, 306  
     histopatológicos, 309  
     definición, 306  
     diagnóstico diferencial, 309  
     etiopatogenia, 306  
     estudio microbiológico, 308  
     pronóstico, 310  
     sinonimia, 306  
     tratamiento, 310  
       dermatofitosis, estreptotricosis o eccema epidérmico, 310  
*Queratoma plantare sulcatum*, 306  
 Queratomicosis, 115  
   negra palmar, 111  
   *nigricans palmaris*, 111  
 Querión, 1  
 Quitridiomicotina, 37

**R**

*R. miehei*, 255  
*R. mucilaginosa*, 320  
*R. oryzae (R. arrhizus)*, 252  
*R. pusillus*, 255  
*R. seeberi*, 315  
*R. tauricus*, 255  
 Reacción(es), en cadena de la polimerasa (PCR), 55  
   en tiempo real o cuantitativa, 55  
   inmunológicas, 49  
 Reactivos y colorantes, 362  
   ácido peryódico, solución de, 362  
   agua sulfurosa, 362  
   Albert, reactivo de, 362  
   aldehído-fucsina, solución de, 362  
   amarillo de metanilo, solución, 362  
   Andrade, indicador de, 362  
   azul, alciano, 362  
     de bromotimol, 362  
     de metileno, 362  
     de triptano, 362  
   Berthelot, solución oligodinámica de, 362  
   Bouin, fijador de, 362  
   Coleman-Feulgen, reactivo de, 362  
   cristal violeta, 362  
   crómico, ácido (trióxido crómico), 363  
   Dominici, solución de, 363  
   eritrosina, solución de, 363  
   fucsina fenicada, 363  
   Giemsa, solución de, 363  
   KOH (potasio, hidróxido de), 363  
     -tinta Parker, 363  
   lactofenol, azul de, 363  
   lugol, 363  
   mucicarmin, colorante de, 363  
   nitrato de plata metenammina (AgNO<sub>3</sub>), solución de, 363  
   oro, cloruro de, 363  
   paragón, reactivo, 363  
   rojo, de metilo, 363  
     fenol, 363  
   rosa de Bengala, 52  
   safranina, 364  
   sodio, bisulfito de, 364  
   sodio, tiosulfato de, 364  
   solución amortiguadora (*buffer*) de Giemsa, 363  
   solución de Schiff, 364  
   verde brillante, solución de, 364  
   Weigert, hematoxilina férrica de, 364  
     solución A, 364  
     solución B, 364  
   Wright, reactivo de, 364  
     solución amortiguadora (*buffer*) de, 364  
*Recherches sur la siège et la nature des teignes*, 61  
 Recolección de muestras, 40  
   análisis directo, 43  
   escamas, 41  
   frotis, 42  
   material requerido, 40  
   obtención de muestras, 40  
   rechazo de muestras, 41  
*Renispora flavissima*, 194

- Reproducción, 23  
 asexuada, 24  
 sexuada, 23
- Requisitos para un laboratorio de micología, 40
- Reservárea, 204
- Restrepo, Ángela, 4
- Reticuloendoteliosis, 192
- Rhinosporidium*, 314  
*kinealy*, 314  
*seeber*, 313, 314
- Rhizomucor*, 255
- Rhizopus*, 255  
*oligosporum*, 13
- Rhodotorula* (rodotorulosis), 320
- Riesgo biológico, 57
- Rinoentomoforomicosis, 262
- Rinoficomicosis, 262
- Rinosporidiosis, 3, 314  
 clasificación, 315  
 diseminada, 315  
 mucocutánea (nasal y conjuntival), 315  
 otras localizaciones, 315  
 complicaciones, 318  
 cuadro clínico, 316  
 datos, de laboratorio, 318  
 epidemiológicos, 314  
 histopatológicos, 317  
 definición, 314  
 diagnóstico diferencial, 318  
 estudio micológico, 316  
 etiopatogenia, 315  
 taxonomía, 315  
 tratamiento, 318  
 pronóstico, 318
- Remak, Robert, 1, 61
- Robin, Charles Phillippe, 2, 61, 92
- Rothia dentocariosa*, 283
- S**
- S. brevicaulis*, 331
- S. dimidiatum*, 320
- S. hyalinum*, 320
- Sabouraud, Raymond Jacques Adrien, 2, 62
- Saccardo, P. A., 332
- Saccharomyces*, 242, 341  
*cerevisiae*, 13  
*neoformans*, 242  
*subcutaneous tumefaciens*, 242
- Sanfelice, 242
- Sangre, 42
- Saprolegniasis, 251
- Scedosporium apiospermum*, 324
- Scepedonium* sp., 192
- Schenck, Benjamin, 3, 147
- Schizophyllum commune*, 320
- Schönlein, Johann Lukas, 1
- Scopulariopsis*, 329
- Scytalidium*, 320
- Seeber, Guillermo, 3
- Sepedonium*, 338
- Serodiagnóstico y detección de antígenos, 50
- Seudomicosis, 38, 303  
 bacteriana, 296  
 superficial, 300
- Seudotuberculosis, 290
- Simpodulosporas, 29
- Sinanamorfos, 34
- Síndrome de histoplasmosis ocular presuntiva (SHOP), 197
- Síntesis de ureasa, 48
- Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (*International Society of Human and Animal Mycology*, ISHAM), 5
- Solución de, Albert, 46  
 DMSO, 44  
 lugol, 44  
 sosa al 30%, 44
- Sordarinas, 389
- Spallanzani, Lazzaro, 1
- Splendore, Adolfo, 4
- Sporothrix schenckii*, 147
- Sporotrichia*, 147
- Sporotrichum*, 222  
*beurmanni*, 147  
*gougerotii*, 332  
*schenckii*, 147
- Staphylococcus aureus*, 296
- Stemphylium*, 339
- Stenella araguata*, 111
- Stramenopilos, 9
- Streptococcus mutans*, 303
- Streptomyces*, 282, 306
- Streptothrix farcinica*, 290  
*foersteri*, 281
- Sulfito de sodio al 10%, 45
- Sulfonamidas, 370  
 diaminodifenilsulfona (DDS) o dapsona, 370
- T**
- T. asahii* (Akagi), 105, 322
- T. asteroides*, 105
- T. beigeli*, 105, 322
- T. cutaneum*, 105, 322
- T. mucoides*, 105, 106
- T. ovoides* (Behrend), 105
- T. tonsurans*, 1, 62
- Taeniocella boppi*, 159
- Talo, 17  
 dimorfos, 18  
 disociado, 18  
 reproductor, 18  
 vegetativo, 18
- Tay Zavala, Jorge, 6
- Taylor Darling, Samuel, 4, 192
- Técnica(s), de aislamiento para líquidos, sólidos y ambiente, 53  
 de electrotransferencia (*blotting*) *Southern* y *Northern*, 56  
 de resiembra, 46  
 de microscopia alternativas, 54  
 campo oscuro, 54  
 contraste de fase, 54  
 microscopia, electrónica, 54  
 confocal, 54
- de tinción, 359  
 Albert, 359  
 anaranjado de acridina, 359  
 azul, alciano, 359  
 de metileno, 359  
 blanco de calcoflúor, 359  
 dominici, 359  
 Giemsa, 359  
 Gomori-Grocott (impregnación argentina), 359  
 Gram, 360  
 Gridley, 360  
 hematoxilina y eosina, 360  
 Hotchkiss-Mac Manus (tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS]), 360  
 May Grünwald-Giemsa, 360  
 Mucicarmin de Mayer, 360  
 múltiple de Paragón, 361  
 Papanicolaou, tinción rápida de, 361  
 tinta china, 361  
 Wright, 361  
 Ziehl BH, 361  
 para cortes histológicos, 361  
 para frotis, 361  
 Ziehl-Gram, 361  
 Ziehl-Neelsen, 361  
 modificado de Kinyoun, 361
- Teleomorfa, 23
- Teleomorfos, 34
- Teonanácatl, 13
- Terapéutica antimicótica combinada, 390
- Theobroma grandiflorum*, 165
- Tiña(s), 62  
 de la barba, *tinea barbae* o sicosis dermatofítica, 73  
 de la cabeza o *tinea capitis*, 64, 70  
 de la ingle, *tinea cruris* o eccema marginado de Hebra, 73  
 y pies, 64  
 de la mano, 69  
 de las manos o *tinea manuum*, 73  
 de las uñas, *tinea unguium* u onicomycosis dermatofítica, 69, 75  
 de los pies, *tinea pedis* o pie de atleta, 69, 74  
 del cuerpo, *tinea corporis* o herpes circinado, 64, 71  
 imbricada, *tinea imbricata*, tokelau o chimbré, 69, 72
- inflamatoria, 1  
 inguinal, 69  
 negra, 111  
 datos, epidemiológicos, 111  
 histopatológicos, 113  
 definición, 111  
 diagnóstico diferencial, 113  
 estudio micológico, 113  
 etiopatogenia, 111  
 pronóstico, 114  
 sinonimia, 111  
 tratamiento, 114  
 tondante, 61
- Tinciones, reactivos, colorantes y fórmulas diversas, 359
- Tinea*, *cruris*, 2  
*gladiatorum*, 63  
*mannum*, 2

*nigra*, 111  
*nodosa*, 105  
 Tokelau, 62  
*Tonsurans capillitii*, 2  
*Torula bantiana*, 332  
*histolytica*, 242  
*Torulopsis*, 223, 242  
 Trevisan, Vittore, 3  
*Trichoderma*, 339  
*Trichomonas gallinae*, 282  
*Trichosporon beigellii*, 322  
*cutaneum*, 105, 322  
*hortai*, 105  
*Trichosporum*, 105, 322  
*beigellii*, 105  
*Trichothecium*, 339  
 Tricobacteriosis, 303  
 Tricomycosis, axilar, 10, 303  
 cuadro clínico, 303  
 datos, epidemiológicos, 303  
 histopatológicos, 304  
 definición, 303  
 diagnóstico diferencial, 304  
 estudio microbiológico, 304  
 etiopatogenia, 303  
 prevención, 305  
 sinonimia, 303  
 taxonomía, 303  
 tratamiento, 304

cromática, 303  
 nudosa, 303  
 Triconocardiosis, 303  
*Tricosporia nodosa*, 105  
 Tricosporonosis, 105  
 Tricosporosis, 105  
*Tuber melanospora*, 13

## U

Úlcera corneal micótica, 115  
 Ulrich Busse, Emil Franz Otto, 3

## V

van Leeuwenhoek, Antonie, 1  
 van Overeen, 262  
 van Sacehen, 310  
 Vandick Carter, Henry, 3  
 Veda, Atharva, 125  
 Velasco Castrejón, Óscar, 6  
*Verticillium*, 341  
*graphii*, 323  
 von Bärensprug, 300  
 von Bollinger, Otto, 296  
 von Hebra, Ferdinand, 61  
 von Lagenbeck, Bernhard Rudolph  
 Conrad, 2

von Paxton, 303  
 von Voigt, F., 303

## W

*W. dermatitidis*, 333, 336  
*Wangiella*, 332  
 Weidman, F. D., 62  
 William, Robert, 92

## Y

Yoduro de potasio (KI), 370

## Z

Zigomicosis, 251  
 definición, 251  
 sinonimia, 251  
 taxonomía, 251  
 Zigomicotina, 23, 36  
 Zimograma, 47  
*Zooglea pulmonis equi*, 296  
 Zygomycetes, 252, 262  
 Zygomycotina, 251  
*Zymonema brasiliensis*, 203



Esta nueva edición de **Micología médica ilustrada** presenta lo esencial de la micología actual, además de proporcionar al estudiante datos históricos, generalidades de los actinomicetos, los hongos y las micosis. Analiza también las características fundamentales de los hongos, su estructura, fisiología y reproducción, e incluye esquemas en color de la morfología microscópica parasitaria y de las formas de reproducción, así como mapas de la distribución geográfica de las enfermedades por hongos.

Su contenido aborda no sólo las micosis superficiales, subcutáneas y sistémicas, sino también aquellas causadas por hongos oportunistas y las llamadas seudomicosis producidas por actinomicetos, bacterias y algas. También se ocupa de los antimicóticos, medios de cultivo, técnicas de tinción, reactivos y colorantes, y al final se presenta un práctico glosario.

La información ha sido cuidadosamente sistematizada, con: sinonimia, definición, datos epidemiológicos, etiopatogenia, cuadro clínico, estudio micológico, datos histopatológicos, datos de laboratorio y de biología molecular, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico. De igual manera, la amplia iconografía hace de **Micología médica ilustrada**, en su cuarta edición, una obra sumamente útil para el estudiante de medicina, biología o bioquímica, así como para el médico general, el dermatólogo o el profesional de otra especialidad relacionada con el tema.

En síntesis, los textos, las figuras en color, los cuadros y algoritmos, hacen de ésta una obra obligatoria para el interesado en conocer la micología médica de una manera ágil y práctica.

**Mc  
Graw  
Hill** Educación

The McGraw-Hill Companies

Visite nuestra página WEB  
[www.mcgraw-hill-educacion.com](http://www.mcgraw-hill-educacion.com)