

Roberto Arenas

MICOLOGÍA MÉDICA ILUSTRADA

5ª EDICIÓN

Mc Graw Hill Education

MICOLOGÍA MÉDICA ILUSTRADA



Para Descargar más Libros Visita:

www.RinconMedico.me

www.facebook.com/rinconmedico.me

MICOLOGÍA MÉDICA ILUSTRADA

5a. edición

Dr. Roberto Arenas Guzmán

Jefe de la Sección de Micología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Profesor de Dermatología y Micología
Secretaría de Salud/Universidad Nacional Autónoma de México

www.rinconmedico.me

Mc Graw Hill Education

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

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor sponsor: Emilio Salas Castillo
Editor de desarrollo: Manuel Bernal Pérez
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

5a. edición

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

Mc Graw Hill Education

DERECHOS RESERVADOS © 2014, 2011, 2008, 2003, 1993 respecto a la quinta edición
por McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
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. núm. 736

ISBN: 978-607-15-1125-6

ARR 2/14

CTP 2/14

1234567890
Impreso en China

2356789014
Printed in China

Colaboradores

Colaboración especial

Edoardo Torres-Guerrero

Adscrito a la Sección de Micología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Diplomado en Micología Médica,
Universidad Nacional Autónoma de México

Supervisión técnica en temas específicos

Elsa Vásquez del Mercado
Fernando Gómez Daza
Adriana Aguilar Donis
Luis Ochoa Carrera
Rafael Isa-Isa
Patricia Chang Way
Martín Arce Ramírez
Enrique Salas Téllez
Ma. Elisa Vega Memije
Patricia Ochoa Sánchez
Gabriela Moreno Coutiño
Rigoberto Hernández Castro
Ramón F. Fernández Martínez

Con las enseñanzas de

Luis C. Zaror Cornejo
Alberto Miguel Stchigel Glikman
Joseph Francisco Cano

Contenido

Prefacio de la quinta edición ix
Prefacio de la primera edición x
Prólogo de la primera edición xi

Sección I Aspectos generales 1

Capítulo 1 Historia de la micología médica 1
Capítulo 2 Generalidades 10
Capítulo 3 Hongos 18
Capítulo 4 Taxonomía y clasificación 37
Capítulo 5 Diagnóstico de laboratorio 43

Sección II Micosis superficiales 67

Capítulo 6 Dermatofitosis 67
Capítulo 7 Pitiriasis versicolor 99
Dermatitis seborreica 105
Capítulo 8 Piedras 113
Capítulo 9 Tiña negra 120
Capítulo 10 Oculomicosis (queratitis micótica) 125
Capítulo 11 Otomicosis 132

Sección III Micosis subcutáneas 137

Capítulo 12 Micetoma 137
Capítulo 13 Esporotricosis 160
Capítulo 14 Cromoblastomicosis 173
Capítulo 15 Lacaziosis (lobomicosis) 188

Sección IV Micosis sistémicas 195

Capítulo 16 Coccidioidomicosis 195
Capítulo 17 Histoplasmosis 209
Capítulo 18 Paracoccidioidomicosis 221
Capítulo 19 Blastomicosis 231

Sección V Micosis oportunistas 239

Capítulo 20 Candidosis (candidiasis) 240
Candidosis perinatales 248
Infecciones por *Rhodotorula* 258
Capítulo 21 Criptococosis 261
Capítulo 22 Zigomicosis 270
Capítulo 23 Aspergilosis 290

Sección VI Enfermedades por actinomicetos y bacterias 303

Capítulo 24 Actinomicosis 303
Capítulo 25 Nocardiosis 312
Micobacteriosis atípicas 317
Capítulo 26 Botriomicosis 320
Capítulo 27 Eritrasma 324
Capítulo 28 Tricomicosis axilar 328
Capítulo 29 Queratólisis punteada 331
Dermatofilosis, estreptotricosis o eccema epidérmico 335

Sección VII Micosis poco frecuentes 337

Capítulo 30 Rinosporidiosis 337
Capítulo 31 Hialohifomicosis y contaminantes de laboratorio 345
Rhodotorula (rodotorulosis) 345
Basidiomicosis 345
Infecciones por *Geotrichum* (geotricosis) 346
Infecciones por *Trichosporon* (tricosporiosis o tricosporonosis) ... 347
Infecciones por *Pythium insidiosum* 357
Capítulo 32 Feohifomicosis 365
Infecciones por *Phaeoacremonium* spp. 373
Capítulo 33 Prototecosis y neumocistosis 374

Sección VIII **Cultivos, tinciones, antimicóticos** 381

Capítulo 34 Medios de cultivo 381

Capítulo 35 Tinciones, reactivos, colorantes y fórmulas diversas 390

Capítulo 36 Antimicóticos 398

Apéndice 429

Guía de productos comerciales antimicóticos y contra actinomicetos 429

Glosario 437

Índice alfabético 443

Información adicional disponible en el Centro de aprendizaje en línea

(On-line Learning Center)
www.mhhe.com/medicina/arenas_mmi5e

La 5ª edición de *Micología médica ilustrada* incluye contenido digital que enriquece el texto.
A fin de acceder al contenido digital adicional, escanee el código QR adjunto.
Para ello puede descargar una aplicación gratuita en su Smartphone al escribir en la barra de direcciones de su Browser lo siguiente:
Para iOS: www.scanlife.com
Para Android: http://qr.ai
En Windows Mobile busque "QR Reader"

Prefacio de la quinta edición

Hace 21 años, en 1993, se publicó por primera vez *Micología médica ilustrada* y las siguientes ediciones aparecieron de manera subsecuente en 2003, 2008 y 2011; ahora nos complace presentar la quinta edición en 2014. Desde el principio el compromiso con los lectores era comunicar de una manera sencilla lo fundamental y práctico de la micología médica. De hecho, hemos conservado e incrementado 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. Después se abordan las micosis superficiales, subcutáneas y sistémicas, también 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, 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, estudios de imagen y de biología molecular, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico.

Hemos mejorado y ampliado en cada edición la iconografía, lo que hace a esta obra un libro muy 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.

Hay una 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. Sin embargo, no hemos descuidado los aspectos recientes de taxonomía o de biología molecular, apoyados en su revisión por conocedores del tema.

El diagnóstico clínico de las micosis se ha considerado sencillo, tanto para el médico general como para el especialista, pero en la actualidad, en pacientes con inmunodepresión como leucemia, trasplante de órganos o infección por HIV, 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.

Así que es indispensable utilizar en la clínica diaria las técnicas del laboratorio de micología, pero 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 y de esta manera 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 ocurre en los casos de neumocistosis, candidosis, criptococosis, aspergilosis y mucoromicosis.

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 permite elaborar una clasificación precisa de la especie y en los tejidos se identifican las formas parasitarias.

En la presente edición se actualizaron todos los capítulos con bibliografía fundamental y actual, si era necesario para mejorar la comprensión se hizo una reestructuración, algunas ilustraciones se conservan en blanco y negro, pero es una obra fundamentalmente en color; asimismo, cuando es necesario se muestran diferentes aspectos clínicos de la misma enfermedad y se ilustran los cultivos y estudios microscópicos e histopatológicos de los hongos. Hay un sinnúmero de hongos oportunistas como *Neoscytalidium* sp., *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., *Bipolaris* sp. y *Penicillium marneffei*. También hay cambios taxonómicos y nuevos agentes causales de las tradicionales micosis tropicales como la esporotricosis, cromoblastomicosis y el micetoma, así como muchas aportaciones moleculares incluso en micosis superficiales.

Hay disponibles ahora 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, pero los segundos han incrementado las micobacteriosis y micosis por oportunistas, pero 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

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 para 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 a 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 Latapí (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 heredara 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 sobre todo 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

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 depende 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

Agradecimientos

Se agradece la aportación fotográfica de:

- Adriana Aguilar
- Arnaldo Aldama
- Silvio Alençar Marques
- Miguel Ángel Aquino
- Martín Arce
- Assad Atala
- Carlos Atoche
- Alexandro Bonifaz
- 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
- Fermín Jurado
- Marcia Karam
- Fernando Latapí (qepd)
- José Llerena Gamboa
- François Mariat (qepd)
- William Marriott (qepd)
- 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
- Héctor Rodríguez
- 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

Dedicatoria

Al Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

SECCIÓN I

Aspectos generales

Contenido

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

CAPÍTULO 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 una 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 inició 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 Víctor Audouin confirmó estas observaciones y las publicó.

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 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 1-2A y B), judío de origen alemán, de carácter arrogante y difícil, descubrió que 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 humanos.



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

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 Víctor 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



Figura 1-2. **A)** Robert Remak (1815-1865), cofundador de la micología dermatológica. **B)** Johan Lukas Schönlein, estudió el hongo del favus.



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

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, sin duda por el antisemitismo médico imperante de la época; el último fue rehabilitado más tarde por Sabouraud, quien lo consideró un dermatólogo mediocre, pero un observador muy 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 París.

En 1846, Carl Ferdinand Eichstedt encontró en las escamas de pitiriasis versicolor un hongo que luego Charles Phillippe 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



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



Figura 1-5. Ferdinand von Hebra, identificó a *Epidermophyton floccosum*.

someterse a este experimento con *T. schoenleinii*. En 1862, Heinrich Koebner se inoculó favus y pitiriasis versicolor.

En 1870, Ferdinand von Hebra (figura 1-5) 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 1-6), quien 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 *Étude clinique, histologique et bacteriologique sur la pluralité des Trichophytons 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 como un clásico de la medicina y un modelo de la observación científica.

En esa época y en la siguiente, 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 diferentes partes del mundo. Así, en 1860, Henry Vandick Carter (figura 1-7), en India, describió y acuñó el término "micetoma"; fue un gran médico que luchó porque se aceptara a las 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 (figura 1-8) 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 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 1-9).

Otto Emil Franz Ulrich Busse y Abraham Buschke, en 1894 y 1895, respectivamente, describieron la criptococosis; en tanto que 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 de América (EUA), definió la esporotricosis y su microorganismo causal. En 1900, Guillermo Seeber, también estudiante de medicina en Argentina, describió la rinosporidiosis.



Figura 1-6. Raymond Sabouraud (1864-1938), padre de la micología moderna.



Figura 1-7. Henry Vandick Carter, quien acuñó el término "micetoma".



Figura 1-8. Domenico Majocchi, describió el granuloma tricofítico.



Figura 1-9. Alejandro Posadas. Estudió el primer caso de coccidioidomicosis en Argentina.

En 1903, Charles Lucien De Beurman y Henri Gougerot (figura 1-10), 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.

Durante los primeros trabajos en el Canal de Panamá en 1905, Samuel Taylor Darling (figura 1-11), describió la histoplasmosis; en 1934, William De Monbreun cultivó el hongo, demostró su naturaleza dimorfa y reprodujo la enfermedad de modo experimental.

En 1908, Adolfo Lutz (figura 1-12), en Brasil, informó el primer caso de paracoccidioidomicosis; a partir de 1909,



Figura 1-10. Profesor H. Gougerot, quien estudió la esporotricosis en Francia a principios del siglo XX.



Figura 1-11. Samuel Taylor Darling, descubrió la histoplasmosis.



Figura 1-12. Adolfo Lutz, informó el primer caso de paracoccidioidomicosis.

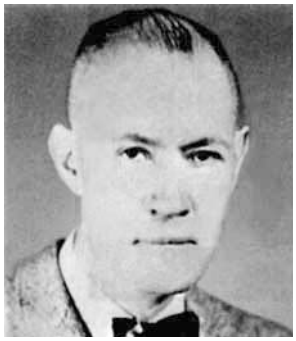


Figura 1-13. Doctor Fernando Latapí (1902-1989), fundador de la Escuela Mexicana de Dermatología.

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 aportado al conocimiento de esta enfermedad.

En 1911, Alexandrino de Moraes Pedroso describió en Sao Paulo la cromomicosis (cromoblastomicosis); en 1915, C. G. Lane y E. M. Medlar 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 conocimiento clínico más preciso sobre este padecimiento se debe a Fernando Latapí (figura 1-13), 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 obtenidos 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 1-14), 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 (figura 1-15), 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



Figura 1-14. Rhoda W. Benham, fundadora de la micología médica moderna.

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: *Microsporum*, *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 1-16) 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.

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



Figura 1-15. Arturo Nannizzi, reconoció la existencia de la fase sexuada en algunos dermatofitos.



Figura 1-16. Doctor Antonio González Ochoa (1910-1984), iniciador de la investigación micológica en México.

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 varios investigadores estadounidenses, de tal manera que Norman Conant (figura 1-17) y, sobre todo, Chester Emmons (1934) (figura 1-18) 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.

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 1-19), Dante



Figura 1-17. Norman Conant, quien contribuyó a las bases de la nomenclatura.



Figura 1-18. Chester Emmons, una tradición en micología.



Figura 1-19. María Albornoz, de Venezuela.

Borelli, Guy Badillet, F.W. Chandler, Carlos da Silva Lacaz (figura 1-20), Claude De Biévre, Jean Delacrétaz, Elisa M. Difonzo, Bertrand Dupont, Bonni Elewski, Donald Greer, Robert Gordon Wasson, Palfner Götz, Dode Grigoriu, Roderick Hay, W. Kaplan, Jacomina Lodder, François Mariat, Rubén Mayorga (figura 1-21), Michael McGinnis (figura 1-22), Ricardo Negroni (figura 1-23), Emiliano Panconesi, Gerbert Rebell, Ángela Restrepo (figura 1-24), John W. Rippon (figura 1-25), Gioconda San Blas, David Taplin, Roger Vanbreuseghem, Selman Abraham Waksman, Ricardo Zapater, Edouard Drouhet y Gabriel Segretain (figura 1-26), 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.

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.



Figura 1-20. Carlos Da Silva Lacaz y Anthar Padilha-Gonçalvez.



Figura 1-21. Ricardo Zapater (de Argentina), Rubén Mayorga (de Guatemala) y Pedro Lavalle (de México).

En 1905, Jesús González Urueña 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 aunque 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, F. 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 Suárez, otro sobre 500 casos. Más tarde volvieron a utilizarse los rayos X y, en 1957, Amado Saúl reunió 600 casos.

Los decenios de 1930-1939 a 1960-1969 constituyeron 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



Figura 1-22. Michael McGinnis, estudioso de dematiáceos.



Figura 1-23. Ricardo Negroni, de Argentina.



Figura 1-24. Ángela Restrepo, de Colombia.



Figura 1-25. John W. Rippon.

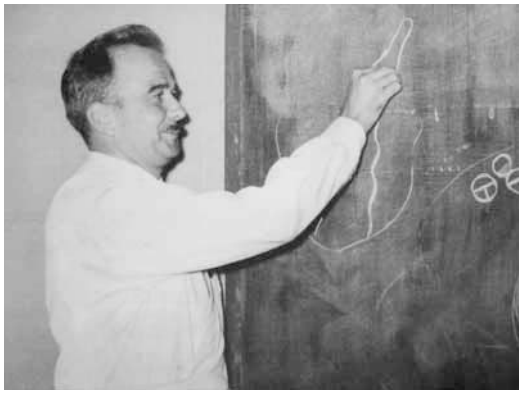


Figura 1-27. El Dr. François Mariat fue maestro de numerosos micólogos mexicanos.

propias de muchas micosis cutáneas, tanto en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México como en el Centro Dermatológico Pascua; asimismo, 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 1-27) 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*.

Óscar 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, Ernesto 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 1-28); en 1995, Rubén López Martínez presentó *Micología Médica. Procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio* de (figuras 1-28 y 1-29), Luis Javier Méndez Tovar, Francisca Hernández y Rocío Castañón; se han publicado ediciones 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 1-28), Mario César Salinas-Carmona, Amado Saúl, Patricia Súchil, Lucía Taylor, Conchita Toriello y Oliverio Welsh (figura 1-28).

En años recientes, el desarrollo y aplicación de técnicas de diagnóstico molecular, han revolucionado el diagnóstico y monitoreo de las enfermedades infecciosas.

La tecnología de amplificación de ácidos nucleicos ha abierto nuevos caminos en la detección y caracterización de microorganismos que los aspectos fenotípicos no logran alcanzar debido a que en ocasiones algunos microorganismos no son cultivables, resultan muy difíciles de aislar o re-



Figura 1-26. Profesores Edouard Drouhet, François Mariat y Gabriel Segretain, fundadores del Servicio de Micología del Instituto Pasteur de París.



Figura 1-28. Primer grupo del Consenso Nacional de Micosis; se encuentran, entre otros, Oliverio Welsh, Rubén López, Alexandro Bonifaz, María del Carmen Padilla, así como el coordinador, Roberto Arenas.



Figura 1-29. Rubén López Martínez, profesor de micología, UNAM.

quieren de insumos y personal muy especializado. Las primeras técnicas moleculares en ser empleadas con fines de diagnóstico e identificación fueron el sistema de replicasa Qβ, en 1988.

En 1989, Kwoh y colaboradores describieron el sistema de amplificación basado en transcripción (TAS, por sus siglas en inglés *transcription-based amplification system*), ese mismo año Wu y Wallace describieron la reacción en cadena de ligasa (LCR, por sus siglas en inglés *ligase chain reaction*). En 1990, Welsh y McCleland desarrollaron el análisis del polimorfismo de DNA amplificado por cebadores arbitrarios (RAPD, por sus siglas en inglés *random amplified polymorphic DNA*).

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.

Las nuevas y mejores técnicas moleculares han asumido un papel fundamental en varias áreas del diagnóstico *in vitro*. Sus mayores aplicaciones incluyen la caracterización genómica y de mutaciones y polimorfismos; así como amplificación de ácidos nucleicos, análisis de patrones de expresión de genes y de proteínas, con lo que sirven de ayuda para la identificación y ahora también la reclasificación de los microorganismos por medio de la comparación de sus secuencias genómicas con las de otros especímenes emparentados, de modo que hacen posible reagruparlos de acuerdo con su escala filogenética.

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 2001:389-392.

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 twenty first 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

Gannon F. *DNA probes for the identification of microorganisms*. Journal of Industrial Microbiology 1994;13:71-76.

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. París. Payot-Laussanne 1987:19-45.

Gruby D. *Recherches sur les cryptogames qui constituent la maladie contagieuse du cuir chevelu decrit sous le nom de teigne todante (Maton), Herpes tonsurans (Cazenave)*. CR Acad Sci. París 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, Milochevitch S. *Morphologie des dermatophytes*. Ann Parasitol Hum Comp 1930;8:465-508.

Latapí F, Ortiz Y. *Historia de la dermatología en México*. Libro Conmemorativo del primer centenario de la Academia Nacional de Medicina II 1964:565-592.

Macotela-Ruiz E. *Historia de la micología médica en México*. México. Instituto Syntex 1990.

Mariat F. *El hombre y los hongos*. Gac Med Mex 1977;113(9):433-438.

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):125-132.

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 porrigo lupinosa, al corpuscoli della tigna favosa: stork di antíca micologica*. Editoriale. Micologia Dermatologica 1988;2(2):93-103.

Panconesi E, Difonzo EM. *Dalla Teigne tondante alíe 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 F. *Diagnostic de Laboratoire en Mycologie Médicale*. París: Maloine 1979;7-46,127-138.

Sehiralti M, Dine G. *Celalettin Muhtar Ozden (1865-1947): his life, Works and contributions to the study of dermatophytes*. Int J Dermatol 2010.

Tang YW, Procop GW, Persing D. *Molecular diagnostics of infectious diseases*. Clinical Chemistry 1997;43(11):2021-2038.

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.

Wagener C. *Molecular diagnostics*. J Mol Med 1997;75:728-744.

CAPÍTULO 2

Generalidades

Introducción

La micología es el estudio de los hongos. La micología médica es una rama de la microbiología, interrelacionada con todas las especialidades de la medicina que tiene por objeto estudiar las 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*) Thallophites. En 1969, Robert H. Whittaker los clasificó 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 clasificó en siete reinos: Archaebacteria, Eubacteria, Chromista, Protozoa, Fungi, Plantae y Animalia (figura 2-1A y B). Los dos primeros tienen células procariontes y también se llaman dominios; los demás son eucariontes; desde el punto de vista filogenético, los animales están cercanos a los hongos, en los cuales los hongos inferiores (Zygomycota) están separados de los superiores (Basidiomycota y Ascomycota) (figura 2-1C). Esa 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, bacilares o ambos.

Los actinomicetos patógenos se clasifican en procariontes del filo (*phylum*) *Schizomycota*, clase Eubacter y orden Actinomicetales. 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 usan 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.

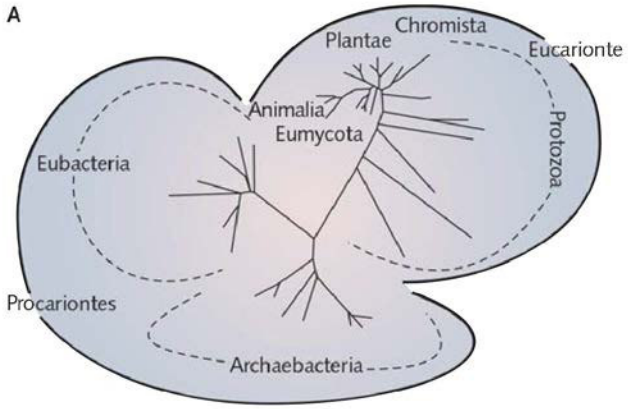
Los actinomicetos tienen características de bacterias, como su pequeño tamaño (menos de 1 micrómetro) (figuras 2-2 y 2-3), núcleos procarióticos (es decir, con DNA distribuido de forma libre en la célula y no organizado en el núcleo), presencia de ácido murámico en la pared celular, no contener quitina 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. Casi todos son grampositivos y son sensibles a antibióticos antibacterianos, mas no a antifúngicos (capítulos 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 cual explica su resistencia a la terapia antifúngica con imidazoles y anfotericina B cuyo blanco de ataque es este tipo de esteroles.

Los actinomicetos se parecen a los hongos por su crecimiento atípico (figuras 2-3 a 2-6), 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 (figuras 2-2 y 2-3). 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 humanos y otros vertebrados (cuadro 2-1).

Algunos de los actinomicetos anaerobios tienen interés médico, como *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* (*Arachnia*) y *Rothia* (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, dermatofilosis o estreptotricosis, neumonía alérgica por actinomicetos termotolerantes, actinomicosis,





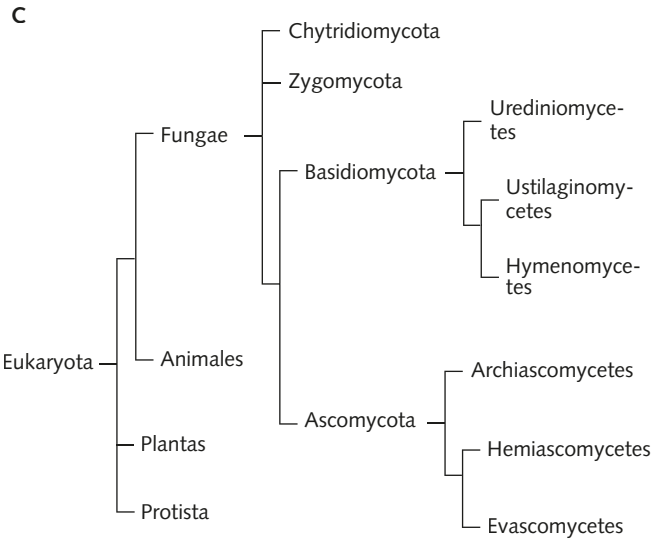


Figura 2-1. **A)** Los siete reinos actuales. **B)** Representación de los reinos (Biocentro. Güembé. Santa Cruz, Bolivia). **C)** Los reinos de Eukaryota, los cuatro filos (*phylum*) de los hongos y las ramas de Basidiomycota y Ascomycota.

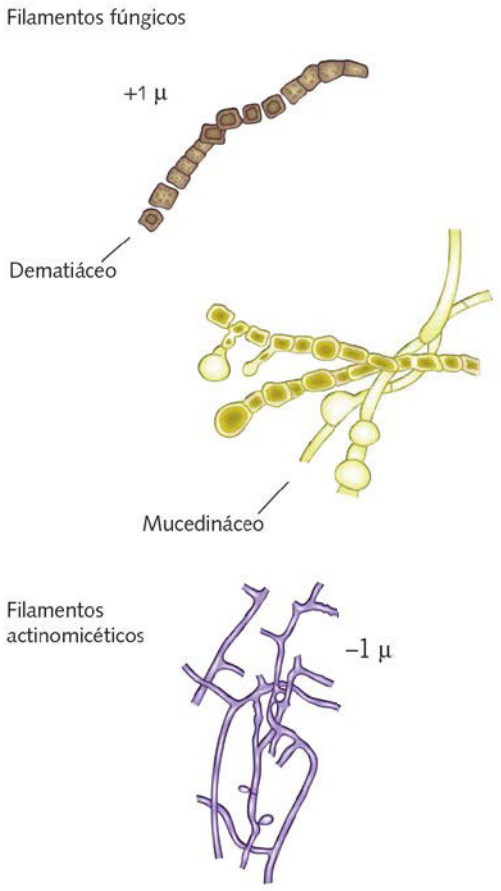


Figura 2-2. Talo o micelio de hongos y actinomicetos. (Modificada de Mariat F, Lechevalier H. *Actinomycètes aérobies pathogènes*. Bacteriologie médicale. I, 1977.)

eritrasma, queratólisis plantar, tricomicosis axilar y eccema epidérmico.

La clasificación y la nomenclatura han cambiado mucho en los últimos años; existen 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

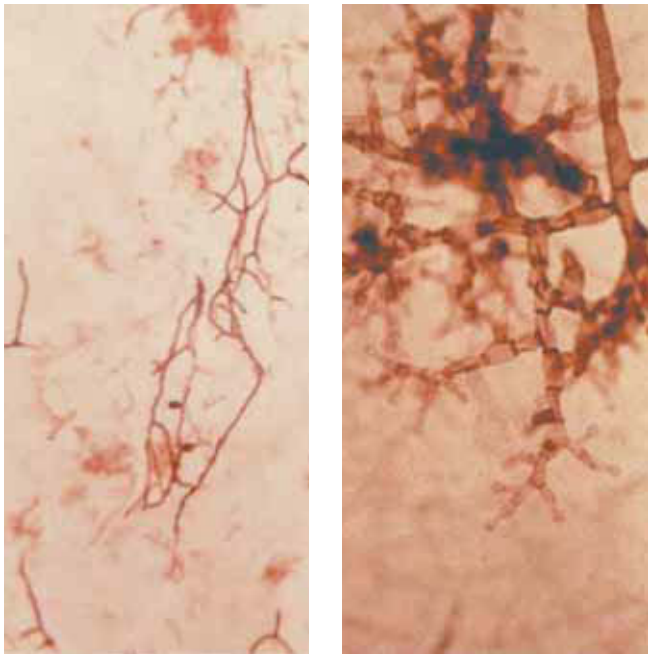


Figura 2-3. Filamentos actinomicéticos (<1 micrómetro) y fúngicos (>1 micrómetro).

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, aunque también hay 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.

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 píleo ("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 por lo general conspicua en forma de copa o de saco en la base de estípite (volva) o, a veces, como escamas o restos de membranas friables en dicha base y, con frecuencia, también en la superficie del píleo.

CUADRO 2-1. Familias de actinomicetos.

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

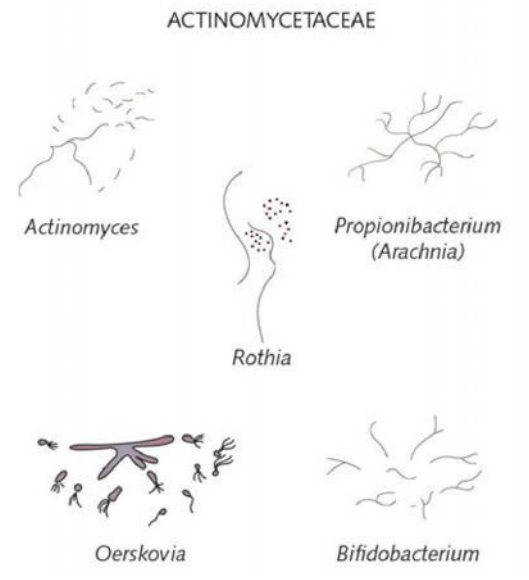


Figura 2-4. Esquemas de las estructuras microscópicas de las cinco familias de actinomicetos anaerobios. (Modificada de Rippon JW. *Medical Mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders 1988.)

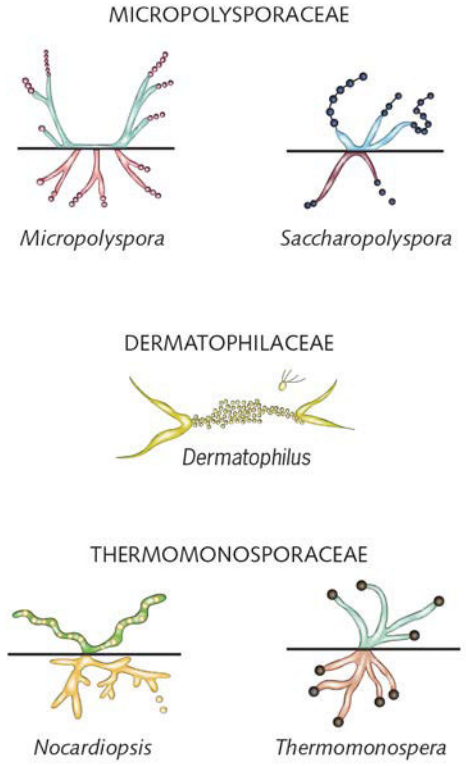


Figura 2-5. Esquema de la estructura microscópica de actinomicetos aerobios. (Micropolysporaceae, Dermatophilaceae y Thermomonosporaceae.) (Modificada de Mariat F, Lechevalier H. *Actinomycètes aérobies pathogènes*. Bacteriologie médicale I 1977.)

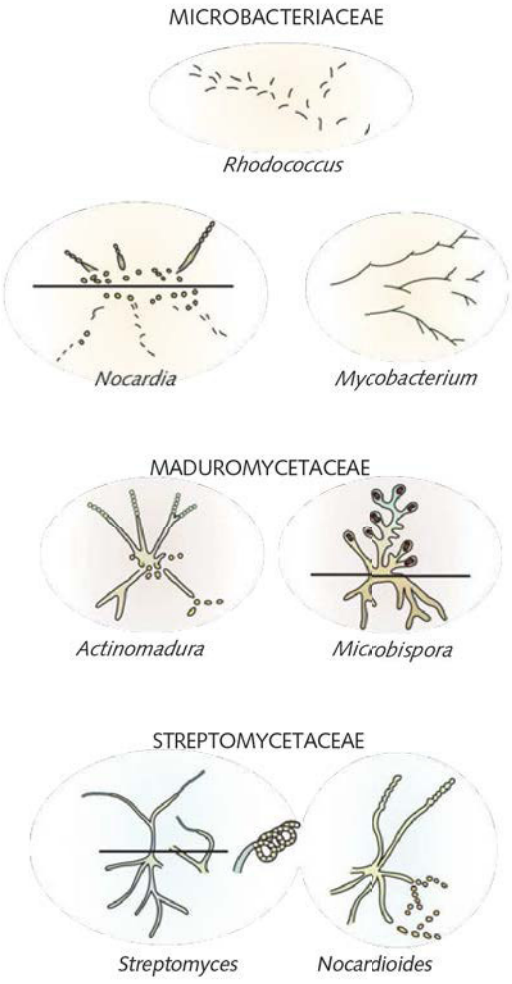


Figura 2-6. Esquemas de la estructura microscópica de actinomicetos aerobios (Microbacteriaceae, Maduromycetaceae y Streptomycetaceae). (Modificada de Mariat F, Lechevalier H. *Actinomycètes aérobies pathogènes*. Bacteriologie médicale. I 1977.)

De manera simple, los hongos se pueden agrupar en: hongos ornamentales, alimenticios, venenosos o tóxicos, alucinógenos, medicinales, contaminantes y patógenos (figura 2-7).

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 saprótrofos) y obtener el nutrimento de otros organismos vivos o huéspedes (parásitos). Sus paredes contienen básicamente polisacáridos (sobre todo α glucanos, mananos y quitina), además de manoproteínas. Cuando el parásito ocasiona una enfermedad declarada en cualquier individuo expuesto, se llama patógeno. Algunos hongos se relacionan a otro organismo para nutrirse mutuamente (simbiosis) como son los líquenes (la combinación de hongos y las algas), así como son las micorrizas (asociación de hongos y raíces de plantas), que sirven para incrementar la absorción de nutrimentos del suelo.

Los hongos tienen características ecológicas estratégicas que, aunadas a su ambiente físico, como son temperatura, actividad acuosa y aerofilia, les permiten satisfacer sus requerimientos nutricionales. Los hongos patógenos son especies zootrópicas 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, usan componentes orgánicos generados por vertebrados o compuestos orgánicos de invertebrados. De acuerdo al sustrato que utilizan, los hongos necrotróficos pueden dividirse en queratinofílicos (emplean queratina), lipofílicos (usan lípidos), osmofílicos (que viven en ambiente con poca actividad acuosa), así como urofílicos y coprofílicos (*Trichosporon* y *P. boydii*), y simbiontes endógenos (*Candida*).

Los hongos tienen gran importancia para conservar el equilibrio de la Naturaleza, puesto que desintegran o reciclan casi todos los restos orgánicos y permiten así completar el ciclo de la materia y de la energía; intervienen en la producción del humus del suelo, muy importante para su fertilidad; a esto se le denomina biodesintegración y es indispensable en la biosfera, pero también participan indeseablemente en el

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 0_2	Características microscópicas
Actinomycetaceae	Lisina, galactosa, ácido aspártico, no tiene ADP	+	–	+ o –	No hay	Anaerobios microaerófilos	Filamentos, elementos cocoides, 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 difteroide
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.

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*) de seguro son los hongos más apreciados por los pueblos micófagos 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 emplean 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 producen metabolitos de interés en medicina y en biotecnología que 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. El *Cordyceps*, un género de hongos, ha sido empleado para tratar trastornos respiratorios, hepáticos, renales y cardiovasculares, y ha sido investigado como inmunosupresor por el *Transplantation and Immunology Department* del Novartis Institute for Biomedical Research.

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

En humanos, la micopatología es variada. Al envenenamiento producido por la ingestión de un hongo macromiceto (setas tóxicas) se llama **micetismo**. El micetismo puede ser citotóxico, en cuyo caso ocasiona la muerte en 6 a 10 horas; neurotóxico, que se manifiesta en 20 minutos a 2 horas; autonómico, que en ocasiones produce alucina-



Figura 2-7. Diferentes especies de macromicetos. **A)** Especie de *Amanita*; **B)** *Cordyceps* y **C)** *Geoastrum*.

ciones y se manifiesta en 30 minutos a 4 horas, y gastrointestinal, que se presenta en 30 minutos a 3 horas.

Existen tres modalidades fundamentales de micetismo: 1) faloidiano; 2) muscarínico o nervioso, y 3) cerebral. Como ejemplo del micetismo faloidiano, en los derivados de *Amanita phalloides* (un hongo alucinógeno que suele consumirse de modo accidental o en ritos religiosos o culturales), *A. verna* y *A. virosa* (frecuentes en México), las toxinas implicadas son las falotoxinas (faloidina, falacidina y faloína) y las amanitinas y amanotoxinas, que pueden causar desde micetismo gastrointestinal hasta alteraciones cerebrales y la muerte; otras variedades de hongos tóxicos son: *Amanita muscaria* (parasimpaticomimético y psicoactivo), *Lepiota helveola* (parafaloidismo), *Psilocybe mexicana* (neurotóxico o alucinógeno) y *Helvella esculenta* (hemofílico).

El micetismo nervioso es causado por muscarina y/o muscardina, ambas producidas por especies de hongos de los géneros *Inocybe* y *Clitocybe*. Por lo general no es muy grave y la sintomatología depende de su acción colinérgica: vómitos, diarrea, cólicos intestinales, sudación abundante, lagrimeo, hipersecreción nasal, salivación, disnea, bradicardia, palpitaciones, temblores, movimientos convulsivos, paresias musculares, miosis, cianosis y amaurosis.

El micetismo cerebral es causado por hongos alucinógenos, el más conocido es *A. muscaria* (también mencionado como causante de micetismo muscarínico). Las sustancias responsables de este tipo de intoxicación son el muscimol, el ácido iboténico, la muscazona y la 4-hidroxipirrolidona.

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 empleados como alimento para humanos o animales; esas son sustancias muy activas que inutilizan los alimentos y pueden originar hepatomas en animales, y se cree que producen cáncer de hígado en 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, en especial asma y rinitis (*Penicillium*, *Aspergillus*).

El tratamiento del micetismo y de la micotoxicosis constituye una urgencia médica que requiere lavado gástrico. Aunque si han pasado más de cinco horas a partir de la ingesta, sólo será conveniente la aplicación de purgantes oleosos, en ocasiones deberá realizarse en forma concomitante la administración de carbón activado como absorbente intestinal, administración de líquidos, y muchas veces glucocorticoides, con la finalidad de favorecer la retención de líquidos y sales en el organismo, para contrarrestar la deshidratación y diluir las toxinas que han pasado al torrente sanguíneo.

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.

En 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 no siempre se notifican.

Los hongos **endógenos** se encuentran en mucosas o tegumentos de individuos sanos, y sólo en estados especia-

CUADRO 2-3. Órganos afectados en micosis superficiales.

Piel	Bucofaringe
Ojos	Oído externo
Senos	Vagina

les del huésped (inmunosupresión, diabetes, antibioticoterapia) se convierten en patógenos, por ejemplo, *Candida*. Los hongos **exógenos** viven fuera del humano o de los animales; algunos son parásitos obligatorios (dermatofitos) y otros son saprobios (*Aspergillus, Mucorales*) y de modo excepcional se convierten en patógenos. Éstos, junto con algunas levaduras, constituyen el grupo de los **oportunistas** o patógenos facultativos. La mayor parte de los hongos exógenos penetran por vía aérea o cutánea. Algunos son cosmopolitas y otros están delimitados a zonas endémicas (*Histoplasma, Coccidioides immitis*).

Existe 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. Además 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, Helmintosporum, 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 común, 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).

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)
Rinosporidiosis
Otras: aspergilosis

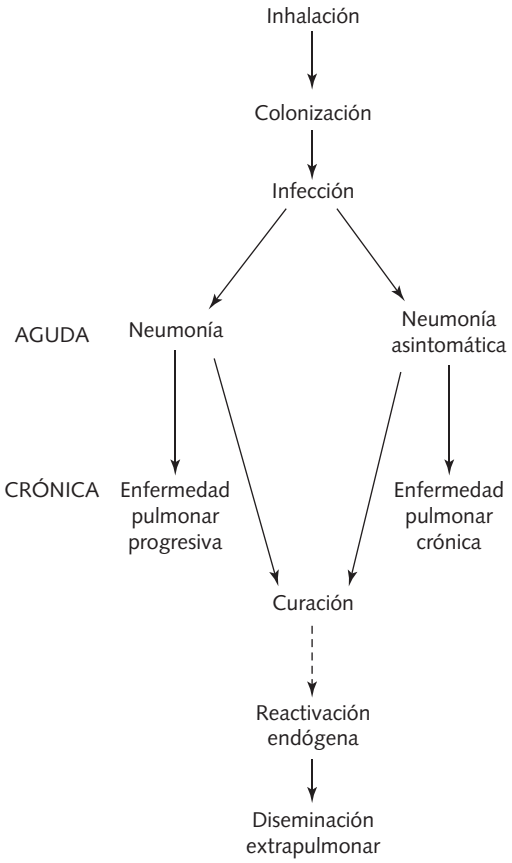


Figura 2-8. Esquema que muestra la fisiopatogenia de una micosis sistémica. (Modificada de *Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections*. Vol 4. 9th ed. London. Arnold 1998.)

CUADRO 2-5. Micosis sistémicas.

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

En las **micosis sistémicas**, las esporas del hongo penetran por inhalación (coccidioidomicosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis), después ocurre colonización y, en la mayoría de personas de áreas endémicas, se presenta una infección pulmonar asintomática; en un porcentaje pequeño se produce micosis pulmonar primaria (neumonía aguda) que se acompaña de síntomas generales (figura 2-8). 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 micosis las superficiales, extenderse hacia órganos profundos. Solamente 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 bastante 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*. 3ra 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 2010:347-54.

Castillo-Daudí V, Castillo-Daudí M. *Técnicas de diagnóstico en micología cutánea.* Piel 1988;3:444-449.

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. 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. 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.

Illana Esteban C. Cordyceps sinensis, *un hongo usado en la medicina tradicional china*. Rev Iberoam Micol 2007;24:259-262.

Kendrick B. *Kingdom, classification and biodiversity.* En: The fifth Kingdom. http://www.mycolog.com/CHAP1. htm. 2007

López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, 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. México. UNAM 2008:1-2.

Mariat F, Lechevalier H. *Actinomycetes aérobies pathogènes.* Bacteriologie Medicale 1977;I:566A-566ZA.

Mariat F. *El hombre y los hongos.* Gac Med Mex 1977;112-9:433-438.

Midgley G, Clayton IM, Hay RJ. *Diagnosis in color Medical Mycology.* Chicago. Mosby 1997.

Pérez-Silva E. *Micetismo faloidiano, muscarínico, inconstante y gastrointestinal.* En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández Hernández F. Actualidades en Micología Médica 4ta Ed. México. UNAM 2008:313-317.

Pérez-Silva E, Herrera-Suárez T. *Iconografía de Macromicetos de México. Amanita.* Instituto de Biología, UNAM. México 1991:23-27.

Serrano JA, Sandoval AH. *Identificación y diagnóstico de actinomicetales patógenos.* 1a. ed. Mérida. Universidad de los Andes 2005.

CAPÍTULO 3

Hongos

Características fundamentales

Las características fundamentales de los hongos (cuadro 3-1) son:

- Todos son heterótrofos (quimioorganótrofos) por lo que tienen que alimentarse de materia orgánica preformada que usan como fuente de energía y de carbono.
- Son eucariontes, es decir, presentan un núcleo diferenciado con membrana bien organizada.
- Tienen una **membrana celular** conformada por ergosterol; así como una **pared celular** formada por polisacáridos, polipéptidos y quitina (que le confiere propiedades antigénicas); esta pared es rígida, por lo que no pueden fagocitar partículas alimenticias sino que absorben nutrimentos 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 3-1A) que, a su vez, está constituido por múltiples filamentos o hifas (**hifomicetos o mohos**) conformados por una sucesión de células intercomunicadas o, menos a menudo, por estructuras unicelulares o levaduras (**blastomicetos**); estas últimas se reproducen por gemación (*Saccharomyces cerevisiae*) y casi nunca por fisión binaria (*Schizosaccharomyces pombe*); también son una excepción los Chytridiomycetes (citridiomicetos), formados por células redondas grandes con rizoides, y los mohos mucilaginosos, que carecen de pared celular y pueden alimentarse por fagocitosis, estos microorganismos se adaptan a medios acuáticos (figura 3-1A y B).

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 que 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 picnocitosis; enzimas líticas que abren pequeños poros en la pared y depositan un material amorfo que da lugar a la nueva pared; b) microvesículas que contienen quitina sintetasa, la cual 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.

CUADRO 3-1. Características fundamentales de los hongos.

Heterótrofos	Absorben nutrimentos
Eucariontes	Presentan talo o micelio
Pared de quitina	

Talo

Está constituido por dos partes: 1) **talo vegetativo** (**sumergido**) que asegura el desarrollo, la nutrición, la fijación y la edificación de la parte reproductora, y 2) **talo reproductor** (**aéreo**), donde se forman los órganos de reproducción. Puede estar representado por hifas, levaduras o seudohifas (blastosporas que no se separan) (figura 3-2; 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 filamentoso, 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 (figura 6-25); 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**. 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 les conoce como hongos **bifásicos** aquellos con una fase filamentosa y otra no 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); estas últimas en algunos hongos se consideran formas de reproducción, como las artroclamidosporas en *Coccidioides*

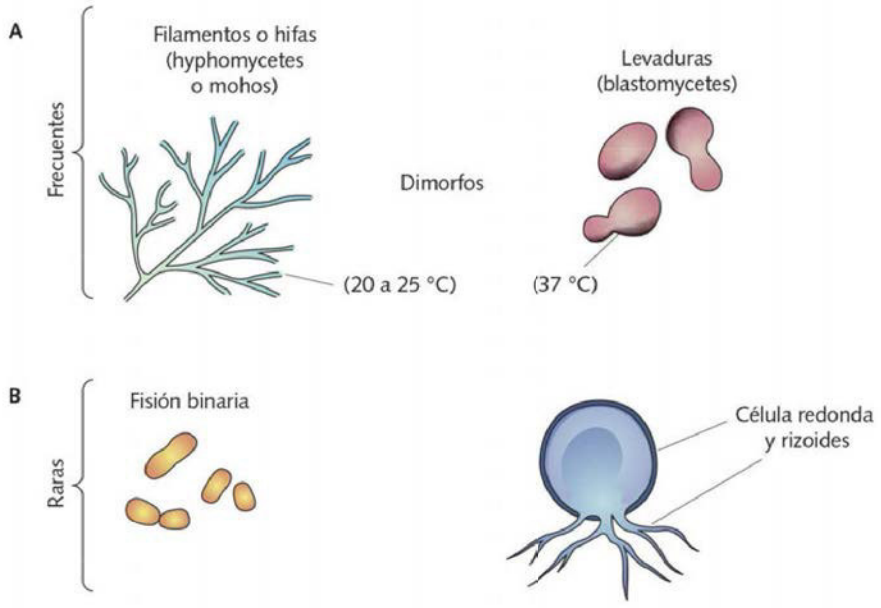


Figura 3-1. **A)** Estructura de un talo o micelio de mohos y levaduras. **B)** En la parte inferior se aprecian dos formas poco frecuentes. (Modificada de Deacon JW. *Introducción a la micología médica*. Noriega-Limusa, 1988.)

spp.; formación de estructuras especializadas como los rizoides y los *appressorium*, los cuales tienen la función de fijar al hongo a un sustrato (figura 22-6), órganos nodulares formados por hifas torcidas en forma de nudo y, por último, también existe la acumulación de muchas hifas (esclerocio o esclerote), cuyo objetivo es almacenar sustancias de reserva cuando el hongo se desarrolla en condiciones ambientales adversas (figura 3-7). Otras modificaciones en las hifas son las llamadas "ornamentaciones", tales como son: hifas en espiral o tirabuzón (figura 3-6); 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).

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

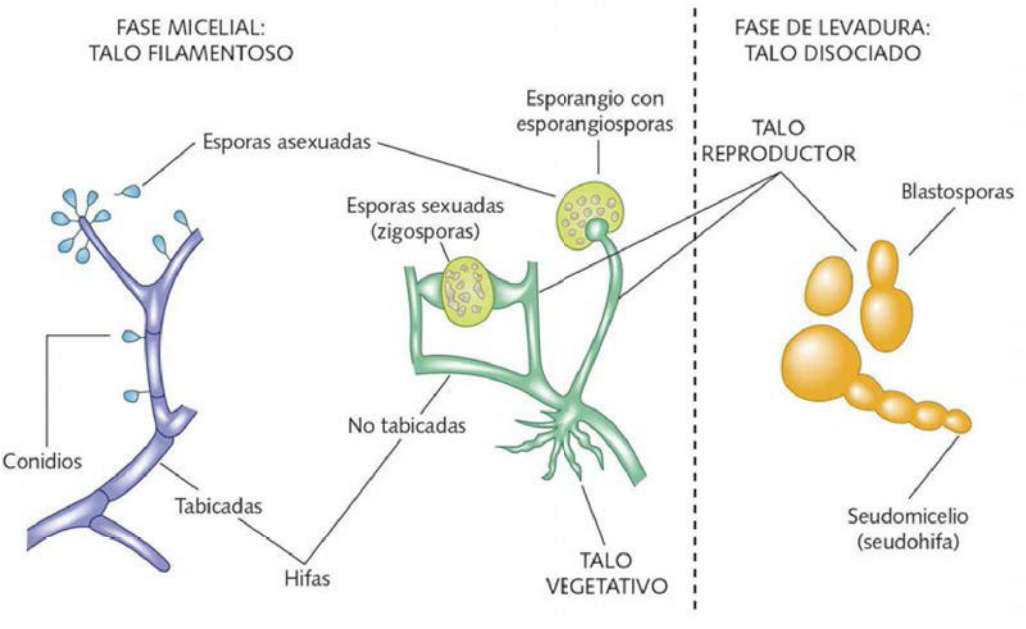
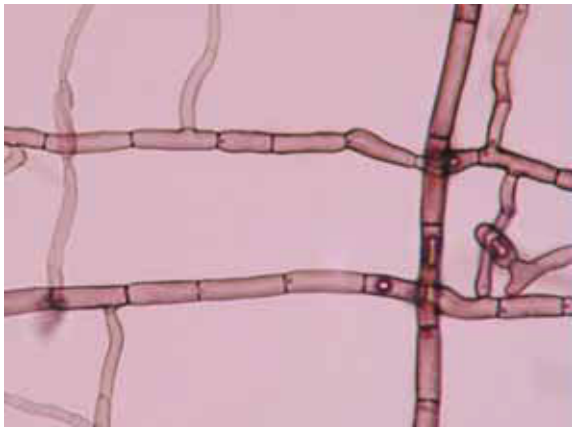


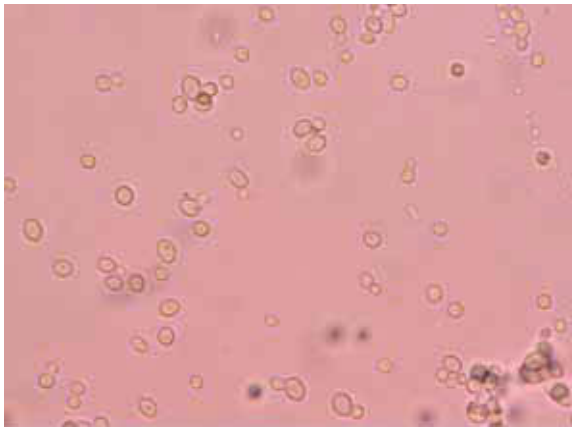
Figura 3-2. Fase micelial y de levadura con talo reproductor y vegetativo.



A



B



C

Figura 3-3. **A)** Aspecto macroscópico de un hongo filamentoso (moho) y de una levadura; **B)** hongo filamentoso pigmentado visto al microscopio, **C)** levadura vista al microscopio.



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

fértiles y asexuados, como los picnidios (figuras 3-9 y 3-10), o los sexuados llamados ascocarpos como los siguientes:

Apotecio (estroma sexuado con aspecto de copa), **peritecio** (ascocarpo con forma de pera y que presenta un poro en uno de sus extremos llamado ostiolo) (figuras 3-11, 3-12 y 3-14); **cleistotecio** (figura 3-13) (estroma cerrado que contiene las ascas y sólo se rompe al madurar para poder liberar las ascosporas) (figura 3-14) y el **gimnotecio** (que constituye una variedad con una pared laxa). 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 protoplas-

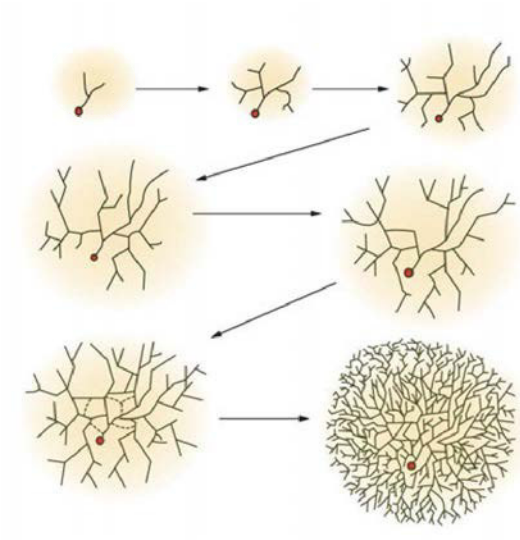


Figura 3-5. Esquema de la formación de la colonia. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

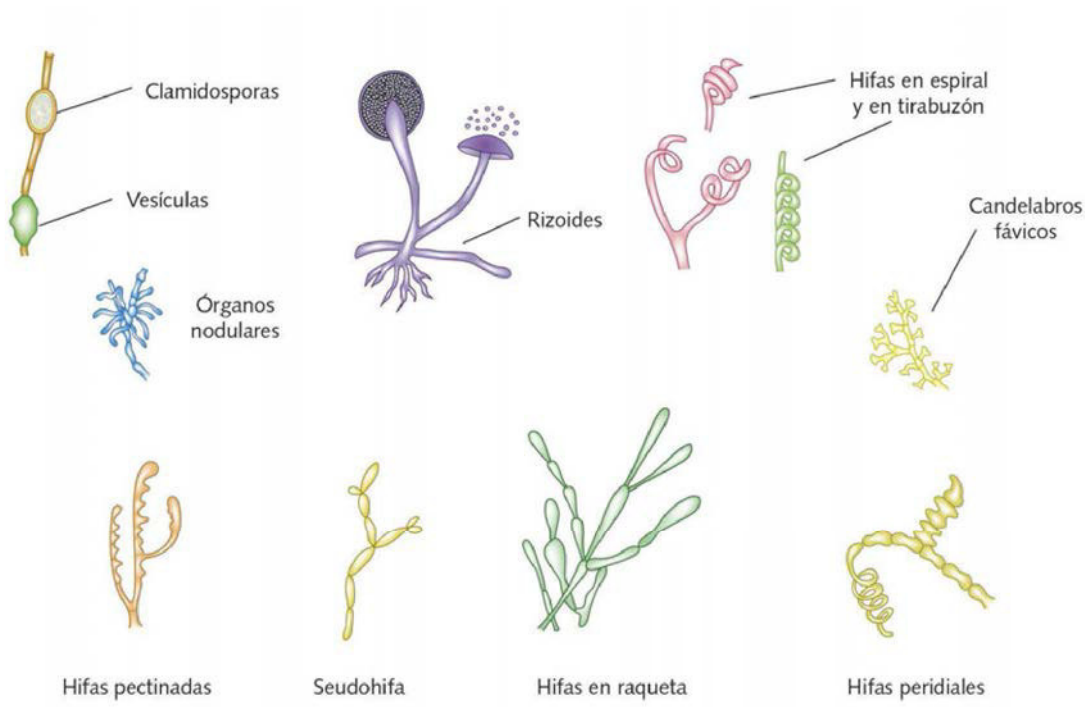


Figura 3-6. Modificaciones microscópicas del talo. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

ma. El diámetro varía de 1 a 30 micrómetros; termina en punta, misma que constituye la zona de extensión y representa la región de crecimiento.

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 a 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

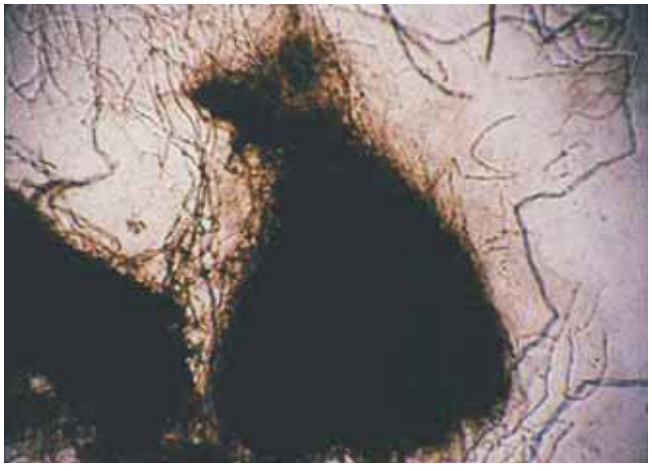


Figura 3-7. *Madurella mycetomatis*, presencia de esclerocios (10×).



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

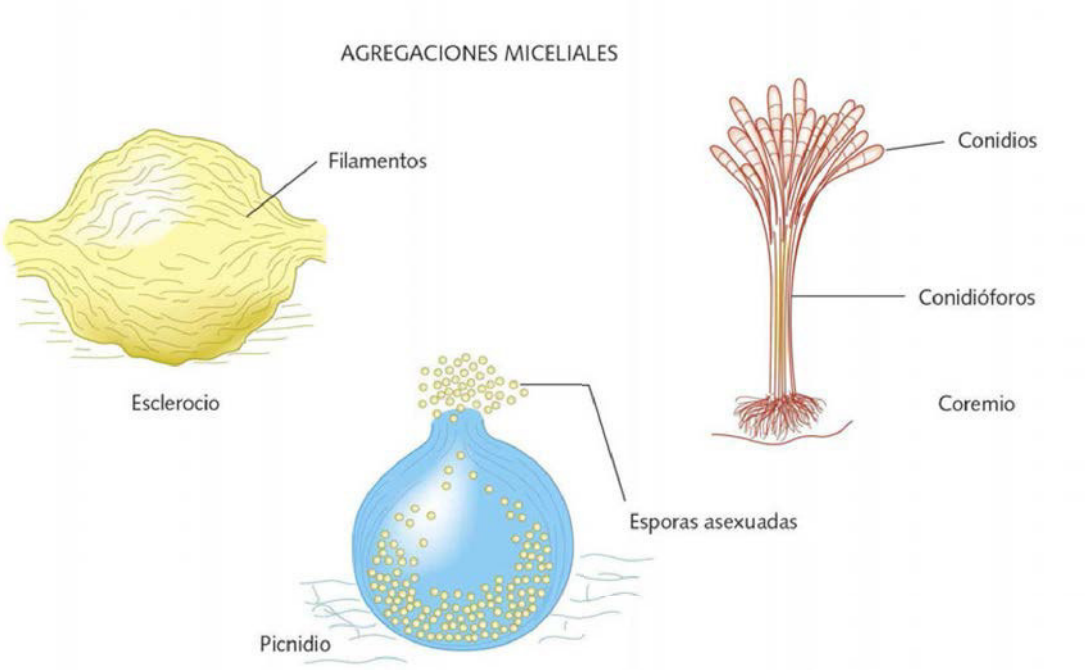


Figura 3-9. Esquema de la estructura microscópica del esclerocio o esclerote, el coremio y el picnidio. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París: Institut Pasteur, 1980).

de Basidiomicota, 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 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).

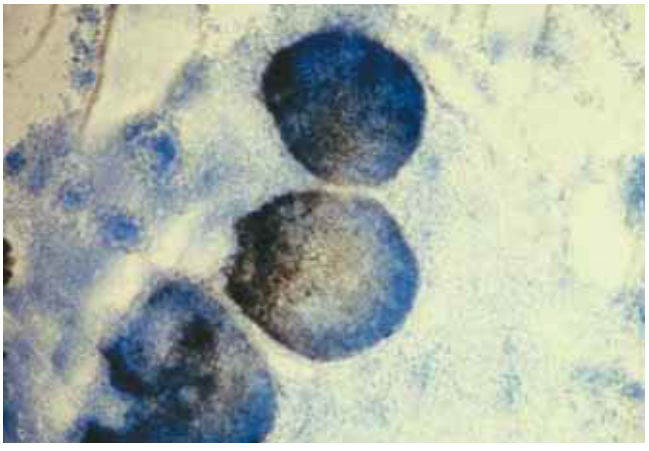


Figura 3-10. *Phoma* sp., presencia de picnidios.

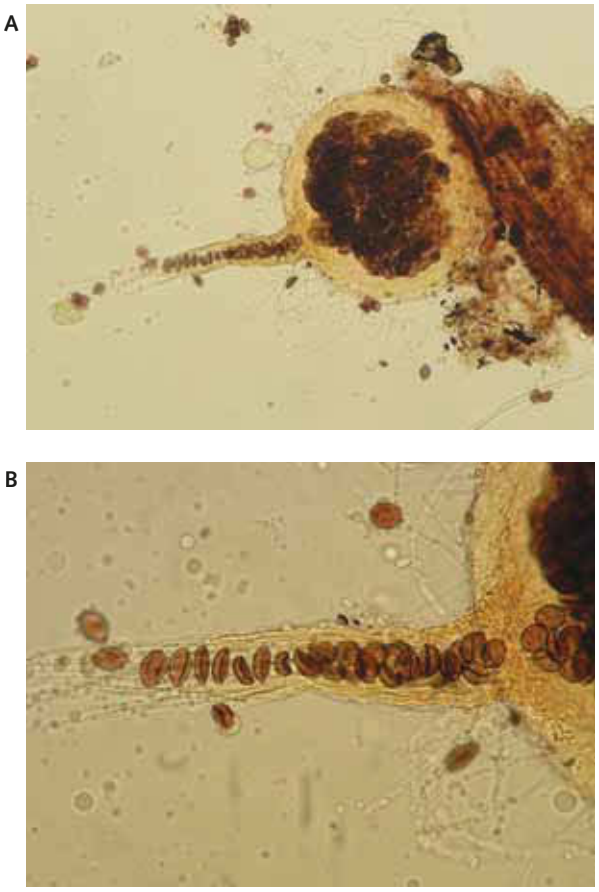


Figura 3-11. **A)** Formación de peritecios (10×). **B)** Salida de ascosporas por el ostiolo (40×).



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

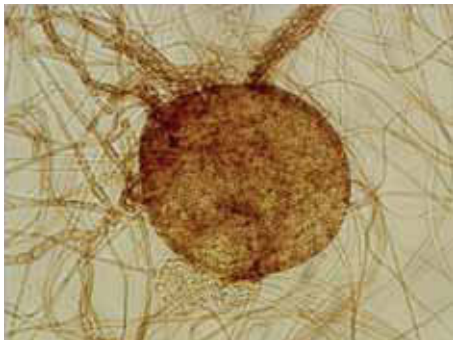


Figura 3-13. *A. nidulans*, presencia de cleistotecios (25×).

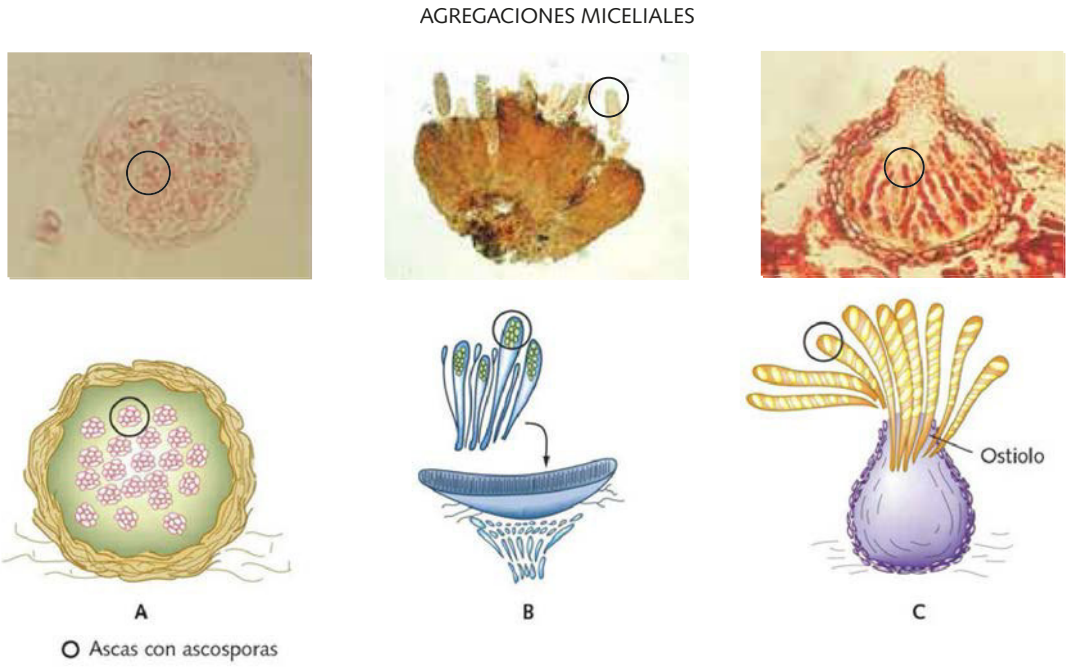


Figura 3-14. Esquema de la estructura microscópica de los cuerpos fructíferos sexuados: **A)** cleistotecio, **B)** apotecio, **C)** peritecio. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale*. París: Institut Pasteur, 1980).

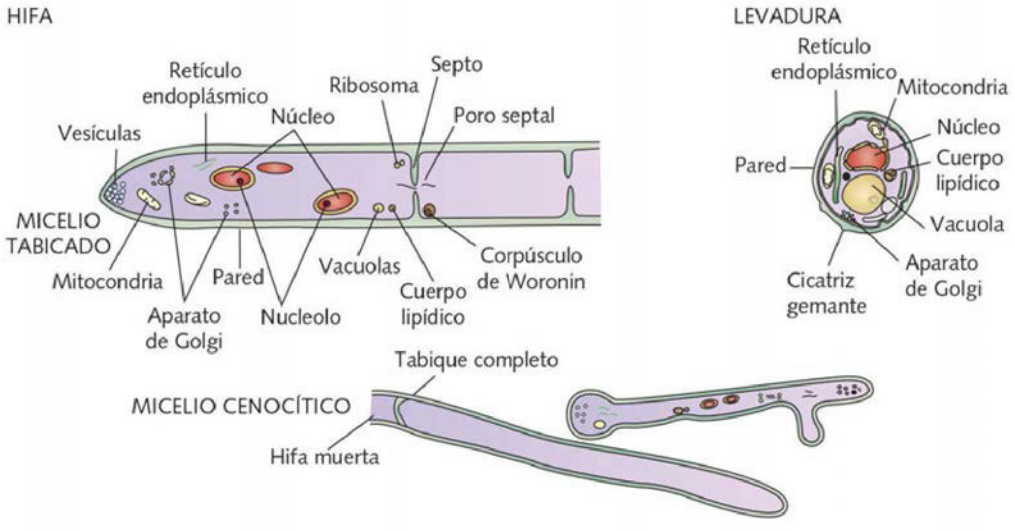


Figura 3-15. Esquema ultraestructural de los hongos. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

En los hongos **mucedináceos**, las hifas son incoloras o hialinas, y en los hongos negros **dematiáceos** o **feoides**, son de color oscuro por la presencia de pigmentos de tipo melanina (figura 3-16; figuras 2-1 y 2-2). 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 esterol esencial); componentes fibrilares, como la quitina y, casi nunca, celulosa.

En el ápice de las hifas existen 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, 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.

A fin de obtener la esporulación sexuada o asexuada 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 emplear 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 fi lamentosos. Algunos elementos, como el cobre, manganeso, hierro y cinc se han identifi cado como estimulantes de crecimiento; sin embargo, éstos mismos pueden inhibirlo si se encuentran en exceso en los medios de cultivo.

La forma de levadura de los hongos fi lamentosos se obtiene en medios con sangre o huevo. De acuerdo con los rangos de temperatura a la que se desarrollan las diferentes especies de hongos, pueden dividirse en termófi los, que resisten hasta 55 °C; mesófi los, que crecen dentro de un margen térmico que va de 0 a 50 °C, y psicrófi los, que crecen mejor de 0 a 20 °C. Los anemófi los son hongos ambientales.

La temperatura ambiente de 20 a 30 °C permite el desa-rrollo de casi todos los hongos, en especial los parásitos superfi ciales; para los parásitos de mucosas y órganos pro-fundos conviene más que sea de 30 a 37 °C.

La mayor parte necesita oxígeno y humedad relativa para vivir. Algunos modifi can su metabolismo al cambiar la temperatura, por ejemplo, *Fusarium sporotrichoides* y espe-cies de *Cladosporium*, *Alternaria*, *Mucor* y *Penicillium* a bajas temperaturas producen tricotecenos, causantes de aleu-cia tóxica alimentaria.

Reproducción

Para conservar su capacidad de adaptación, los hongos deben reproducirse con facilidad. Las hifas se desarrollan a partir de una espora 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).

La reproducción se lleva a cabo por medio de esporas y Los



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

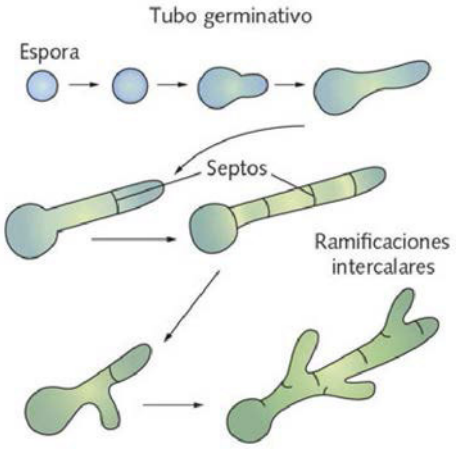


Figura 3-17. Esquema del crecimiento apical. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

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 velloso de micelio estéril (*Mycellia sterillia*) (figura 3-2).

Reproducción sexuada

Consta de una serie de fenómenos como:

1) Producción de órganos sexuados y gametos.
2) Fusión de protoplasma de éstos (plasmogamia).
3) Fusión nuclear (cariogamia).
4) Meiosis en hongos haploides.
5) Aparición de factores genéticos.
6) Desarrollo de cuerpos fructíferos y esporas sexuadas.

Cuando es imposible identificar con precisión los gametos masculino y femenino, se conocen como 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, tiene la función de atraer a los gametos masculinos por quimiotaxis; el anteridiol, también femenino, inicia el desarrollo de anteridios y estimula a las ramas masculinas para generar oogoniol (feromona cuya estructura química base es similar al colesterol), el cual induce la producción de oogonios (figura 3-19).

La plasmogamia, en ocasiones 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 espora y se llama homotálico; si los gametos son iguales, la reproducción es isogámica, el elemento de la fusión se denomina cigoto, y la espora, cigospora (figura 3-18); ésta es la reproducción sexuada en **zigomicotina** (**Mucoromycotina**) (figura 22-1).

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 espora, oospora (figura 3-19). Es la reproducción sexuada en **mastigomicotina** (oomicetos).

La reproducción sexuada en **zigomicotina** (**Mucoromycotina**) se da por la unión de dos hifas especializadas (cigóforos) que en sus extremos producen estructuras de fusión llamadas septos gametangiales que separan el área que contiene el núcleo del resto de la hifa; más tarde ocurren plasmogamia y cariogamia entre ambas hifas, lo que da por resultado un procigosporangio, que conforme madura pasa por fases de cigosporangio y cigospora. Finalmente, a

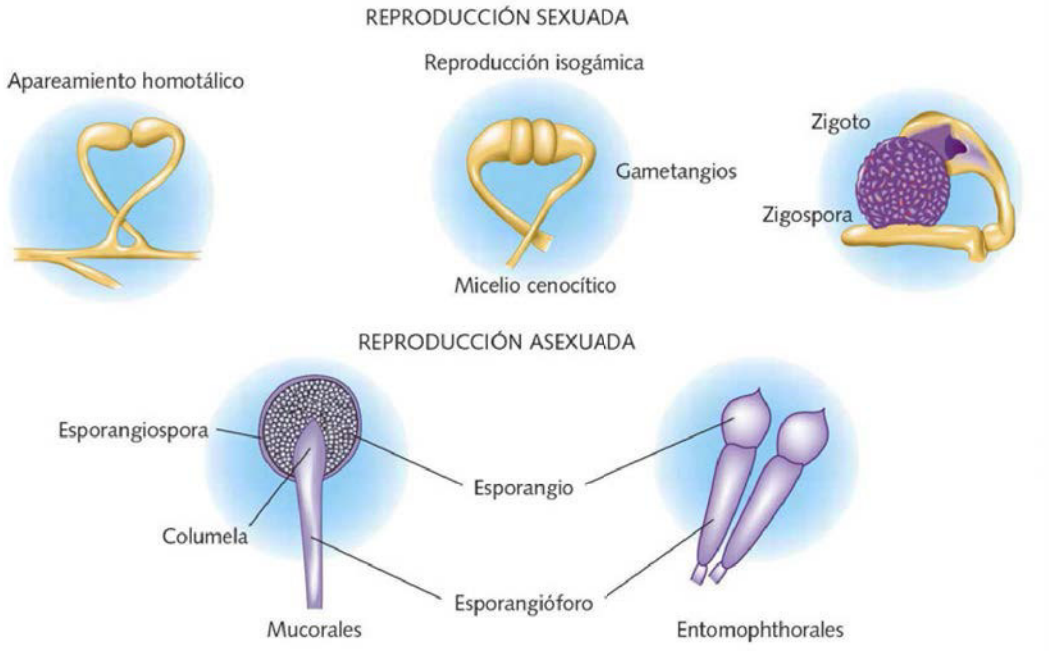


Figura 3-18. Esquema de la reproducción sexuada y asexuada en zigomicotina (mucoromycotina). (Modificada de Deacon JW. *Introducción a la micología médica*. México: Noriega Limusa, 1988.)

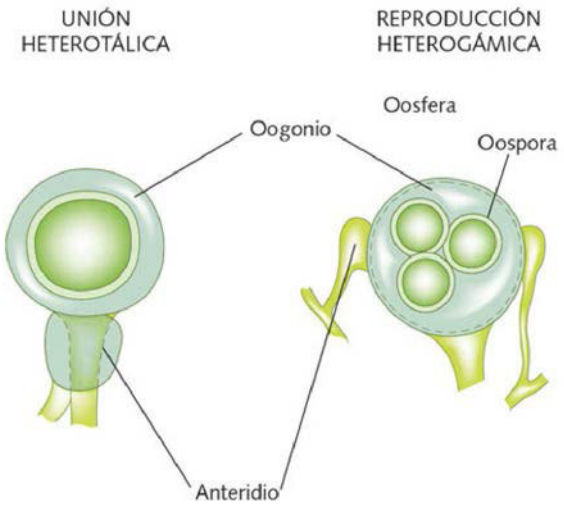


Figura 3-19. Esquema de la reproducción sexuada en mastigomicotina (oomicetos). (Modificada de Deacon JW. *Introducción a la micología médica*. México: Noriega Limusa, 1988.)

partir de ésta, germina una hifa que dará origen a un nuevo esporangio (figura 3-18; figura 22-1).

En **ascomicotina**, la reproducción sexuada ocurre por fusión entre hifas vegetativas, o una espora masculina (espermacio) y una hifa receptora femenina (tricogino) dependiente del ascogonio u órgano sexual femenino. La hifa ascógena contiene dos núcleos (dicarión), 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 3-14 y 3-20).

En **basidiomicotina**, la reproducción se lleva a cabo 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 (dicarión). Después de la división meiótica de los núcleos apareados se forma un cuerpo fructífero (una seta), donde se desarrollan

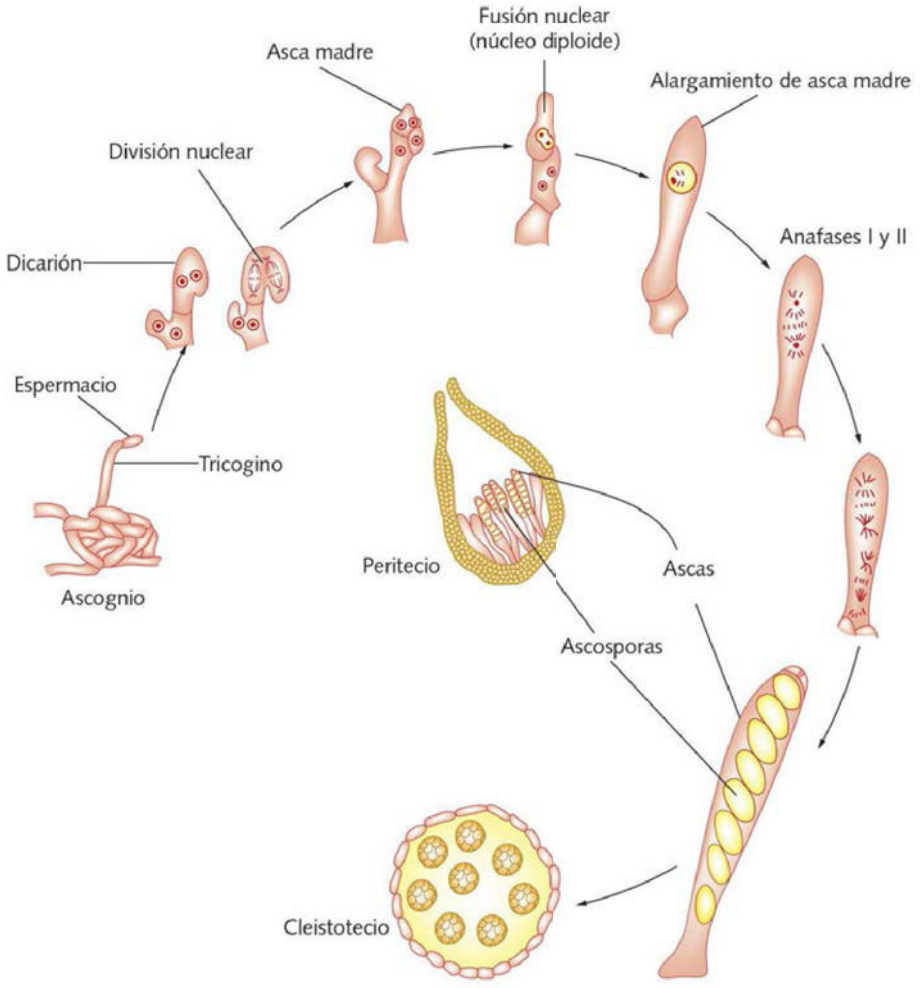


Figura 3-20. Esquema de la reproducción sexuada en ascomicotina. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

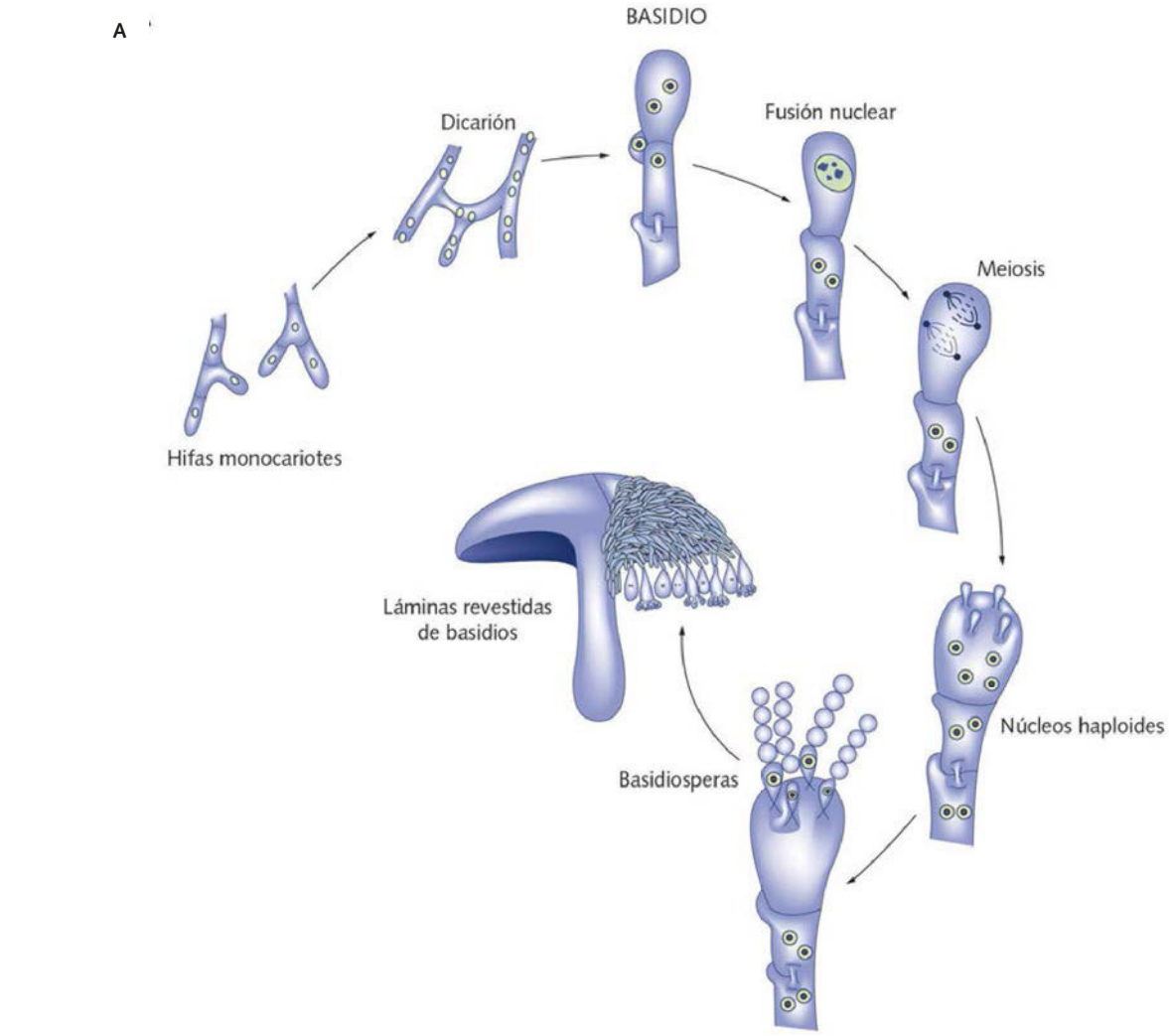


Figura 3-21. **A)** Esquema de la reproducción sexuada en Basidiomicotina, **B)** fíbula o clamp en hifas vegetativas, **C)** láminas del Basidiomiceto *Cortinarius violaceus*. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

los basidios; en estas últimas estructuras, 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 parasexualidad es un sistema genético alterno 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 más 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 los 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 observan en hongos patógenos para humanos, y en esporas inmóviles o esporangiosporas (aplanosporas), contenidas en una vesícula o esporangio (figuras 22-7 y 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 collarete (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 asexuada 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 conidios se conocen como 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 micelianas, como los coremios (figuras 3-8 y 3-9); esporodoquios (en cuyo caso, los conidios se unen al micelio a través de un estroma basilar), como en *Fusarium* (figuras 3-25 y 3-26), o los acérvulos (cuerpos fructíferos asexuales conformados por hifas aplanadas en las que los conidios se unen de manera directa sin necesidad de un estroma basilar), por ejemplo, *Cylindrosporium* (figura 3-26).

Hay dos patrones básicos de conidiogénesis (figura 3-23): **tálica** y **blástica**. En esta última, se presenta 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).

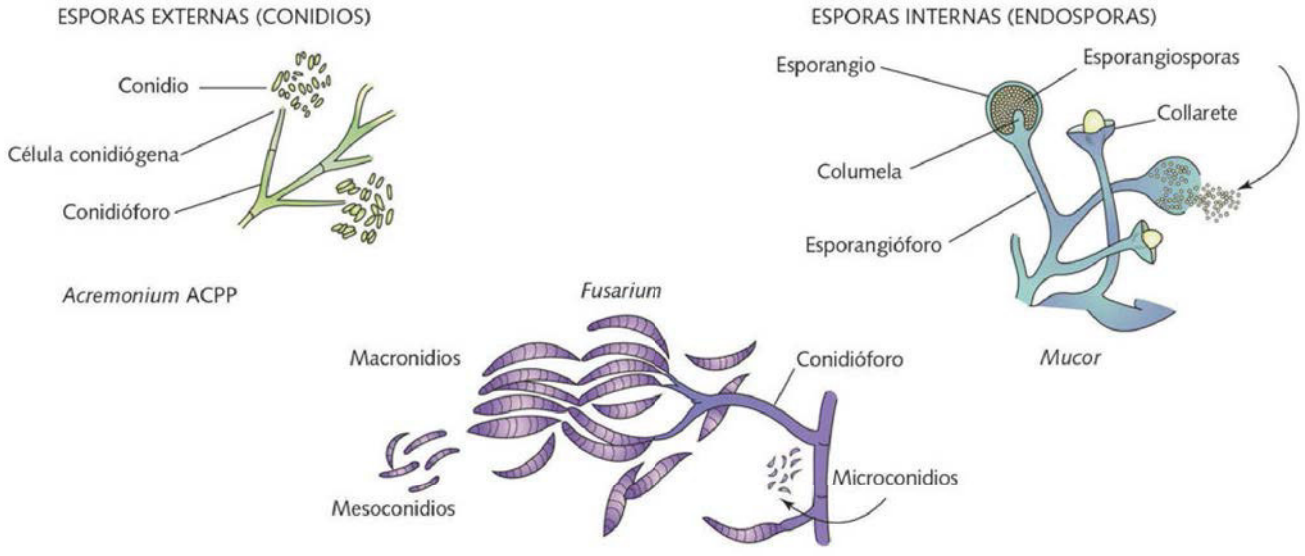


Figura 3-22. Esquema de las esporas externas e internas y sus células productoras. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale*. Paris. Institut Pasteur, 1980.)

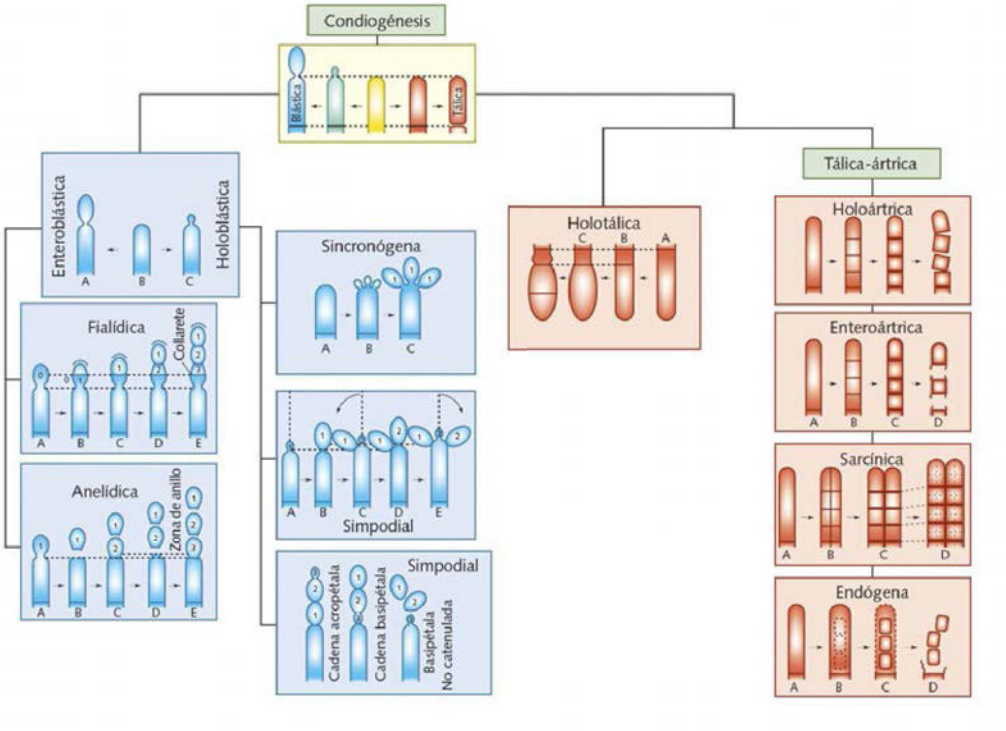


Figura 3-23. **A)** Criterios de conidiogénesis y representación esquemática de mecanismos de formación de conidios. (Modificada de De Hoog GC, Guarro J. *Atlas of Clinical Fungi.* The Netherlands. Spain; Centralbureau voor schimmelcultures/Universitat Rovira I Virgili, 1995.)

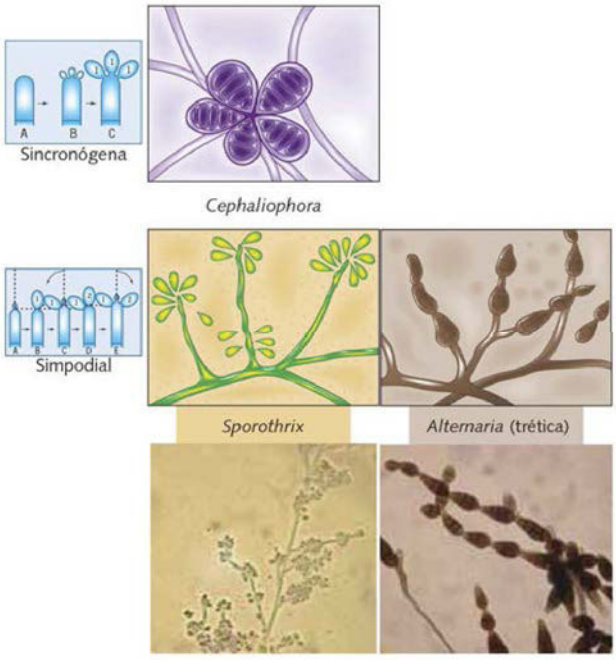


Figura 3-23. **B)** Ejemplos de conidiogénesis holoblástica.

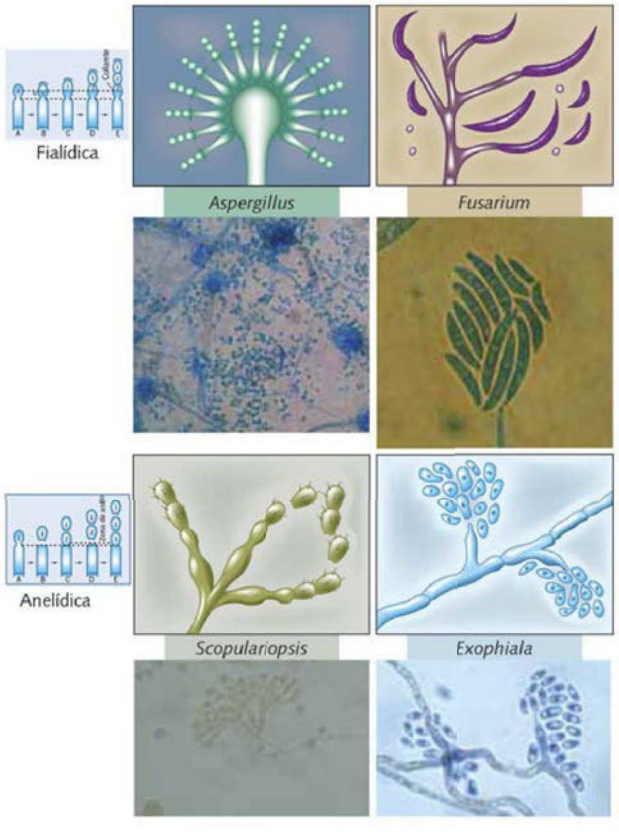


Figura 3-23. **C)** Ejemplos de conidiogénesis enteroblástica.

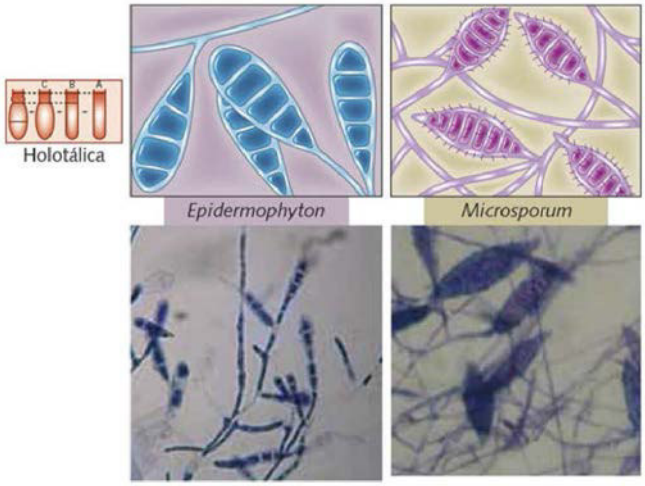


Figura 3-23. **D)** Ejemplos de conidiogénesis holotálica.

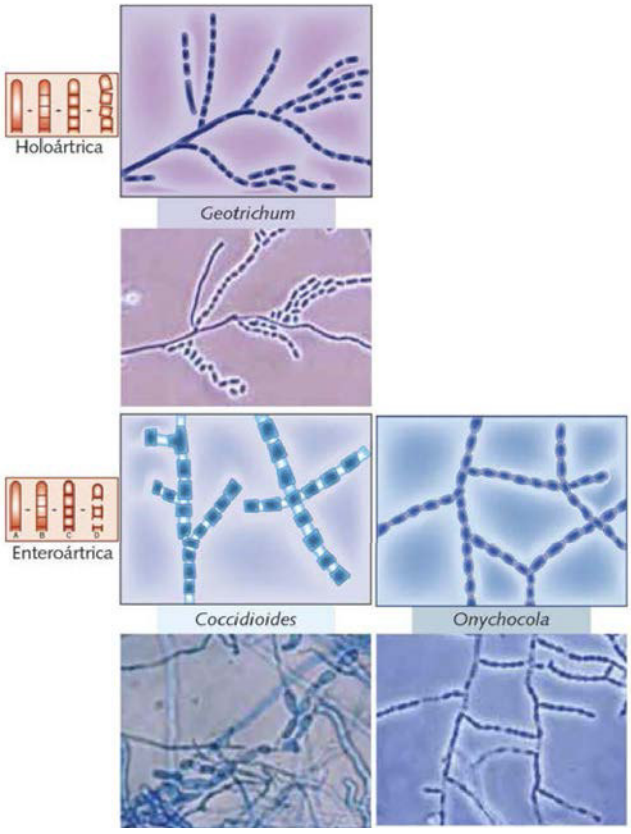


Figura 3-23. **E)** Ejemplos de conidiogénesis holoártrica y tálica ártrica.

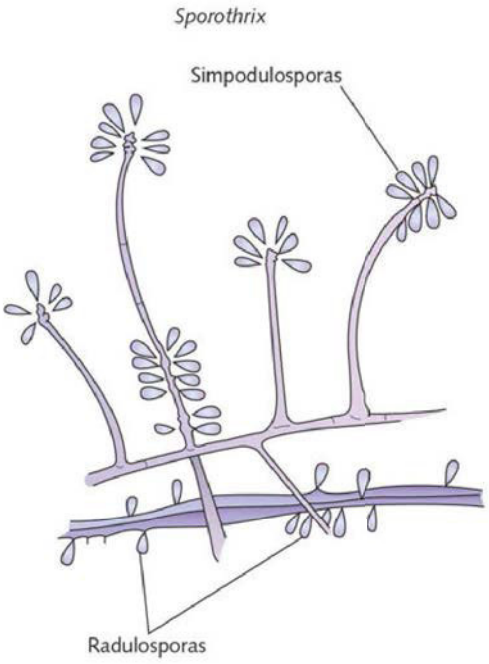


Figura 3-24. Reproducción asexuada por simpodulosporas (*Sporothrix*). (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale*. París. Institut Pasteur, 1980.)

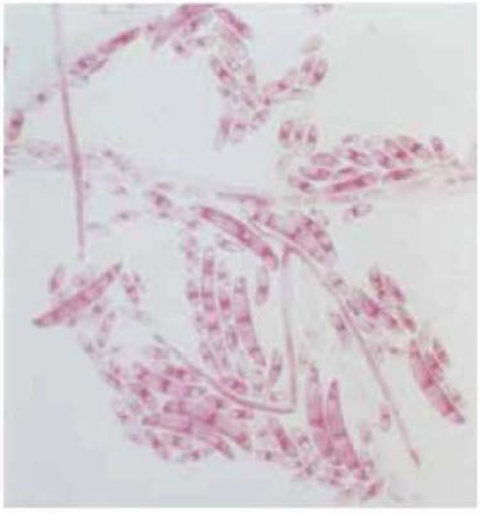


Figura 3-25. *Fusarium* sp., presencia de conidios semilunares.

Conidiogénesis blástica. Está dada por gemación, como en las levaduras y existen 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 por una abertura en la pared de la célula madre, se rodea de una nueva pared y deja una cicatriz (figura 3-23A). 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 *Cephaliophora* 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

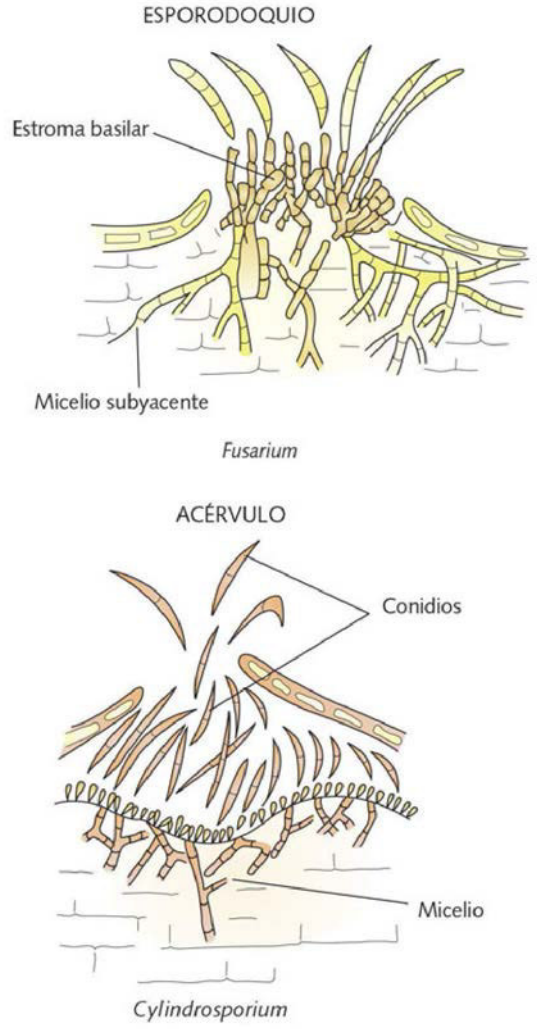


Figura 3-26. Esquema del esporodoquio y el acérvulo. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)



Figura 3-27. *Curvularia*, disposición simpodial.

veces, por ejemplo, *Dreschlera* (figuras 3-23B, 31-17 y 32-6). Se conocen hongos pigmentados que producen los conidios a través de un poro holoblástico (poroconidios) de forma simpodial, como *Bipolaris* (figura 3-27). 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. Existen dos formas: fialídica y anelídica.

En la gemación enteroblástica fialídica, en el sitio de salida del conidio queda como remanente un collarete a través del cual se producen otros que pueden quedar unidos (catenulados) o en un moco (no catenulados), como en *Aspergillus* (figuras 23-5 y 23-7 a 23-9) 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 3-23C; figuras 31-6, 31-12).

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 a fusión de tabiques en la base conidial, por ejemplo, *Microsporum* (figura 3-23D; figura 6-35). En algunos hongos 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 3-23E y 3-29; figura 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* (figura 3-23E; 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 3-16; figura 32-1). 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 sincronógeno, si varios conidios se desarrollan al mismo tiempo a partir de la célula conidiógena.

Modalidades más frecuentes de reproducción asexuada

Se pueden señalar las siguientes: blastosporas, simpodulosporas, fialosporas, anelosporas, porosporas, artrosporas y aleuriosporas (figuras 3-28 y 3-30 a 3-37).

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; figura 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 dentículo 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; figura 13-11). 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 collarete. 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 de manera directa 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).

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 observan, 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).

Aleuriosporas. Se forman por simple ensanchamiento de la extremidad de la célula conidiógena, que da lugar a un





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

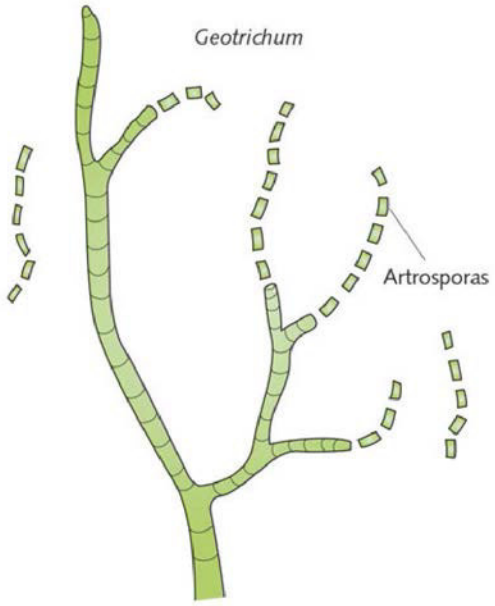


Figura 3-29. Reproducción asexuada por artrosporas (*Geotrichum* sp.). (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

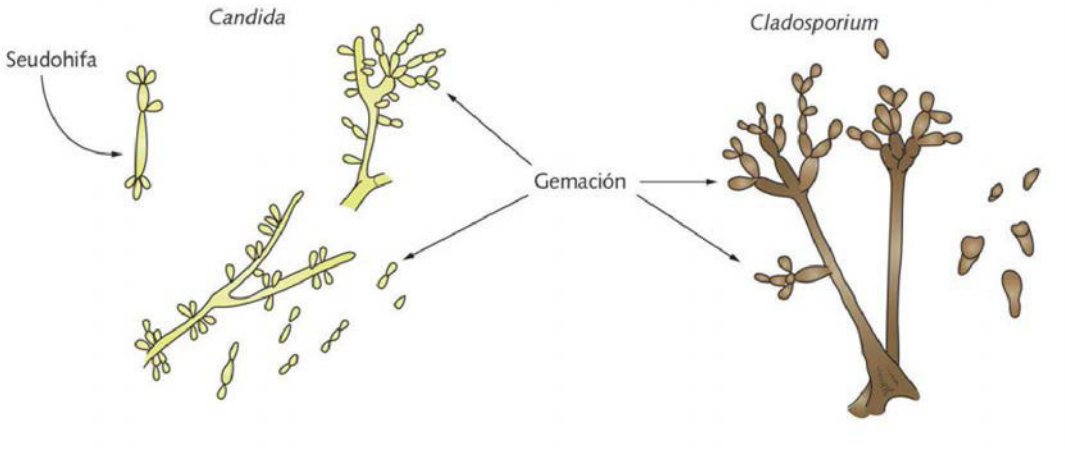


Figura 3-30. Reproducción asexuada por blastosporas. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

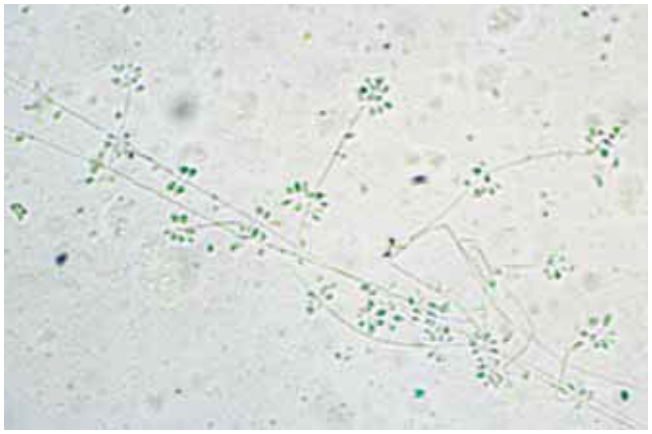


Figura 3-31. *S. schenckii*, simpodulosporas.

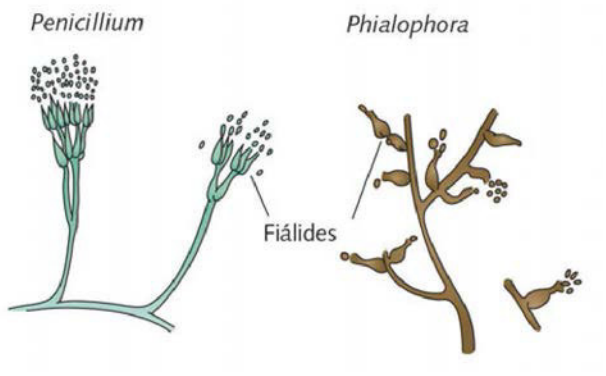


Figura 3-32. Reproducción asexuada por fialosporas. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

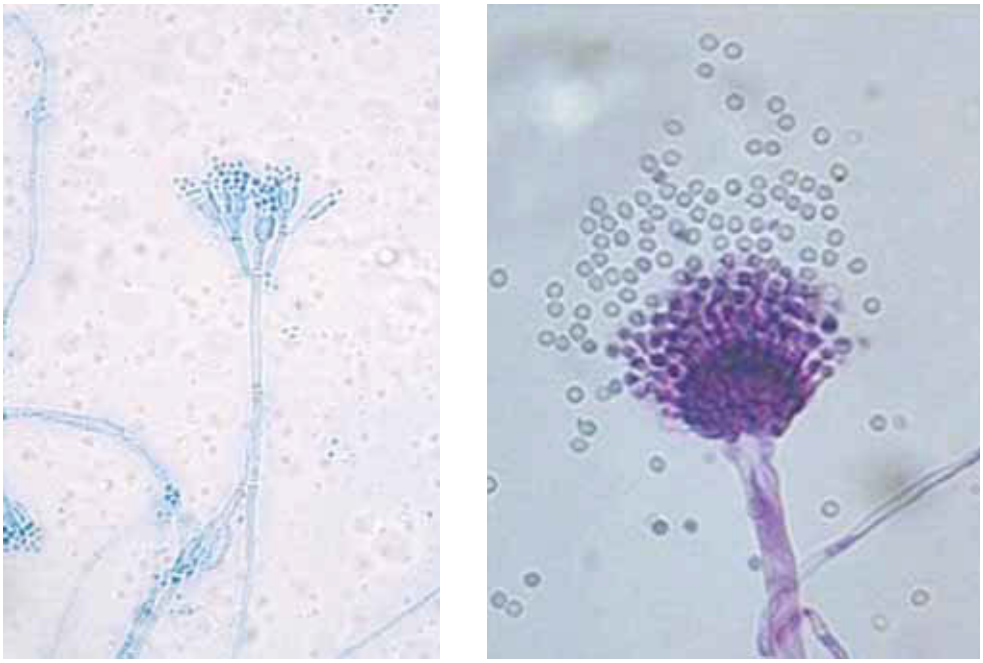


Figura 3-33. Fiálides de *Penicillium* sp. y *Aspergillus* sp.



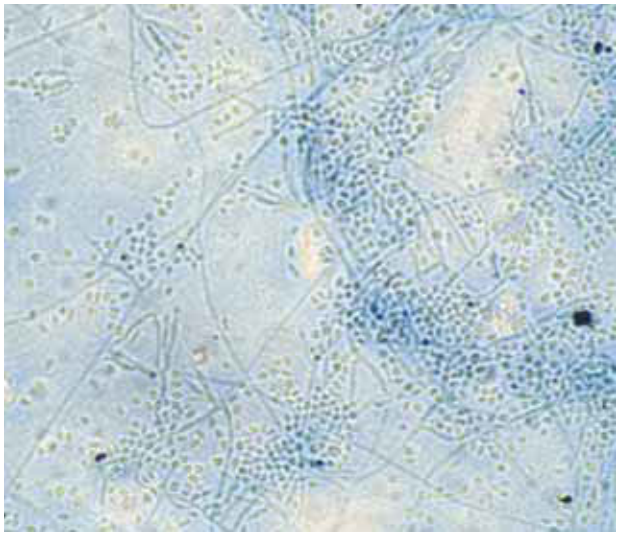


Figura 3-34. *Verticillium* sp., aspecto de la colonia y reproducción por fiálides.

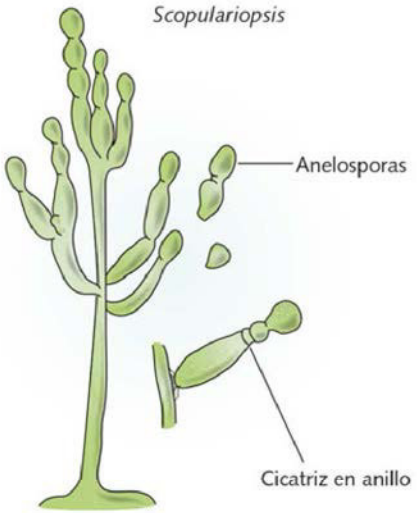


Figura 3-35. Reproducción asexuada por anelosporas (*Scopulariopsis*). (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale*. París. Institut Pasteur, 1980.)

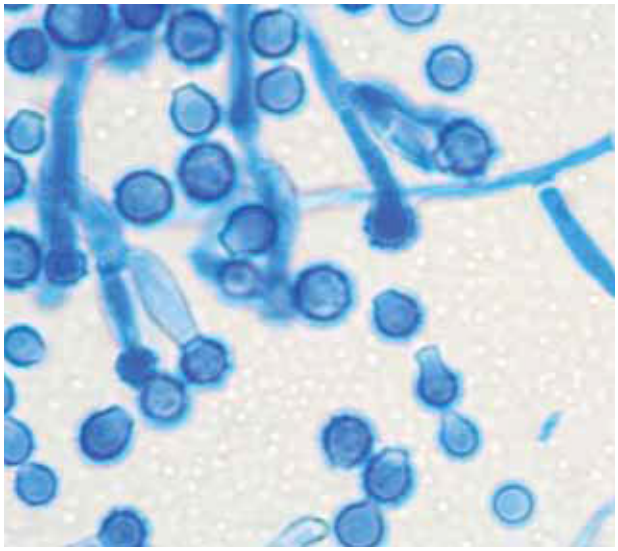


Figura 3-36. *Scopulariopsis* sp., reproducción por anelosporas.

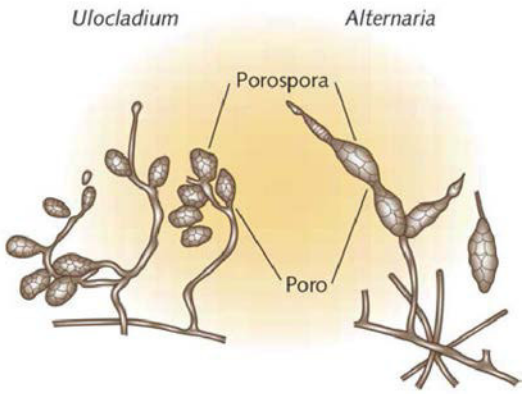


Figura 3-37. Reproducción asexuada por porosporas o dictiosporas. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale*. París. Institut Pasteur, 1980.)

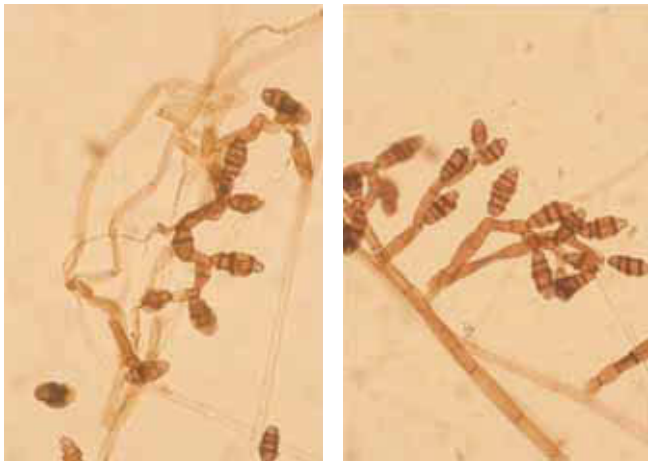


Figura 3-38. *Ulocladium* sp., presencia de porosporas simpodiales (40×).





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





Figura 3-41. **A)** *Geotrichum* sp., presencia de artroconidios holoártricos (25×); **B)** *Coccidioides* sp., forma enteroártrica (40×).

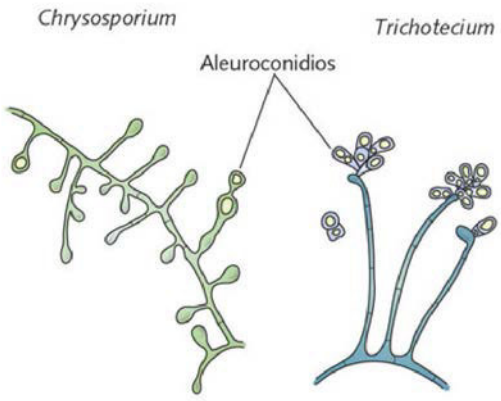


Figura 3-40. Reproducción asexuada por aleuriosporas. (Modificada de *Cours superieur de mycologie médicale.* París. Institut Pasteur, 1980.)

solo conidio (figuras 3-23 y 3-40). Pueden ser unicelulares (microaleuriosporas o microconidios) o pluricelulares (macroaleuriosporas o macroconidios), por ejemplo, *Trichotecium, Sepedonium* y dermatofitos (figuras 6-1, 6-2).

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) (figura 3-41; figura 31-2) y *Coccidioides* (forma enteroártrica) (figura 3-41; figuras 16-3 y 16-11).

Bibliografía

Bonifaz A. *Micología médica básica*. 4ta Ed. México. McGraw-Hill 2012:12-22.

Castillo-Daudí V, Castillo-Daudí M. *Técnicas de diagnóstico en micología cutánea*. Piel 1988;3:44-49.

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-Laussanne 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 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* 5ta Ed. México. UNAM 2010:9-17.

Méndez T. Reproducción asexual: conidiogénesis y esporangiosporogénesis. En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F. *Actualidades en Micología Médica*. 5ta Ed. México. UNAM 2010:35-38

Midgley G, Clayton IM, Hay RJ. *Medical. Mycology. Diagnosis in color*. Chicago. Mosby 1997.

Odds FC, Rinaldi MG. Nomenclature of fungal diseases. In: Borgers 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, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (ed). *Micología médica*. Barcelona. Masson 1993:11-22.

CAPÍTULO 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. Actualmente, para análisis taxonómicos, de identificación y de diagnóstico, se hacen indispensables los estudios moleculares de los microorganismos fúngicos de manera parasitaria o en cultivo. Las técnicas de biología molecular en especial aquellas de secuenciación de DNA, han permitido mejorar la clasificación de los hongos y el conocimiento de sus relaciones filogenéticas.

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 antimicóticos 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 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 polymorphysm*), 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 (del inglés *fragment length analysis of internally transcribed spacer 1 and 2 region*). Con las técnicas disponibles hoy 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 usada: **dendrograma** es un término genérico para la representación esquemática de un árbol filogenético. **Cladograma** 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 representa 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 donde 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 asexuada (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

CUADRO 4-1. Taxonomía de los hongos.

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

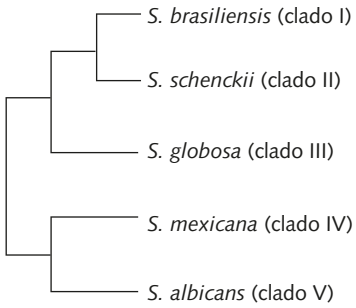


Figura 4-1. Dendrograma simplificado del complejo *S. schenckii*. (Modificada de J Clin Microbiol 2007;45:3198-3206.)

Petriellidium boydii también se conoce con el nombre sinanamorfo de *Graphium eumorphum* y *Scedosporium apiospermum*, aunque estas tres denominaciones se refieren al mismo microorganismo.

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.). En algunas ocasiones 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 muy 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 de forma sistemática por sus relaciones filogenéticas.

Clasificación general de los hongos

Dentro del superreino Eucarionte, se estudian los hongos en el reino Fungae (*Fungi*), separados de las plantas y los animales, mismo que comprende varios filos (*phylum*): Myxomycota y Oomycota, que ahora se consideran seudohongos; Chytridiomycota y Zygomycota, que son hongos inferiores, y Ascomycota y Basidiomycota que corresponden a hongos superiores o meiospóricos, que tienen una reproducción sexuada conocida (figura 2-1C) (aunque los Zigomycetes también presentan reproducción sexuada por zigosporas). Los hongos sin reproducción sexuada o mitospóricos se denominan anamorfos; antes eran llamados deuteromicetos o *Fungi imperfecti* (ascomicetos anamorfos).

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 y algunas se han considerado como especies artificiales, de tal manera que las características fenotípicas y genotípicas hacen necesario el ajuste de las ramas del árbol filogenético. Por otra parte, no siempre existe 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 seudohongos.

Los **hongos inferiores** se caracterizan por presentar filamentos gruesos cenocíticos (o poco tabicados), multiplicación asexuada por esporas endógenas y reproducción sexuada por oosporas o zigosporas (figuras 3-18 y 22-1). Se conocen algunos hongos no clasificados que tienen ciclo de

CUADRO 4-2. Clasificación simplificada de hongos y seudohongos.

Reino Protista (Protoctista)
Filo (*phylum*)
Acrasiomycota
Myxomycota
Oomycota
Mesomycetozoa
Hyphocytriomycota
Labyrinthulomycota
Reino Eumycota
Filo (*phylum*)
Chytridiomycota
Zygomycota
Ascomycota
Basidiomycota

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

CUADRO 4-3. Clasificación de Zygomycotina (zigomicotina o mucoromycotina).

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

vida reducido con endosporulación, como *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*) que se ha relacionado con zigomicetos, pero hoy día se coloca en el filo (*phylum*) Ascomycota, y *Rhinosporidium seeberii*, un protozoario acuático catalogado en el reino Protista dentro de Mesomycetozoa (véase cap. 30).

Los **hongos superiores** presentan filamentos tabicados y multiplicación asexuada por esporas externas (conidios), aisladas o en cadenas o dispuestas en conidióforos. La reproducción sexuada ocurre por fusión de dos esporas de sexos diferentes con formación de una fase binucleada o dicariota, 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, llamados también basidios tetraspóricos (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 (Mucoromycotina) está formada por hongos inferiores perfectos que muestran micelio cenocítico, con reproducción asexuada por esporangiosporas y sexuada 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 (véase cap. 22). Los Trichomycetes se encuentran como parásitos simbiontes en el intestino de artrópodos.

El grupo **ascomicotina** comprende hongos perfectos; presentan hifas con tabiques o son levaduras; muestran reproducción asexuada por conidios y sexuada 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 seudofilamentos. Los Evascomycetes tienen talo septado o son unicelulares durante algunas partes del ciclo de vida (cuadro 4-5).

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

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

Los hongos anamorfos (Deuteromicotina, Adelomycetes o *Fungi imperfecti*) comprenden la mayor parte de los hongos patógenos; presentan filamentos tabicados o levaduras, su reproducción asexuada 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 se clasifican de la siguiente manera: levaduras (blastomicetos), hifomicetos o mohos (Hyfomycetes) y coelomicetos (Coelomycetes). Las **levaduras** son blancas o rojas, generan enfermedades en 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

CUADRO 4-4. Clasificación antigua de Ascomycotina (ascomicotina).

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

* Fase perfecta (sexuada).
** Fase imperfecta (asexuada).

simples o coremios.* Corresponden a la clase Evascomycetes y la mayor parte tiene afinidad por la clase Ascomycetes.

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

Controversias taxonómicas

Por lo general, las enfermedades fúngicas se denominan con el nombre del hongo causal y el sufijo -osis o -asis, como aspergilosis, criptococosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y pitiriasis.

* Acérvulo, conidio, coremio y picnidio equivalen a acérvula, conidia, coremia y picnidia. Un buen número de micólogos utiliza indistintamente estos términos.

CUADRO 4-5. Clasificación de Ascomycota.

Clase	Orden
Endomycetes Evascomycetes	Saccharomycetales Onygenales Eurotiales Microascales Ophiostomales Sordariales Dothiderales

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. 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.

Las terminaciones -osis e -isis pueden llevar a términos ambiguos —como sucede con "candidosis" o "candidiasis"—, pero son aceptados para un grupo de infecciones; por eso, hoy día para evitar neologismos se considera una mejor opción utilizar una expresión como "la enfermedad A se debe al hongo X (onicomicosis debida a *Scopulariopsis brevicaulis*)". Hay gran número de enfermedades micóticas

CUADRO 4-6. Clasificación de Basidiomycota (basidiomicotina).

Subfilo	Clase	Orden
Basidiomicotina	Heterobasidiomycetes	Filobasidiales Ustilaginales Holobasidiomycetes

CUADRO 4-7. Clasificación de Deuteromycotina (deuteromicotina).

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

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 micelianos 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 gran flexibilidad que permita acomodar la nueva información, así como la modernización de la vieja terminología; sin embargo, es importante 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 4-8. Terminología aceptada de enfermedades micóticas.

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

CUADRO 4-9. Terminología controversial y no bien aceptada de micosis.

Histoplasmosis	
Histoplasmosis *capsulatii*	Americana o clásica
Histoplasmosis *duboisii*	Africana
Histoplasmosis *farciminosi*	Linfangitis epizoótica
Peniciliosis *marneffei*	*P. marneffei*
Cromoblastomicosis	Dermatosis verrucosa con células fumagoides
Feohifomicosis	Nombre genérico para micosis por dematiáceos
Hialohifomicosis	Micosis por hifomicetos hialinos
Zigomicosis	Infecciones por zigomicetos
Mucormicosis (mucoromicosis/zigomicosis)	Término que incluye no sólo el género *Mucor*, sino el orden Mucorales como *Rhizopus*
Entomoftoromicosis	*Enthomophthora*
Basidiobolomicosis	*Basidiobolus*
Conidiobolomicosis	*Conidiobolus*

Taxonomía molecular

La taxonomía molecular está basada en la utilización del concepto de **reconocimiento filogenético de especies** (PSR, del inglés *phylogenetic species recognition*), que consiste hasta ahora en la secuenciación de seis genes y análisis posterior de sus resultados. Se ha propuesto un nuevo esquema taxonómico fundamentado en criterios moleculares. De esta manera, el reino *Fungi* en la actualidad, se divide en dos subreinos: ***Dykaria***, que agrupa las divisiones *Ascomycota* y *Basidiomycota*, y el llamado **hongos basales** que agrupa al resto.

Dentro de los hongos basales se ubican las especies de zigomicetos, antes pertenecientes a la división *Zygomycota*, que constituye un grupo polifilético, por lo que dicha categoría ha sido eliminada en las nuevas clasificaciones. Estos hongos se agrupan en dos subdivisiones, Mucoromycotina con el orden Mucorales y Entomophtoramycotina con los géneros *Conidiobolus* (orden Entomophthorales) y *Basidiobolus*, este último sin una clara afinidad taxonómica (*incertae sedis*).

Por otra parte, el número de especies fúngicas ha mostrado un aumento asombroso, muchas ahora forman parte de complejos de especies.

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-Laussanne 1987:19-45.

Guarro J. *Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30(1):33-39.

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 F *et al.* *Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*. México. Trillas 2004:25-30.

Marimon R, Cano J, Gene J *et al.* *Sporothrix brasiliensis, S. globosa, and S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. J Clin Microbiol 2007; 45:3198-3206.

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: Borgers 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.

CAPÍTULO 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 llevar a cabo 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, pero 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 y figura 5-1; véanse figuras 6-43 y 7-14).

Recolección de muestras

Material requerido

La recolección de muestras es sencilla, y el material que se emplea 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	
Microspórica	Verde
Favus	Verdosa o blanco-azulosa
Tricofítica	No hay
Pitiriasis versicolor	Amarillo-verdosa/dorada
Eritrasma	Rojo coral

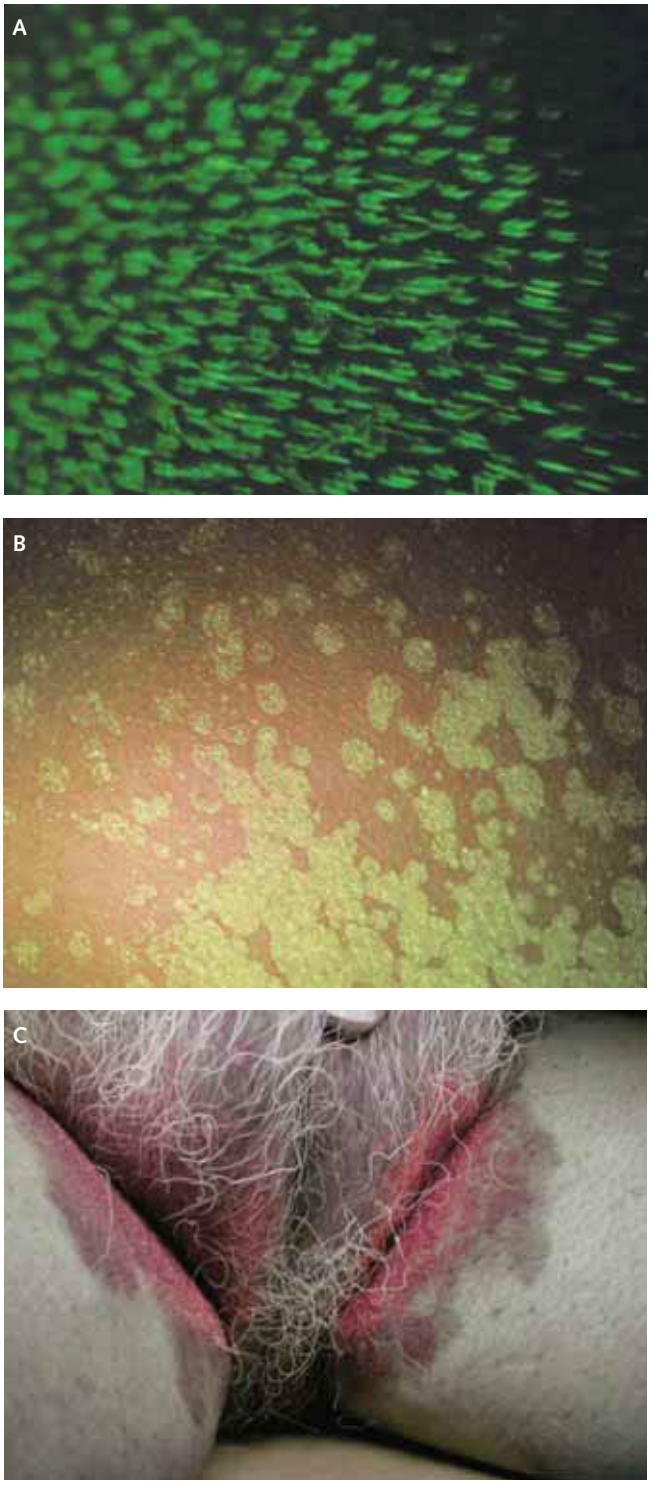


Figura 5-1. **A)** Fluorescencia verde en tiña microspórica (luz de Wood). **B)** Fluorescencia dorada en pitiriasis versicolor (luz de Wood). **C)** Fluorescencia rojo coral en eritrasma (luz de Wood).

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 el uso 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 emplea en pitiriasis versicolor y dermatitis seborreica; se aplica la cinta sobre la piel enferma y luego sobre un portaobjetos (al cual previamente se le coloca una gota de algún colorante como por ejemplo, tinta Parker o negro de clorazol) 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



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

útil en encuestas epidemiológicas, en lesiones subclínicas o para enviar muestras por correo.

Esta técnica se ha modificado empleando de la misma manera un cuadrado de terciopelo sintético que puede usarse 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 usarse 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 atraumática.

En niños que no colaboran, y en encuestas epidemiológicas, también se usan placas de contacto que contienen el medio de cultivo y se aplican de forma directa 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 para depilar con las cuales se arrancan los pelos con facilidad y sin dolor (véanse figuras 6-5 y 6-43). 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 un exudado vaginal, la paciente no debe estar menstruando, no ha de asearse ni usar medicamentos por vía vaginal al 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 emplean 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 de 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 usa tinta china para detectar *Cryptococcus* (figura 21-4).

Expectoración. Debe utilizarse un desinfectante bucal o solución de Lugol o violeta de genciana a 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 ditiotreitol (mucolítico). Se decanta el sobrenadante y el sedimento se emplea para las pruebas de diagnóstico.

Heces. Se recolectan en un recipiente estéril. Para detectar la presencia de *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 la sangre se citrata, hepariniza y desfibrina 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 usa suero obtenido después de la retracción del coágulo. A 10 ml de suero se añaden unas gotas de timerosal a 1% o de azida de sodio a 5%; luego de separar el suero, éste se debe conservar en congelación.

Frotis

Es 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 (véanse figuras 7-8 y 23-3).

Biopsia de tejidos u órganos

Del fragmento obtenido, es posible colocar una parte en formol a 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 a 25% y, si no es actinomiceto, con un antibacteriano. Se machaca la suspensión en un mortero y se siembra.

Conviene inocular de modo directo 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 (véanse figuras 6-33 y 7-13), por lo cual se encuentran con más facilidad en un análisis directo y no generan reacción celular o ésta 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 debido 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 (figura 6-41).

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 (véanse figuras 13-15, 14-17 y 16-9B).

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 éstas o haber una afinidad particular (vascular en mucormicosis) (figura 22-9B).

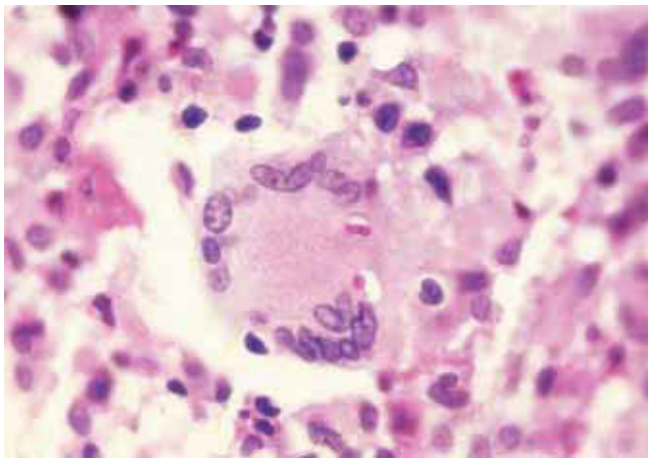


Figura 5-3. Nódulo micótico, célula gigante multinucleada tipo Langhans y levadura (PAS 40×).

En la técnica de PAS se utiliza el 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 16-9C). La impregnación argéntica con nitrato metenamina de plata (Gomori-Grocott) colorea intensamente de negro las paredes del hongo, no así las fibras reticulares (véanse figuras 16-11A, 17-8B y 18-11).

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 (ver figuras 12-21B, 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 mucicarmín para *Cryptococcus* (figura 21-8). Casi nunca se usa tinción de Giemsa.

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

1. Filamentos apelotonados en colonias densas o granos (aspergiloma, micetomas, actinomicosis) (véanse figuras 12-20, 12-28, 23-1 y 24-5).
2. Exclusivamente filamentos (aspergilosis, nocardiosis, zigomicosis [mucoromicosis]) (ver figuras 22-9A-B, 23-1 y 25-3).
3. Exclusivamente levaduras (blastomicosis [figura 19-7], histoplasmosis [figura 17-8], o 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 el 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 clavas 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, usar 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 actinomicéticos; los cuerpos de Russel, con levaduras, y otros parásitos como *Leishmania*, y 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 debida 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 microscopia 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. A fin de obtener los primeros, se emplea un asa de platino y para los segundos, una pipeta de 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 usarse sustancias aclarantes para facilitar el estudio. Los elementos anatomopatológicos se colocan con una gota de la solución, se cubren con un cubreobjetos y se observan a los 5 a 10 minutos (figuras 6-20, 9-4 y 11-3). 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 a 5 a 40%, a la que puede añadirse glicerina para mejorar el aclaramiento y así evitar la desecación, o dimetilsulfóxido (DMSO) a 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.

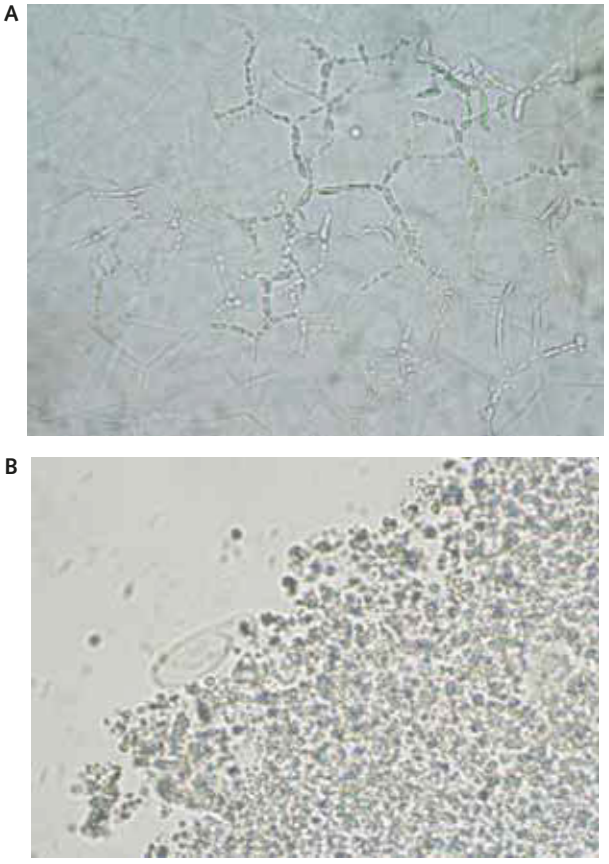


Figura 5-4. Artefactos en el examen directo. **A)** Mosaico tricofítico. **B)** Gotas de grasa.

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 de manera lenta 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; 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 usa 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 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 16-9A), 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, presenta falsos negativos en 5 a 15% de casos.

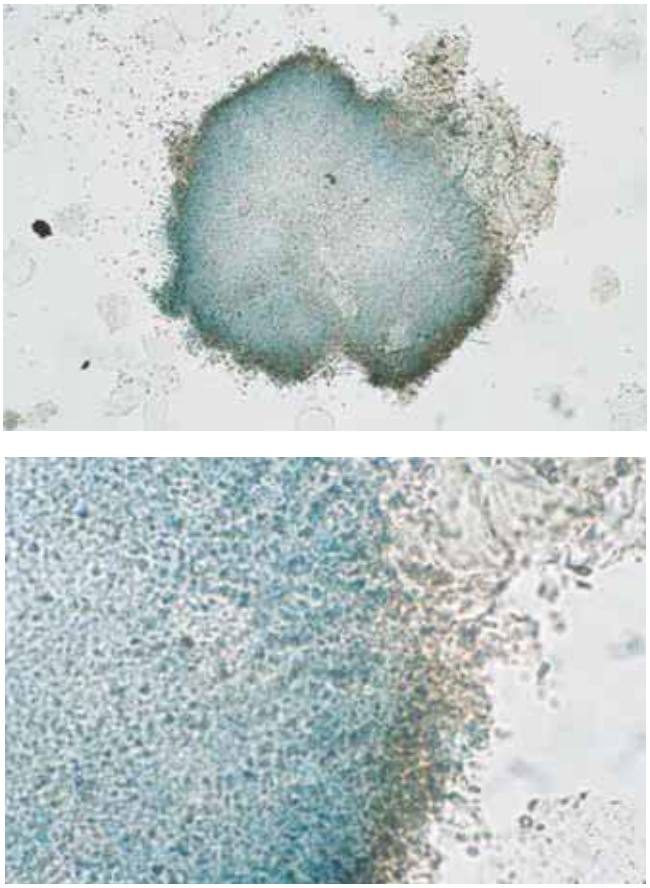


Figura 5-5. Dermatofitoma (negro de clorazol 10 y 40×).

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 deshilachados. 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 Evans al 0.05% como coloración de fondo. Los hongos se manifiestan al unirse los colorantes a polisacáridos, como celulosa y quitina. Se observan hifas,

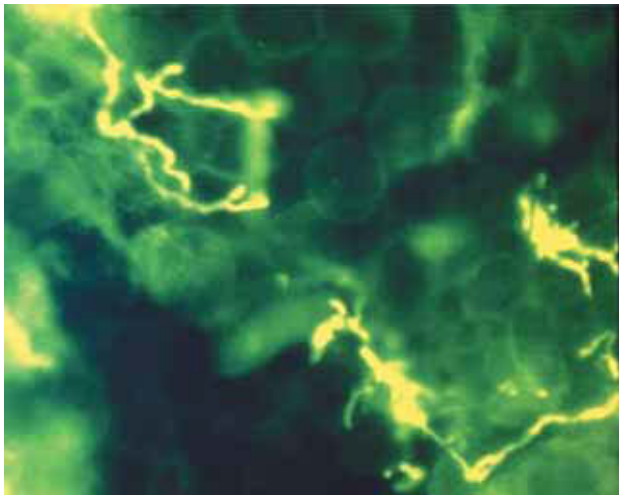


Figura 5-6. Filamentos al microscopio de fluorescencia.

seudohifas y levaduras, pero es imposible ver endosporas de *Coccidioides* sp.

Cultivo

Es la siembra de productos anatomopatológicos en los medios idóneos; casi siempre se lleva a cabo en laboratorios especializados, en medios que contienen nitrógeno orgánico, agua, glucosa y peptona. Las muestras pueden recolectarse 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 casi 0.5 a 1 ml por tubo.

Los dermatofitos se identifican con base en el tiempo que tarda en crecer la colonia (1 a 4 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 mayor parte 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 emplea 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 de malaquita 0.2 g
Ácido acético glacial 1 ml
Alcohol de 96 grados 2 ml
Agua destilada 110 ml
Sig.: solución stock 10 ml
Se mezcla con:
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 de forma ligera contra un portaobjetos 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 falsos negativos 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 otro tubo. Sirve para conservar la cepa.

Cultivo en lámina o microcultivo

El material necesario consta de portaobjetos, cajas de Petri, caballetes de vidrio en U (o en V) dentro de estas últimas y agua, todo estéril. 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 de Petri, 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

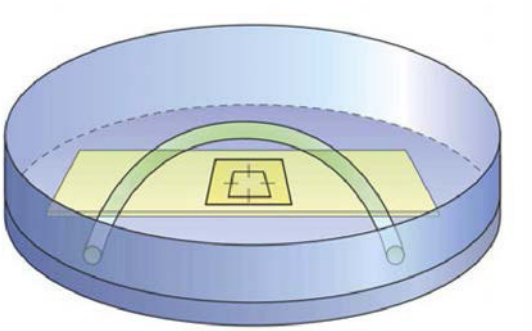


Figura 5-7. Representación gráfica de un microcultivo (con cuadrado de gelosa).

y se pone encima un 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 al 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 minutos máximo. Se lava en un recipiente con agua. Se seca cerca de la flama, se agrega azul de triptano durante 5 minutos, 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.

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 existen órganos perforadores, se observan como digitaciones perpendiculares al eje del pelo. Es útil en dermatofitos; *Trichophyton mentagrophytes* los produce, no así *T. rubrum* (figuras 5-8; 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 20-19).



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

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 a 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 emplea 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 mismo.

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 glúcido 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 (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 °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 a 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 se presenta 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 de 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 1 al 7, 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* y *T. mentagrophytes*).

Para dermatofitos se emplea como medio base:

Medio base para dermatofitos

Peptona 1 g
NaCl 5 g
KH_2PO_4 2 g
Glucosa 5 g
Gelosa 20 g
Agua destilada 1 L

Se funde la gelosa y se agrega rojo fenol (0.2% en etanol al 50%), 6 ml/L. Se esteriliza en autoclave de 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 a 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



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

bacterianos y fúngicos como cicloheximida y gentamicina, además de contener rojo fenol, el cual funciona como marcador de pH, puesto que los dermatofitos crecen 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 falsos negativos 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 recién 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 necropsia 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 con firmeza 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 intracerebral

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 inyecta 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 ungueal se exponen a anticuerpos marcados, específicos para los agentes patógenos. Se utilizan anticuerpos monoclonales contra *Trichophyton* spp.

(para identificar dermatofitos), contra *Candida* spp. (para identificar levaduras) y contra aspergiláceas. La visualización se hace 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 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 después 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 menos de 5 mm y, si no se presenta induración, es negativa (figuras 5-11; 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 existen lesiones importantes y es positiva, indica buen pronóstico pero si es negativa y acompaña a 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.



Figura 5-10. Aplicación correcta de una intradermorreacción.

Las reacciones serológicas más conocidas son las de anticuerpos precipitantes o reacciones de precipitación. Emplean 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).



Figura 5-11. Lectura positiva de una intradermorreacción después de 48 horas de su aplicación.

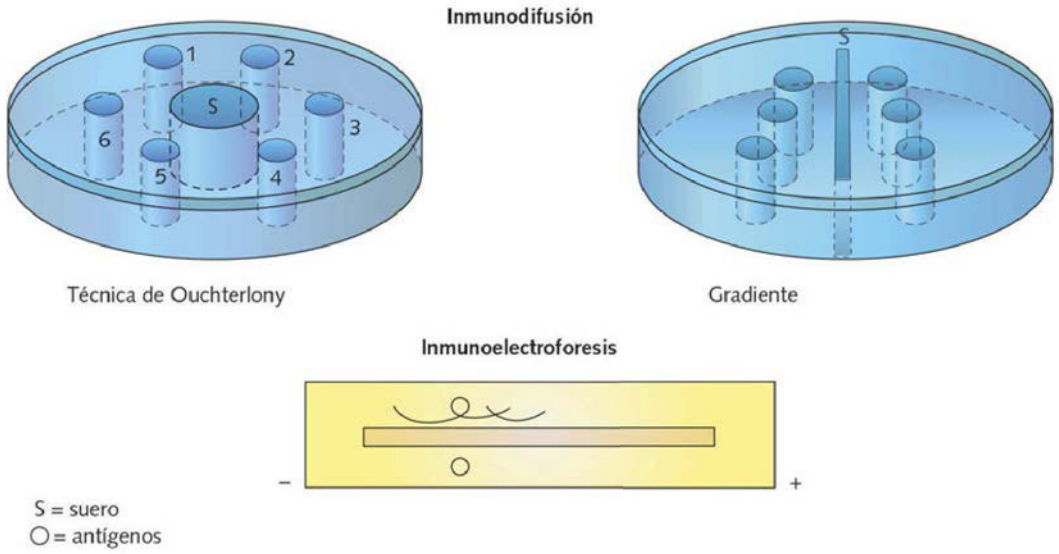


Figura 5-12. Técnicas de precipitación en inmunoelectroforesis. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale.* Paris. Maloine, 1979.)

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 inmunoelectroforesis y electrosinéresis. En la primera de ellas, 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 un lapso de 1 a 5 días (figura 5-12).

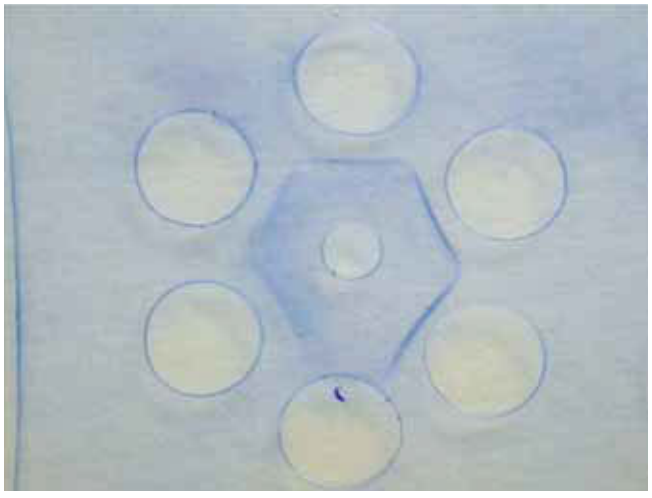


Figura 5-13. Reacción de precipitación positiva.

En la electrosinéresis, se combina la electroforesis y la inmunoprecipitación entre los antígenos y los sueros que contienen los anticuerpos; las globulinas emigran al cátodo, 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 antígenos respectivos; se usan 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 utilizan sobre todo en investigación; consisten en poner en contacto el suero del paciente y el antígeno en presencia de una sustancia fluorescente. Si existen 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 emplean en investigación o en laboratorios muy especializados. Pruebas como el enzimoinmunoanálisis de absorción (ELISA), la electrotransferencia Western (*Western blot*), el radioinmunoanálisis (RIA), la electroforesis, la contrainmunoelectroforesis, 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 desarrolla-

do la detección de anticuerpos circulantes en pacientes con inmunodeficiencia y son la base potencial para las 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 empleado los siguientes métodos: tubos germinativos, consumo de metabolitos, citometría de flujo, métodos basados en agar y dilución de caldos de cultivo. La mayor parte 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 estudiado fundamentalmente en *Candida*, y en particular a fluconazol. Se ha perfeccionado una técnica de dilución en CHROMagar-Candida 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. Existen 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 macrodilución en caldo para la determinación de la 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. Por lo regular, los triazoles, incluso de 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 ≥1 μg/ml, quizá sean resistentes a anfotericina B; esto es poco común pero se ha descrito en *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. glabrata*.

Respecto al voriconazol se han obtenido los datos siguientes: sensibles con CIM ≤1 μg/ml; sensible dependiendo de la dosis, con CIM de 2 μg/ml, y resistentes con CIM ≥4 μg/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 usados 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 schenkii*. 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 humanos y animales.

Método de difusión en disco para levaduras

Se desarrollaron con el objetivo de que las pruebas fueran menos laboriosas, más rápidas y 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 ≥19 mm; sensible dependiendo de la dosis, con CIM entre 15 y 18 mm, y resistentes, con CIM ≤14 mm de diámetro en la inhibición del crecimiento.

Para el voriconazol los resultados fueron los siguientes: sensible, con una CIM ≥17 mm; sensibles dependiendo de la dosis, con CIM de 14 a 16 mm, y resistentes, con CIM ≤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 dos millones de esporas, levaduras o fragmentos de filamentos por milímetro, y distribuirla de manera uniforme 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 minutos 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 laminilla que contenga concavidades; se cubre el material con la solución antimicótica, y se mantiene el contacto 1 a 10 minutos. 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. Existen dificultades para medir derivados azólicos. Quizá tal prueba 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-estreptomicina (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-estreptomicina-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); usan medios especiales para agentes patógenos, 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 cuales 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 (agregaciones micelianas).
- 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 usa la lupa del microscopio, 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, después se aplica 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 almacenar 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 de forma periódica a medios frescos inclinados. Para hongos filamentosos, es posible usar 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 con firmeza 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 horas a 120 °C); esta técnica es simple, económica y se prefiere para zigomicetos. Quizá 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 excelentes microfotografías.

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 discriminatoria y facilita la exploración del tejido vivo, en especial onicomicosis. 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 seudohifas de *Candida* sp.

Biología molecular en micología médica

Como la mayor parte 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 éstas 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 empleadas 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 en tiempo real (qPCR o Q-PCR, del inglés *quantitative polymerase chain reaction*) (véase más adelante), el polimorfismo de longitud de los 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 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 falsos negativos con los métodos clásicos de identificación.

Hibridación

Se usan moléculas de DNA o RNA sintético como "sondas" en diferentes técnicas de identificación molecular para detectar, mediante hibridación del ácido nucleico, las secuencias 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)

La PCR consiste en la repetición cíclica de una cadena de DNA desnaturalizada.

Es una de las técnicas más empleadas para amplificación de una secuencia blanco de ácidos nucleicos, la cual requiere de temperaturas superiores a 90 °C para: 1) desnaturalizar al DNA de su doble cadena; 2) una vez desnaturalizado, son empleados dos diferentes cebadores o iniciadores (*primers*) (oligonucleótidos sintéticos) conocidos como *reverse* y *forward*, para ligarse de forma complementaria a las regiones blanco del DNA, y 3) una vez realizada esta ligadura, una DNA polimerasa termoestable facilita la elongación de las cadenas de DNA a partir de los *primers*. Esta amplificación puede ser detectada mediante fraccionamiento y electroforesis en gel o por medio de inmunoensayos para detección de color. La temperatura a la que se realiza esta unión (Ta, del inglés *annealing temperature*) es

muy importante para controlar la especificidad de la reacción. La *Ta* 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.

La polimerasa empleada 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. Este proceso de amplificación puede ser repetido múltiples ocasiones hasta que se produce una cantidad detectable de DNA para su identificación.

Empero, la técnica de PCR tiene una limitación: es necesario conocer parte de la secuencia que se quiere amplificar, al menos aquellas zonas a 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 utilizado en *Candida albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, *Aspergillus* spp., *Hortaea werneckii*, *B. dermatitidis*, *C. immitis* o *C. posadasii*, *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *P. brasiliensis* y *Malassezia* spp. Algunas se encuentran disponibles en el comercio (Accuprobe®, Genprobe®), y para su implementación se requieren porciones muy pequeñas de la colonia (1 a 2 mm^2) 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, y es muy semejante a la versión tradicional, excepto que no necesita fraccionamiento de DNA y cuantifica la cantidad de material genético con una sonda fluorescente en tiempo real, 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 llevar a cabo 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.

Cuenta con las ventajas de ser más rápido, sensible y tiene mínimos riesgos de contaminación; sin embargo, tiene las desventajas de un aumento en la variabilidad del producto con cada ciclo y un alto porcentaje de resultados falsos negativos.

La PCR en tiempo real se está usando 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®), diseñado para la cuantificación *in vitro* de todas las *Aspergillus* spp. y para *Candida* spp. 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, son las metodologías más modernas para el estudio de las especies génicas.

Reacción en cadena de la polimerasa anidada (*Nested PCR*)

Es una técnica muy sensible en la que el producto de una primera amplificación es utilizado como molde para realizar una segunda, con iniciadores que se ubican dentro de la primera secuencia amplificada, es decir, cuando se obtiene esa primera amplificación (amplicón), los iniciadores se unen sólo a éste y se hace una nueva dentro del amplicón original. La especificidad aumenta con dicho método porque los cebadores sólo hibridan en un sitio dentro de la primera molécula obtenida y el resultado es una única banda, evitando posibles hibridaciones inespecíficas de los iniciadores.

Reacción en cadena de la polimerasa múltiple (*PCR multiplex*)

Constituye otra variante de la PCR que se emplea para la detección de múltiples microorganismos en un espécimen clínico determinado usando dos o más iniciadores. Es una técnica de ayuda para detectar múltiples patógenos (por ejemplo, dermatofitos), así como para identificar resistencias a antimicrobianos, sobre todo, bacterianas.

Microarreglos de ácido desoxirribonucleico (DNA chips)

Es un conjunto ordenado de genes en una pequeña superficie (10 000 muestras/cm^2). Los microarreglos de DNA son una nueva herramienta de la biología molecular y las ciencias genómicas.

El microarreglo se obtiene amplificando el DNA y RNA de las muestras clínicas mediante PCR, PCR con transcriptasa reversa, TMA o NASBA, más tarde se aísla el RNA

mensajero (mRNA) y por medio de la adición de una transcriptasa reversa, es utilizado para producir DNA complementario (cDNA), que también puede convertirse en RNA complementario (cRNA). Estos cDNA y cRNA son etiquetados con colorantes fluorescentes tales como Cy3 y Cy5 y posteriormente se hibridan y "empaquetan" en el microarreglo, el que puede colocarse en placas de vidrio o silicón. Los cDNA y cRNA producirán hibridación sólo si en el arreglo está presente el gen que se quiere detectar.

Quizá es una de las aplicaciones de mayor importancia para la información obtenida de la secuenciación sistemática de los genomas completos. Permite detectar de manera simultánea una gran cantidad de microorganismos, así como defectos genéticos.

Antes de los microarreglos de DNA, la mayoría de los investigadores interesados en observar cambios en los niveles de expresión de los genes, tenía que estudiarlos uno por uno. Hoy día es posible identificar todos los genes de un organismo determinado en un solo experimento y se emplean en la detección de mutaciones genéticas o expresión de genes mediante "apareamiento" de bases o hibridación.

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 se encuentran: *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, las 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 mitocondrial [mtDNA]), aunque el más empleado 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.* También hay 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, y la técnica de PCR. De esta manera, se amplifican fragmentos de DNA específicos mediante PCR, y más tarde se tratan con enzimas de restricción, que los cortan en trozos más pequeños. Las 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 más tarde se separan dos filamentos mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, en condiciones no desnaturalizantes. Cualquier diferencia en la secuencia del DNA dará como resultado 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, empleando para ello un único cebador, por lo normal de 9 a 15 bases, cuya secuencia se elige al azar. La secuencia del oligonucleótido y los sitios de hibridación son aleatorios, por lo que la secuencia amplificada es desconocida. Las temperaturas de unión (Ta) 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. Sus inconvenientes son que los fragmentos amplificados no suelen corresponder a DNA ligado a algún carácter y que no da información sobre el número de copias que el DNA genómico contiene de la secuencia amplificada.

Para que se genere un fragmento RAPD es necesario que las dos cadenas del DNA en estudio presenten sitios de hibridación con el oligonucleótido en orientaciones opuestas suficientemente cercanas (menos de 3 000 pb), como para permitir la amplificación. El polimorfismo que se observa entre distintos aislados consiste en la presencia o ausencia de fragmentos de DNA amplificado.

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 (ttRNA, del inglés *total transfer RNA*) que muestra patrones similares al cariotipo electroforético.

Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción y cariotipificación electroforética

Constituyen dos procedimientos los 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 *Eco*RI, 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* (como *A. niger* y *A. flavus*), *Trichoderma*, *Pseudallescheria, Scedosporium, Cryptococcus neoformans* variedades *neoformans* y *gattii*, así como sus cuatro serotipos, especies de *Mucor* y *S. schenckii*.
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 para *Sporothrix schenkii*.
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 de manera amplia 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 distantemente 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, existen 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. Tal vez este hongo se originara en África, antes del paso a los otros continentes y se desarrollara en esas áreas, pero sólo ha predominado en las 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, quizá por su dispersión aérea o acuática. Las especies aisladas en Sudamérica tienen divergencia genética mayor que en Norteamérica y Asia.

Hoy día, 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.

Amplificación mediada por transcripción (TMA) y amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos (NASBA)

La amplificación mediada por transcripción (*TMA,* del inglés *Transcription-Mediated Amplification*) y la amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos (*NASBA,* del inglés *Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*) tienen como principio la amplificación de material genético mediante aplicaciones isotérmicas, a diferencia de la PCR, la cual requiere de temperaturas altas para desnaturalizar el DNA. En estos casos, el blanco de amplificación es el RNA ribosomal (rRNA) utilizando una RNA polimerasa. Mediante la correspondencia con las secuencias blanco, una secuencia de DNA complementario puede ser formada mediante la ayuda de una transcriptasa reversa y una DNA polimerasa que convierten una sola cadena de DNA en una doble, al mismo tiempo que una ribonucleasa H degrada el RNA ribosomal y a su iniciador, de modo que el producto final es una doble cadena de DNA con una región de unión a RNA polimerasa. La adición de esta RNA polimerasa, permite la transcripción de DNA que puede emplearse para generar numerosas moléculas de RNA que son detectadas mediante una sonda. Estas técnicas permiten una mayor detección de microorganismos, debido a que el RNA es más abundante que el DNA, por lo que se pueden generar amplificaciones mayores.

Riesgo biológico

Es el peligro potencial de contaminación para el trabajador, el laboratorio o el 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 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 potencialmente mortal, con riesgo de propagación a la comunidad; por lo general existen profilaxis y tratamiento eficaces en caso de que esto ocurra. *Coccidioides 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 ambiente que para el humano. En muchos países las leyes fitozoosanitarias prohiben su entrada.

Existe una amplia clasificación de laboratorios (investigación biomédica y clínicos). Laboratorios básicos con nivel de bioseguridad 1 (BSL-1), laboratorios básicos (BSL-2), laboratorios de contención biológica (BSL-3) y laboratorios de máxima contención (BSL-4). Esta clasificación se basa en las diferencias entre el diseño de infraestructura, tipo de prácticas y de procedimientos realizados en cada uno (cuadro 5-2).

Debido a la gran amplitud del mundo biológico, hoy día se desarrolla un megaproyecto para el establecimiento de un código único de nomenclatura biológica denominado BioCode: http://www.rom.on.ca/biodiversitylbiocode/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. La mayor parte de los agentes biológicos representa un riesgo para la salud, en especial del personal médico, por lo que resulta útil y necesario comprender algunos aspectos antes de trabajar con estos hongos.

1. **Biocustodia.** Es la protección, control y contabilidad de materiales biológicos dentro de los laboratorios para prevenir su pérdida, robo y mal uso.
2. **Bioseguridad.** Son los principios, tecnologías y prácticas que se implementan en los laboratorios para prevenir la exposición del personal a patógenos y toxinas, o su liberación intencional.

CUADRO 5-2. Niveles de bioseguridad de acuerdo con el grupo de riesgo.

Grupo de riesgo	Nivel de bioseguridad	Tipo de laboratorio	Práctica de laboratorio	Protección primaria
1	BSL-1	Laboratorio de enseñanza	Buenas prácticas de laboratorio (BPL)	Ninguna
2	BSL-2	Laboratorios de instituciones de salud pública	BPL, uso adicional de EPP	Uso de GSB
3	BSL-3	Laboratorios de investigación o de diagnóstico clínico	Nivel BSL-2, EPP especial, acceso controlado y requerimientos de ingeniería	GSB y dispositivos de contención
4	BSL-4	Laboratorios especializados	BSL-3, EPP especial, acceso controlado y requerimientos especiales de ingeniería	GSB clase III, infraestructura de contención, cuartos aislados independientemente

Abreviaturas: BSL, laboratorio de seguridad biológica; GSB, gabinete de seguridad biológica; EPP, equipo de protección personal.

Es recomendable que los laboratorios que trabajen con cultivos de hongos de riesgo potencial, cuenten con un gabinete de seguridad biológica (GSB). El nivel de bioseguridad requerido para el laboratorio de micología es el BSL-2, sin embargo, existen ciertos patógenos que requieren de nivel BSL-3.

El hidróxido de potasio o sodio (KOH o NaOH) y el negro de clorazol (negro de clorazol, KOH y DMSO) presentan cierta peligrosidad, ya que son corrosivos y deben ser manipulados con precaución. Es necesario que el personal de laboratorio emplee guantes y protección ocular (gafas) y evite la formación de aerosoles durante el procesamiento de las muestras. Su eliminación no está listada dentro de los materiales dañinos al ambiente y pueden ser dispuestas en los recipientes de punzocortantes si se emplea junto con cubreobjetos y portaobjetos.

Al manipular azul de lactofenol debe evitarse el contacto con la piel, ojos y mucosas. Para las laminillas teñidas con éste es aceptable que se desechen en el contenedor de punzocortantes. La tinta china no requiere protección y no es un residuo que requiera regulación especial. Se debe de disponer de acuerdo a la normatividad.

El blanco de calcoflúor no se considera dañino y en caso de cualquier exposición con piel, mucosas y ojos, debe lavarse con agua abundante.

Se recomienda campana de flujo laminar para realizar cultivos. Por carencias de este tipo de equipo se emplea de ordinario una mesa de trabajo, se desinfecta el área antes y después de las siembras, y se colocan 1 o 2 mecheros. Es necesario evitar corrientes de aire y plantas naturales; no se debe fumar, comer ni beber y es preciso impedir la presencia de individuos extraños en el laboratorio.

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

Al momento de interpretar los cultivos micológicos, debe llevarse a cabo la identificación en un gabinete de seguridad biológica (GSB) y de preferencia en una habitación por separado. Todas las colonias con aspecto filamentoso y/o algodonoso deben ser manejadas en un GSB clase 2. Es importante considerar el uso de cinta adherente (parafilm®) para sellar las placas de Petri o tubos de ensaye, con el fin de evitar la abertura accidental y/o propagación de las esporas. Ante la sospecha de hongos filamentosos como *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* o *Penicillium marneffei* deben ser manejados y trasladados bajo condiciones adecuadas según la Guía de Transporte de Sustancias Infecciosas a las instalaciones adecuadas para realizar su tipificación (cuadro 5-3).

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

Existen muchas clases y tipos de equipos de protección personal (EPP), el recomendado para niveles de bioseguridad clase 2 son: guantes, bata desechable, gafas de seguridad y un cubrebocas quirúrgico. Este último puede ser sustituido por un respirador de alta eficiencia (N95) en caso de manipular hongos filamentosos.

CUADRO 5-3. Requisitos de un laboratorio de acuerdo con los niveles de bioseguridad.

Requisito	Nivel de bioseguridad			
	BSL-1	BSL-2	BSL-3	BSL-4
Aislamiento[a] de laboratorio	No	No	Sí	Sí
Laboratorio sellado a la descontaminación	No	No	Sí	Sí
Flujo de aire hacia el interior	No	Opcional	Sí	Sí
Sistema de ventilación controlado	No	Opcional	Sí	Sí
Aire de salida HEPA	No	No	Sí/No[b]	Sí
Entrada con doble puerta	No	No	Sí	Sí
Laboratorio equipado con transfer y presurizado	No	No	Sí	Sí
Transfer equipado con regadera/ducha	No	No	Sí/No[c]	Sí
Agua de drenaje tratada/descontaminada	No	No	Sí	Sí
Autoclave interna	No	No	Sí	Sí
Autoclave en el mismo laboratorio	No	Opcional	Sí	Sí
Disponibilidad de GSB	No	Sí	Sí	Sí
Monitoreo de la seguridad del personal (cámaras)	No	No	Sí	Sí

[a] Aislamiento físico y operativo respecto al tráfico institucional. [b] Según la localización de salida de aire. [c] Según los agentes biológicos empleados.

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):213-217.

Barbee HL, Taylor JW. *18S ribosomal DNA gene sequence characters place the human pathogen Sporothrix schenckii in the genus Ophiostoma*. Exp Mycol 1992; 16:87-91.

Boekhout T, Kamp M, Guého E. *Molecular typing of Malassezia species with PFGE and RAPD.* Med Mycol 1998; 36(6):429-432.

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; 3:44-49.

Chang A, Wharton J, Tam S, Kovich O, Kamino H. *A modified approach to the histologic diagnosis of onychomycosis.* J Am Acad Dermatol 2007; 57:849-853.

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. *Dermatomicosis. 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. 3a. ed. México. McGraw-Hill 2009: 487-493.

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; 4:164-173.

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):115-118.

Karan K, Torres G, Rady P, Hughes K, Payne D, Tyring S. *Molecular diagnosis of infectious diseases in dermatology*. J Am Acad Dermatol 2005; 53:749-765.

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; 124:142-152.

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.

Miller MJ *et al.* *Guidelines for safe work practices in human and animal medical diagnostic laboratories*. MMWR Surveill Summ 2012; 61(6):1-102

Modalités de diagnostic et prise en charge. Ann Dermatol Venereol 2007;134:7-16.

Novales J. *Histopatología de las micosis profundas*. Dermatología Rev Mex 1983; 27(2-3):128-155.

Perca S, Patterson TF. *The role of antifungal susceptibility testing in the management of patients with invasive mycoses*. Rev Iberoam Micol 1999; 16:180-186.

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.

Salerno RM, Gaudioso J. *Laboratory Biosecurity Handbook*. CRC Press. 2007

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-Enzime-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; 7-46,127-138.

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 onicomicosis: Del KOH a la biología molecular*. Dermatologia 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; 30:2960-2967.

Warnock DW, Johnson EM. *Antifungal drug susceptibility testing*. Current Opin Infect Dis 1997; 10:444-448.

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

Capítulo 6 Dermatofitosis
Capítulo 7 Pitiriasis versicolor
Capítulo 8 Piedras
Capítulo 9 Tiña negra
Capítulo 10 Onicomicosis (queratitis micótica)
Capítulo 11 Otomicosis

CAPÍTULO 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", de seguro 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. Un 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 de forma brusca; de esta manera, se desprendían las escútulas del favus, pero se producían grandes hemorragias. En el siglo XVII, un jesuita utilizó 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 schoenleinii* (en honor a su maestro); publicó sus observaciones entre 1840 y 1845 (figura 1-2A). En 1839, Johann L. Schönlein estudió este hongo y concluyó que el favus se originaba de plantas (véase 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 a *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 (figura 1-5) describió el eccema *marginatum* 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 (figura 1-8) describió un caso originado por *Trichophyton violaceum* como "tricofitosis nodular singular", lo que ahora se conoce como granuloma tricofítico. En 1887, C. Pellizzari observó el típico micelio tricofítico 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 1-6) 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 usó como tratamiento la depilación manual para evitar el crecimiento centrífugo 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.

En 1925, Jean Margarot y M. Devéze señalaron la fluorescencia de los pelos parasitados. En 1927, F. D. Weidman registró la primera infección podal por *Trichophyton rubrum*; en ese mismo año, Arturo Nannizzi (figura 1-15) descubrió el estado teleomorfo de *M. gypseum* como *Gymnoascus gypseum*; otros creyeron que se trataba de un contaminante y esta contribución quedó ignorada más tarde. 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 1-18), siguiendo las reglas de nomenclatura y taxonomía botánicas, clasificó a 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 presentaron modalidades incapacitantes de tiña de los pies, lo cual dio lugar a la obra *Fungi go to war*.

En 1945, Fernando Latapí (figura 1-13) describió en México los primeros casos de tokelau en la sierra norte de Puebla.

En 1954, Norman Conant (figura 1-17) 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 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 *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 1-22), A. Padhye y L. 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 su localización, se manifiestan por afección pilar, engrosamiento ungueal o por placas con eritema y descamación con bordes activos. Dichas 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 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 de localizaciones geográficas, se debe a *T. tonsurans* y *M. canis* fundamentalmente, pero *T. rubrum* se aísla en 10% (en niños 1%), y en algunos países es *T. violaceum*.

CUADRO 6-1. Aspectos epidemiológicos y ecológicos de los dermatofitos.

Dermatofitos			
Antropofílicos	**Zoofílicos**	**Geofílicos**	
Distribución cosmopolita			
E. floccosum *M. audouinii* *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* *T. rubrum* *T. tonsurans* *T. violaceum*	*M. canis* var. *canis* *M. equinum* *M. gallinae* *T. equinum* *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* *T. verrucosum* *M. nanum*†	*M. cookei* *M. gypseum* *M. fulvum*	Anamorfo de *A. cookiellum* *T. ajelloi* *T. terrestre*
Distribución geográfica limitada			
M. langeronii *M. rivalieri* *M. ferrugineum** *T. concentricum*** *T. gourvilli**** *T. megninii* *T. schoenleinii* *T. soudanense**** *T. yaoundei****	*M. canis* var. *distortum* *T. mentagrophytes* var. *erinacei* *T. mentagrophytes* var. *quinckeanum* *M. persicolor* *T. erinacei* *T. quinckeanum* *T. gallinae* *T. simii*	*M. praecox* *M. racemosum* *T. phaseoliforme* *T. vanbreuseghemii* *M. vanbreuseghemii*	*E. stockdaleae* *M. amazonicum* *M. boullardii* *M. magellanicum* *M. ripariae* *T. flavescens* *T. georgiae* *T. gloriae* *T. longifusum*

† Geofílico y zoofílico; * Japón; ** Polinesia, México, Centroamérica y Sudamérica; *** África.

Microsporum audouinii se encuentra en algunas zonas de África (Nigeria) y de manera aislada en el Reino Unido y este de Europa, en particular 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. *Microsporum 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 Estados Unidos de América (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 se presenta un resurgimiento de *T. tonsurans* y *M. audouinii*.

El incremento de la frecuencia de *T. tonsurans* en EUA se ha relacionado con las migraciones de latinoamericanos y se observa en particular en este grupo y en afroamericanos, a veces en epidemias institucionales y escolares; se identifica en hasta 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 conquistadores españoles; en México, hoy 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 de inicio en Asia, pero durante la Segunda Guerra Mundial se exportó a Europa y después 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 localiza 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 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 encuentran 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 HIV, las dermatofitosis se presentan con una frecuencia de 2.2 a 50% de las afecciones cutáneas.

La **tiña de la cabeza** (***tinea capitis***) 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 a mujeres después de la pubertad, alrededor de la menopausia o ancianas, con una frecuencia de 2 a 2.5 por ciento.

La **tiña del cuerpo** (***tinea corporis***) se observa en todas las latitudes, altitudes y climas. Aparece en cualquier sexo y edad. El tokelau afecta grupos étnicos y áreas geográficas específicas.

La **tiña de la ingle y la tiña de los pies** (***tinea cruris*** y ***Tinea pedis***) 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 por ciento.

Las **onicomicosis** por dermatofitos (***tinea unguium***) son las onicopatías más frecuentes; representan alrededor de 50% de las enfermedades de las uñas citadas en la literatura médica mundial.

Dermatomicosis zoofílicas. Las tiñas se observan con alta frecuencia 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 de modo fundamental 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 a veces produce infecciones en humanos; *Trichophyton simii* causa tiñas en perros, monos, aves de corral y humanos en India.

Factores predisponentes

La dermatofitosis tiene en 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 sus principales factores que la propician. También se relacionan con mala higiene y la costumbre de no secarse de forma adecuada la piel, así como con la cercanía continua con alguien afectado.

Etiopatogenia

Los microorganismos causales reciben el nombre de dermatofitos (cuadro 6-2), hongos queratinofílicos que limitan su presencia a estructuras que contienen queratina: pelos, uñas y capa córnea. 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 (véase 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 cualquiera de ellos; en la práctica existe afinidad preferencial por las áreas afectadas (cuadro 6-5).

Los dermatofitos son hongos anamorfos de los géneros *Trichophyton, Microsporum* 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 a la familia Arthrodermataceae (Onygenales), género *Arthroderma* (cuadro 6-4) filo (*phylum*) Ascomycota, y ya se ha descartado *Nannizzia* que antes era la forma teleomorfa de *Microsporum*;

CUADRO 6-2. Clasificación taxonómica de los dermatofitos.

Sexuados	Reino	Fungae
	Filo	Eumycota
	Subfilo	Ascomycotina
	Clase	Ascohymenomycetes
	Orden	Onygenales
	Familia	Arthrodermataceae (Gymnoascaceae)
	Género	*Arthroderma*
Asexuados	Subfilo	Deuteromycotina
	Clase	Hyphomycetes
	Orden	Hyphomycetales
	Familia	Moniliaceae
	Género	*Epidermophyton*
		Microsporum
		Trichophyton

CUADRO 6-3. Clasificación de géneros y especies anamorfos de dermatofitos.

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

*Especies patógenas importantes.

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 humanos (*E. floccosum*) (cuadro 6-3).

Los dermatofitos constituyen un grupo extenso y homogéneo de hongos con características taxonómicas, fisiológicas, antigénicas y patogénicas 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 humano, de los animales a éste o de una persona a otra, de manera directa o por medio de fómites (cuadro 6-1). Los hongos geofílicos se consideran ancestros de los dermatofitos 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 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. Tal vez haya predisposición genética o resistencia natural a la infección, quizá dada por 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; de manera excepcional 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 se presenta reacción inflamatoria intensa; en otros, es mínima e incluso

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

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

puede haber un comensalismo asintomático entre hongo y huésped; en la mayor parte, la principal característica es un infiltrado linfohistiocitario 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

CUADRO 6-5. Frecuencia de dermatofitos y relación con dermatofitosis.

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

*, muy frecuente; **, poco frecuente; ***, excepcional; ●●●, muy frecuente; ●●, frecuencia moderada; ●, poco frecuente.

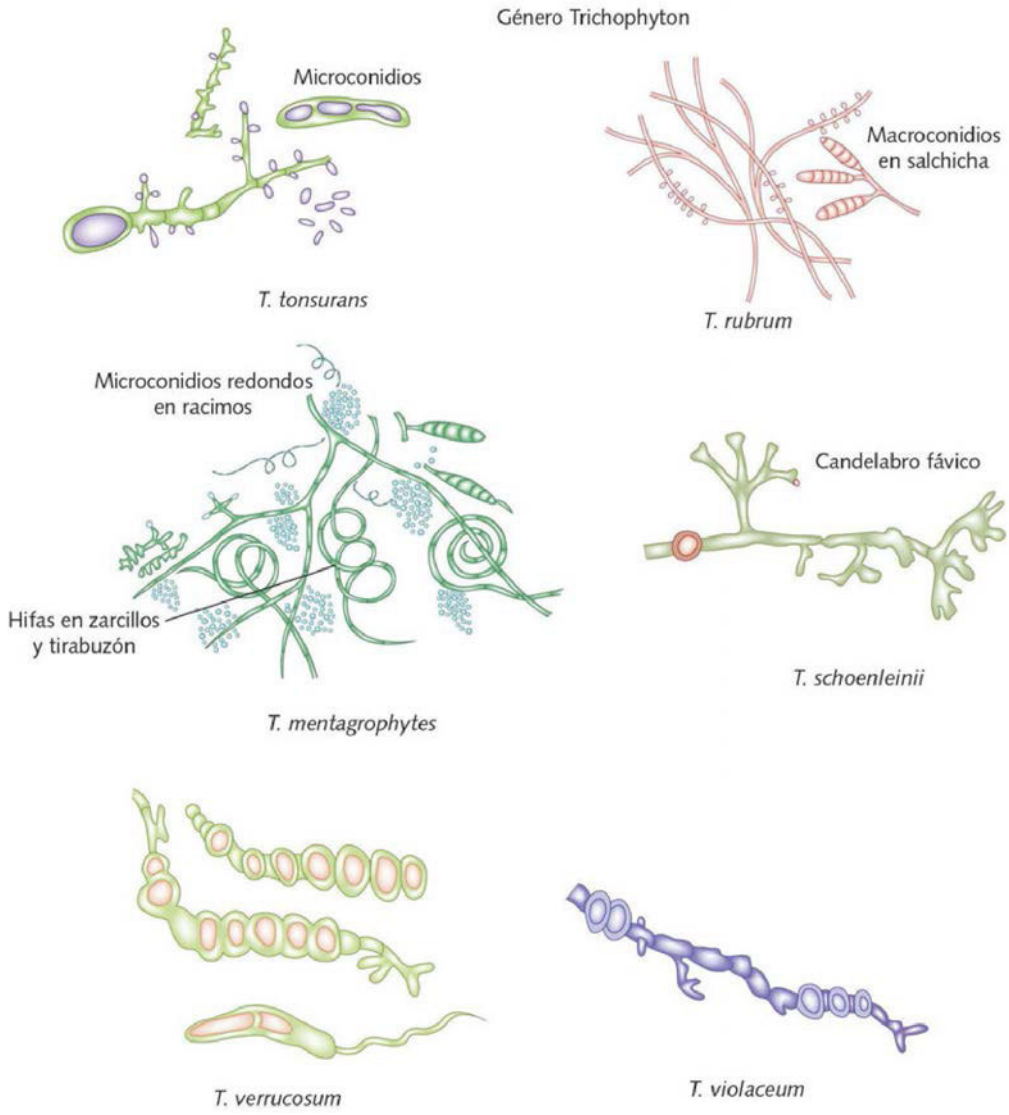


Figura 6-1. Género *Trichophyton*, esporas asexuadas. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E, *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale*. Paris. Maloine, 1979.)

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. Existe 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 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; de inicio 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);

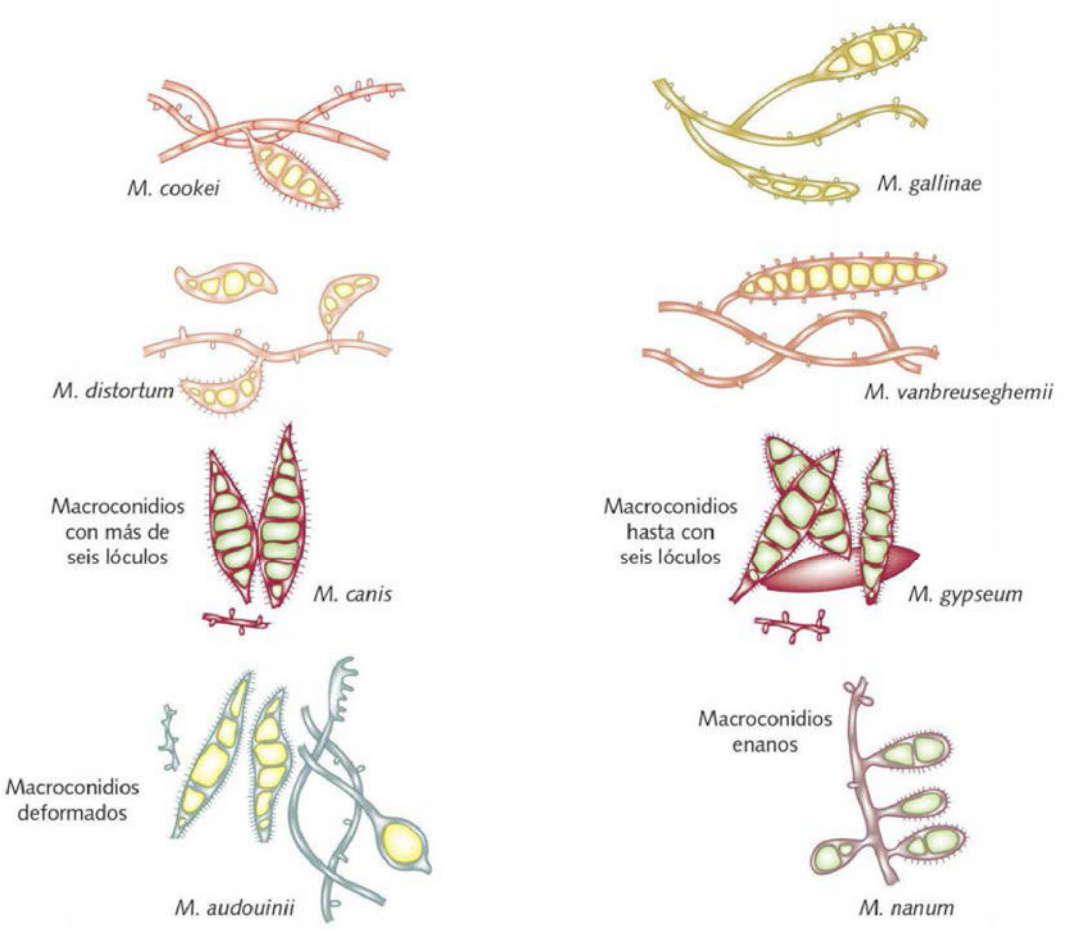


Figura 6-2. Género *Microsporum*, esporas asexuadas. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E, *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale*. Paris. Maloine, 1979.)

se extiende hacia la profundidad sin sobrepasar la zona queratógena (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).

Los artroconidios 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, de seguro 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

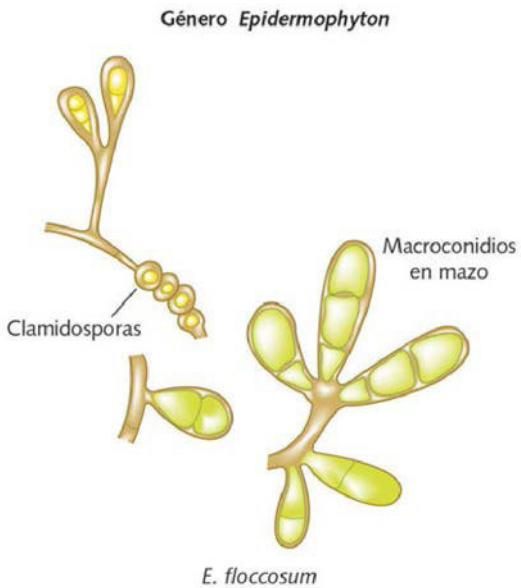


Figura 6-3. Género *Epydermophyton*, conidios característicos. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E, *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale*. Paris. Maloine, 1979.)

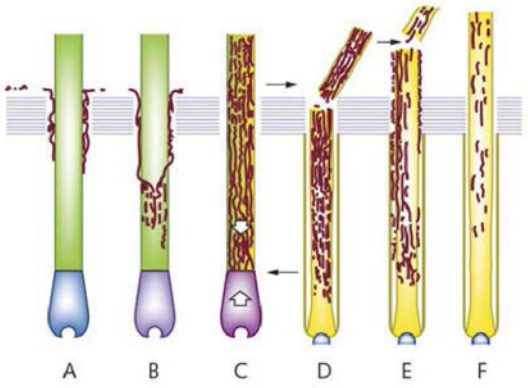


Figura 6-4. **A)** Colonización de la piel cabelluda. **B)** Parasitación inicial del pelo. **C)** Dirección de la invasión, franja de Adamson (flecha). **D)** Pelo tricofítico (endothrix). **E)** Pelo microspórico (ectoendothrix). **F)** Parasitación tipo fávico. (Modificada de Albanese GC, Aste N,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

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 mayor parte 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 sudación contribuyen a los síntomas. La reacción tipo "ide" se genera por la circulación de productos alergénicos, 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; para ello casi siempre se requiere un traumatismo o inmunodepresión.

Aún no se esclarecen las alteraciones inmunitarias; quizá 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 α_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.

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

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

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 seudomicetoma son excepcionales (véase 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. *M. canis* y *T. tonsurans* son los

agentes causales identificados en México; a últimas fechas, se han notificado adultos portadores asintomáticos en las zonas urbanas. Hace 50 años, su frecuencia en México era de 40 a 54%; hoy 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 las que siguen a un contacto breve con un animal, otro niño o un adulto portador. Puede ser seca o inflamatoria, aunque también se presentan 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" (figura 6-5).

Las tiñas tricofíticas originan alopecia difusa con placas pequeñas e irregulares intercaladas con los pelos sanos; a veces, se observan sólo como puntos negros (granos de pólvora) y puede haber lesiones muy pequeñas, con afección de 2 a 3 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 cortadora 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 de manera débil 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 de alopecia de 1 a 2 cm de diámetro o lesiones pustulares en placas alopécicas irregulares. *Epidermophyton floccosum* nunca genera tiña de la cabeza, aunque se han informado unos pocos casos verdaderos y otros que tal vez 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 edad (figura 6-6) y casi nunca en varones; como agentes causales en algunas ancianas se han informado *T. tonsurans*, *M. canis* y *T. rubrum*, fundamentalmente.



Figura 6-5. Tiña de la cabeza. **A)** Tricofítica; **B)** microspórica; **C)** fluorescencia con luz de Wood positiva.

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



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

que se extienden desde la piel cabelluda hasta el 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 por lo común por *T. schoenleinii* y, en ocasiones, por *M. gypseum* u otros dermatofitos; se caracteriza por escútulas, 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 "ratón mojado" y dejan alopecia cicatricial (figura 6-9). La evolución es crónica, sin tendencia a la involución. También pueden 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 quizá se explica por anormalidades de la regulación de la respuesta inmunitaria (que disminuyen la capacidad para reconocer antígenos fúngicos), así como alteraciones cutáneas



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



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

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). En niños predominan *M. canis* y *T. tonsurans,* y en adultos, *T. rubrum,* seguido por *M. canis*. En México, su frecuencia es de 7 a 25%; se presenta por igual en ambos sexos.

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).

Existe 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 zonas 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 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.

Otra variedad poco frecuente es la **dermatosis glútea dermatofítica**, o epidermofitosis de la zona del pañal, que se origina de forma fundamental por *E. floccosum*; se presenta en menores de tres años de edad y afecta la zona del

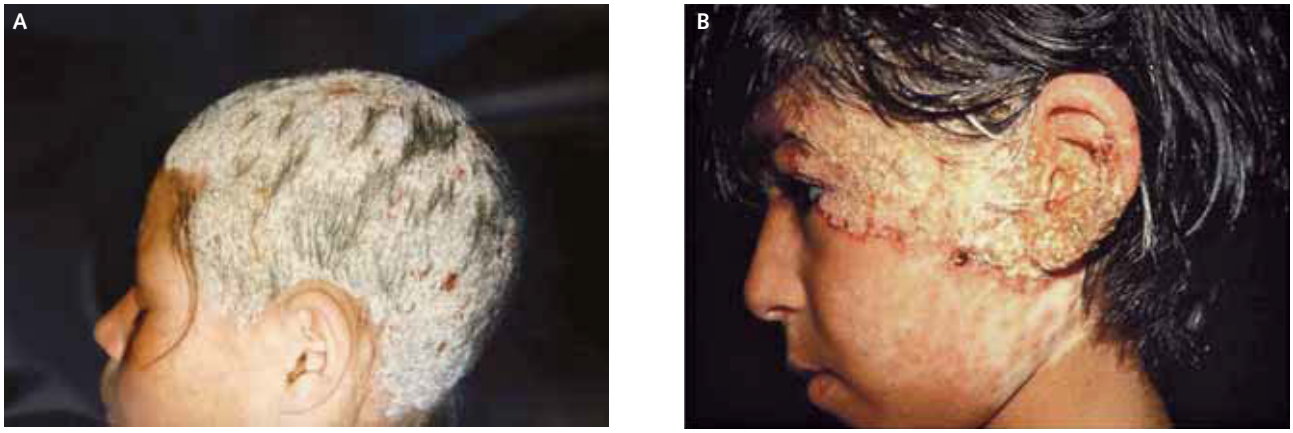


Figura 6-9. **A)** Favus. **B)** Favus causado por *M. gypseum*.

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 por lo regular cabeza, cuello y brazos, y casi siempre se produce por *T. tonsurans.*

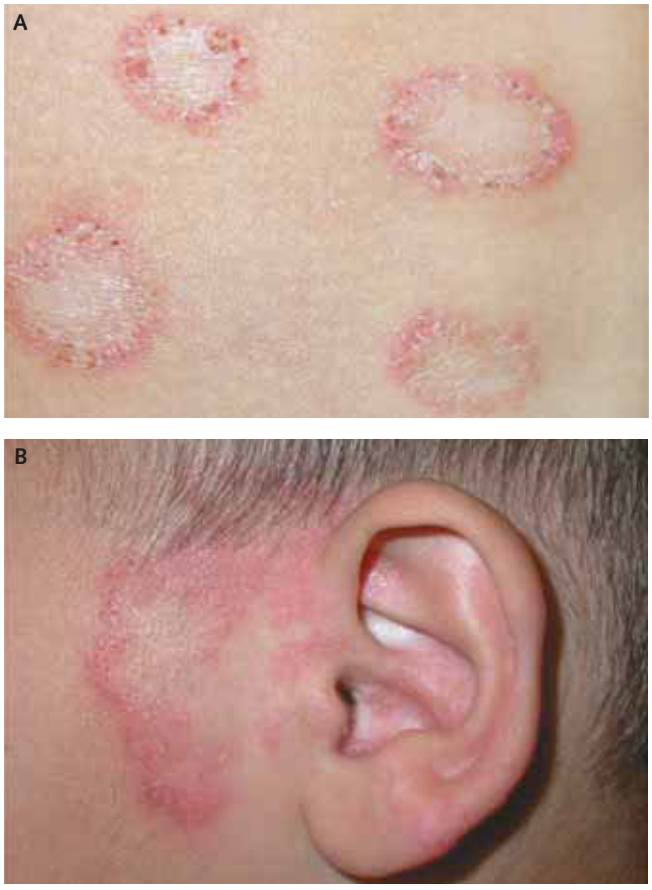


Figura 6-10. Tiña del cuerpo. **A)** Microspórica (por *M. canis*). **B)** Tricofítica (por *T. tonsurans*).

Tiña imbricada, *tinea imbricata*, tokelau o chimberé

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



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

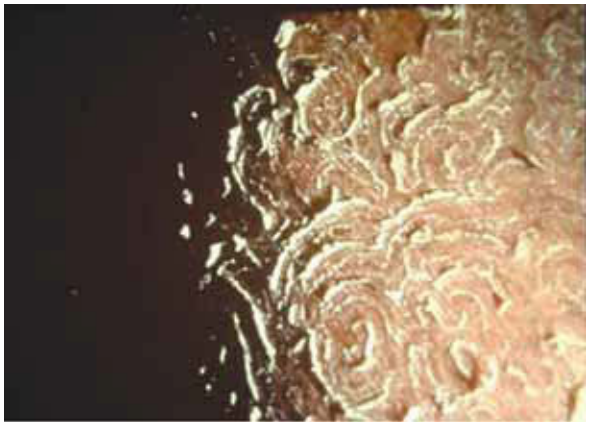


Figura 6-12. Tokelau en indígenas mayas (*T. concentricum*).

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 onicomicosis. No altera pliegues ni piel cabelluda. En ocasiones afecta las uñas o palmas y plantas, pero no se ha definido con claridad 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. 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 incrementado la incidencia en niños, al parecer sin predilección por sexo. 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 por mucho tiempo.

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

Se origina sobre todo por *T. mentagrophytes, T. rubrum* y *T. verrucosum*; pero rara vez la ocasionan *M. canis* y *T. violaceum*, que pueden transmitirse por medio de fómites. 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 cicatricial; por lo general este cuadro clínico se relaciona con



Figura 6-13. Tiña de la ingle.

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 sudación. 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*; se caracteriza por vesículas que a veces adoptan el aspecto de eccema o dishidrosis; puede observarse un borde marginal. Si afecta los



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

pliegues interdigitales se conoce como intertrigo dermatofítico, se presenta 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 onicomicosis, se conoce como síndrome de una mano y los dos pies (figura 6-16); en la localización palmoplantar 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*; puede haber vesículas y ampollas (vesiculoampollar) o ulceraciones y costras melicéricas (aguda), por lo general 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

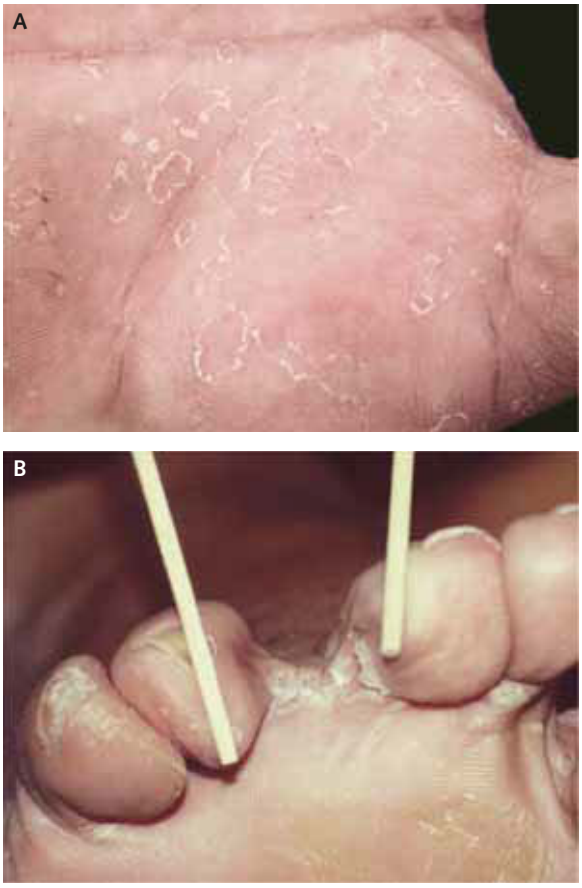


Figura 6-15. **A)** *Tinea manuum*. **B)** *Tinea pedis*.



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

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 dermatofitósico); también puede haber concomitancia con corinebacterias (eritrasma interdigital) y fluorescencia roja con luz de Wood (véase cap. 27).

En niños puede haber una modalidad inflamatoria con lesiones interdigitales o vesículas plantares, pero es más frecuente la forma seca con anhidrosis, descamación fina y pulverulenta, así como acentuación de los pliegues de flexión (figura 6-17).



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

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

Es propia de adultos y áreas urbanas. Representa 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%). 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%). Hoy día, de acuerdo con Hay y Baran, las manifestaciones clínicas se clasifican como se explica a continuación.

Clasificación clínica de onicomicosis

- Subungueal distal-lateral.
- Blanca superficial (o negra superficial).
- Blanca proximal subungueal.
- Distrófica total.
- Mixta.
- Endonyx.
- Secundaria a enfermedades asociadas.
- 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 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 6-18B). La melanoniquia es causada por *T. rubrum*, especies de *Candida* y varios mohos oportunistas, en especial del género *Scytalidium*. 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



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

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

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 mixtas, relacionadas a otras entidades patológicas tales como psoriasis o distrofia ungueal traumática. 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 6-18C). Existen formas secundarias a cualquiera de las formas descritas. Las onicomicosis por *S. dimidiatum* o *S. hyalinum* producen onicólisis y algunas veces paroniquia, y puede dar uñas pigmentadas (véase 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 corticoestropeo, que se observa sobre todo en *tinea cruris*, y consiste en mayor eritema y extensión de las lesiones, presencia de placas satélite, estrías 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 ausencia de tratamiento cura sola en 2 a 5 meses, pero deja una zona de alopecia cicatricial.

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

Granuloma tricofítico o dermatofítico

Aunque los primeros casos se describieron en la cabeza, hoy día 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. Predomina en mujeres, en quienes se localiza en las extremidades inferiores, y se presenta 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 también se han descrito abscesos por dermatofitos.



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

Esta forma granulomatosa, 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 de modo fundamental 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)

Esta forma clínica de micetoma por dermatofitos se ha descrito en inmunocompetentes e inmunosuprimidos (SIDA) y un caso ha mostrado respuesta inmune polarizada a Th2.

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 *T. rubrum, T. tonsurans, M. canis, M. gypseum, M. audouinii* y *M. ferrugineum* (véase 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, es casi exclusiva del norte de África; el hongo invade tejidos profundos y puede afectar vísceras, por lo regular hígado, intestinos, pulmones y sistema nervioso central, así como huesos; en la piel, las lesiones muestran distribución cefalocaudal, y están constituidas por nódulos, lesiones granulomatosas y placas escamosas. Sin duda hay un factor hereditario o racial, pues la mayor parte de los casos se ha descrito en Argelia. Los agentes causales más frecuentes son *T. rubrum*, *T. violaceum* y *T. mentagrophytes*.

Estudio micológico

El estudio con luz de Wood (cuadro 5-1) permite establecer si los pelos presentan fluorescencia o no, y en la práctica sólo hay fluorescencia en pelos microspóricos y en fávicos por *T. schoenleinii* (cuadro 6-6). 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 (véase 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 microscopia de fluorescencia.

En escamas, se observan filamentos largos o tabicados y artrosporados; en tokelau y en corticoestropeo los filamentos son abundantes (figura 6-20; figura 5-5).

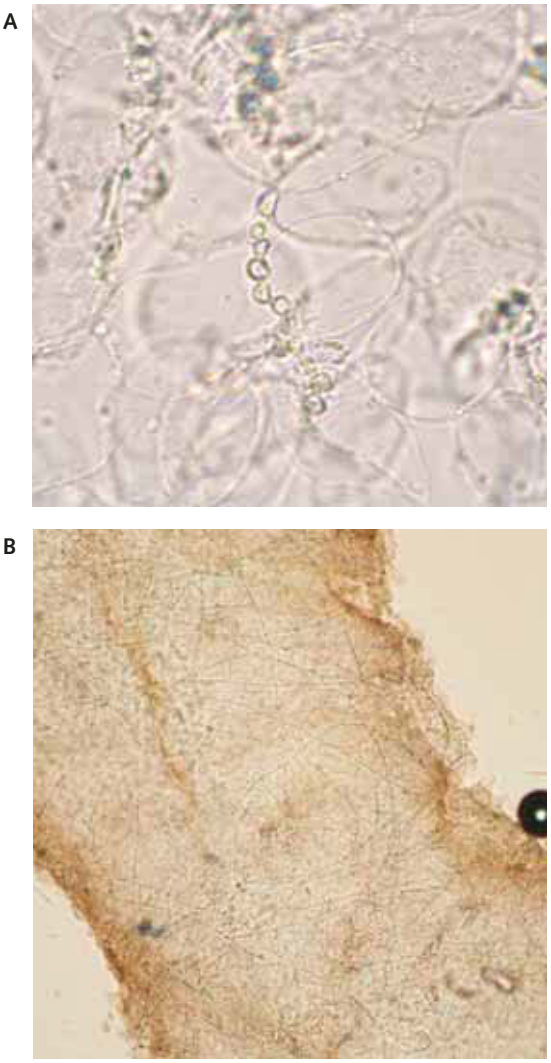


Figura 6-20. Examen directo. **A)** Filamentos artrosporados. **B)** Filamentos en tokelau.

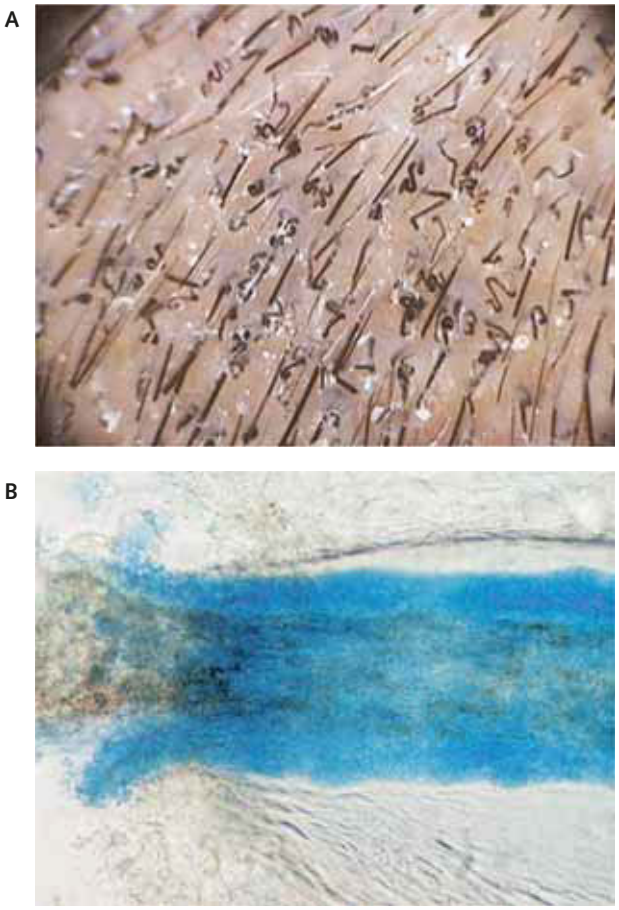


Figura 6-21. Parasitación del pelo. **A)** Examen con dermatoscopio. **B)** *Ectoendothrix*, microspórico.

En el estudio tricoscópico, al observar con el dermatoscopio las placas seudoalopécicas de la tiña microspórica de la cabeza se encuentran pelos cortos, pelos en coma, en sacacorchos (tirabuzón) y vainas peripilares (figura 6-21A).

Al microscopio, los pelos pueden presentar cinco tipos de parasitación (figuras 6-4, 6-21, 6-22 y 6-23; figura 5-2),

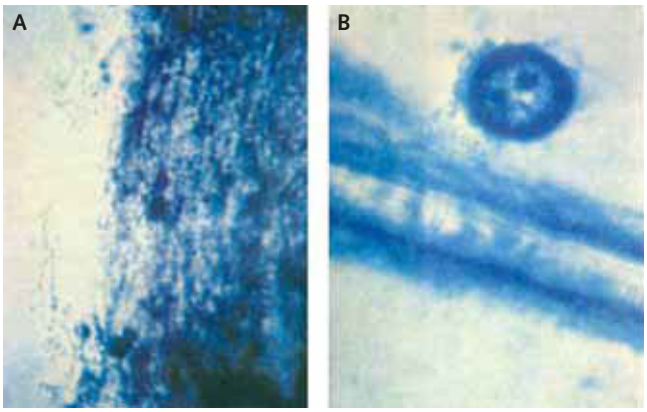


Figura 6-22. Parasitación del pelo. **A)** Microide. **B)** Órganos perforadores.

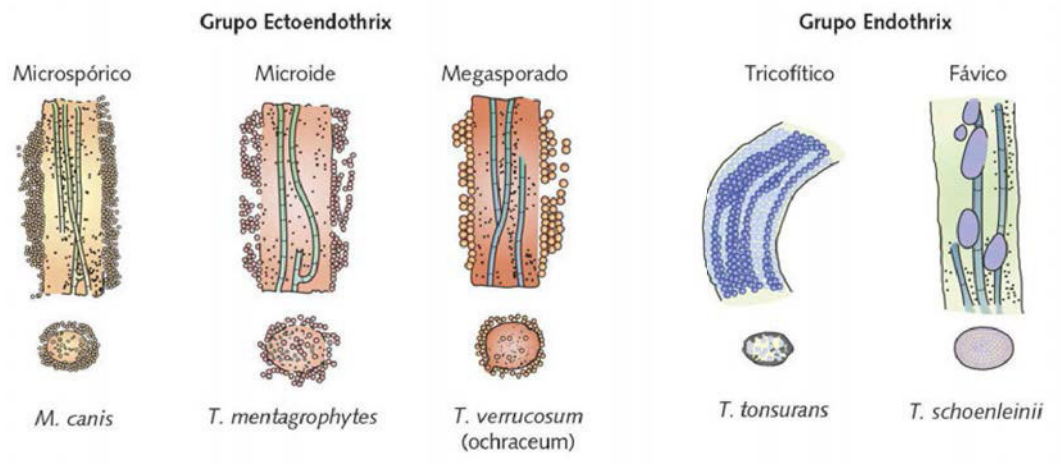


Figura 6-23. Tipos de parasitación del pelo. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E, *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale*. Paris. Maloine, 1979.)

dos endothrix y tres ectoendothrix (cuadro 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.

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 usa 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] (véase 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 (véase 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 1 a 2 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.

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 existen cepas granulosas y plegadas. Los microconidios pueden ser numerosos o escasos, son ovales y nacen a los lados de las hifas; las formas granulosas 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 granulosas (*T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*) con un color blanco cremoso, pulverulentas con los márgenes radiados; en el reverso se presenta 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 con frecuencia se ven hifas en espiral.

CUADRO 6-7. Características de los cultivos de dermatofitos.

	Características de las colonias				Características microscópicas			
Dermatofito	**Crecimiento**	**Color**	**Superficie y aspecto del anverso**	**Reverso**	**Hifas**	**Microconidios**	**Macroconidios**	**Otras características**
E. floccosum	Moderado (10 a 14 d)	Verde oliva, amarillento	Finamente vellosa, plegada, estrellada	Café (marrón) anaranjado	En raqueta, clamidosporas	No hay	En clava o basto, 2 a 3 loc., en "racimos de plátanos" Deformados	Pleomorfismo rápido. No afecta pelo
M. audouinii	Moderado (7 a 10 d)	Gris	Aterciopelada, plana, en "piel de ratón"	Café	Pectinadas, clamidosporas	Poco frecuentes	En huso, extremos afilados, pared gruesa, 6 o menos loc.	No crece en medio con arroz
M. canis	Moderado (6 a 10 d)	Blanco-amarillento	Vellosa, plana, radiada, o lanosa	Anaranjado	En raqueta, clamidosporas, cuerpos nodulares	Ocasionales	En huso, paredes delgadas, más de 6 loc.	Crece en medio con arroz
M. gypseum	Rápido (6 d)	Café canela	Pulverulenta, granulosa, plana	Café		Ocasionales	Escasos, en cigarro o salchicha, pared delgada, 1 a 6 loc.	Pleomorfismo rápido
T. mentagrophytes	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"	*In vitro* perfora pelos en 4 sem. Es ureasa + en 5 a 7 d
T. rubrum	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	*In vitro* no perfora pelos, produce pigmento en agar papa y *"corn meal"*. Var. *granulosum* es ureasa+
T. tonsurans	Moderado (4 a 14 d)	Variable, gris, café (marrón) "sulfuroso"	Crateriforme, cerebriforme, plegada o plana, pulverulenta	Café	Clamidosporas, artrosporas	Piriforme, en globo aerostático	Poco frecuentes	No produce pigmento en agar-papa. Requiere tiamina
T. violaceum	Lento (14 d)	Púrpura o crema	Glabra, cerebriforme, cérea	Púrpura*	Candelabros fávicos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Requiere parcialmente tiamina
T. concentricum	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
T. verrucosum	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; loc. = lóculos; + = positivo; * no siempre.

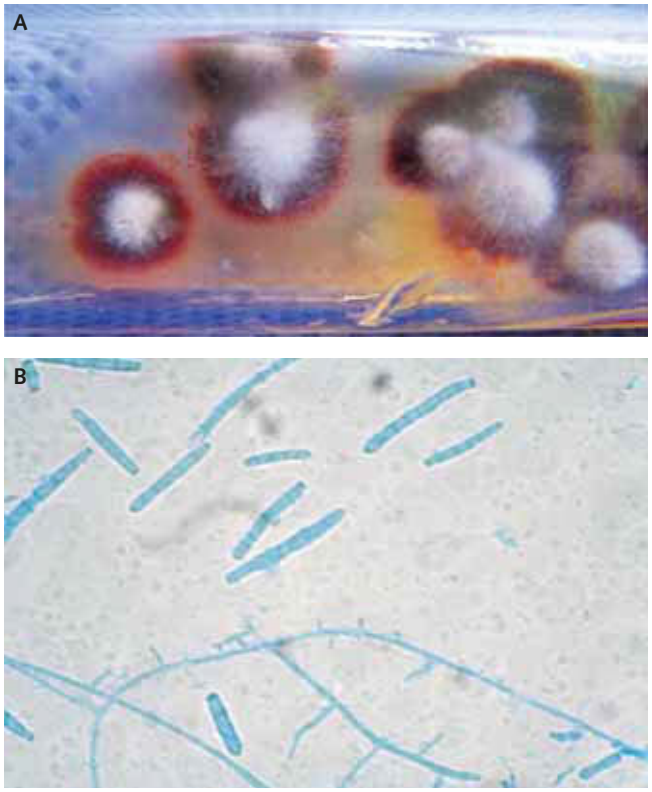


Figura 6-24. *T. rubrum*. **A)** Colonia. **B)** Microconidios y macroconidios en salchicha.



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



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

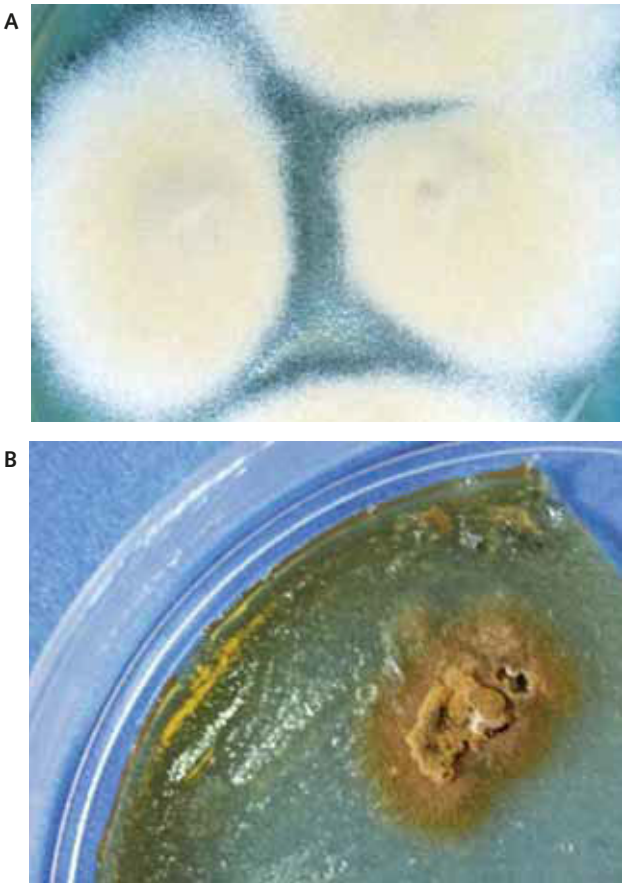
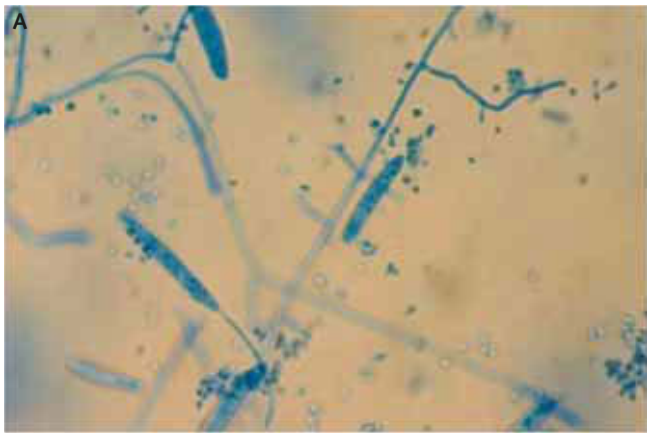


Figura 6-27. Colonias. **A)** *T. mentagrophytes*. **B)** *T. tonsurans*.



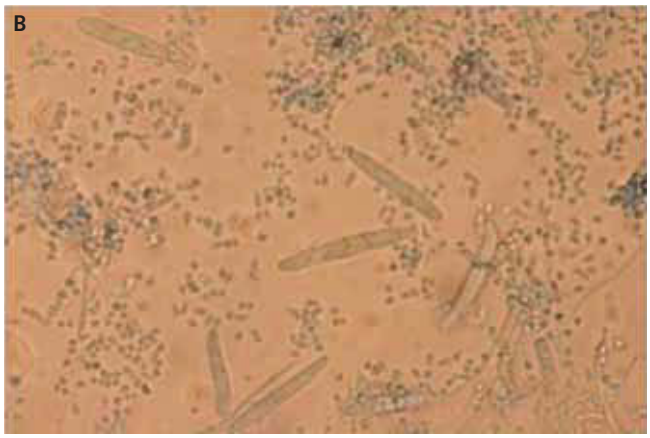




Figura 6-28. *T. mentagrophytes*. **A** y **B)** Microconidios redondos y macroconidios. **C)** Microconidios en racimos e hifas en tirabuzón.

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 tiene 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 el empleo de urea. *T. mentagrophytes* var. *quinckeanum* genera favus en ratones.



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

Van en aumento las infecciones por *T. tonsurans* (figura 6-27B), el cual da lugar a colonias pulverulentas que se pliegan con la edad; el color de la superficie puede ser blanco, gris, café claro o amarillo. Por lo general hay un color café 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 genera colonias glabras o céreas de crecimiento lento y textura firme, de color violáceo o rojizo (figura 6-31). Al microscopio se observan hifas tortuosas y las estructuras de reproducción son poco frecuentes. Los medios con tiamina disminuyen el pleomorfismo y quizá existan macroconidios alargados y microconidios en forma de clava.

T. verrucosum da colonias de crecimiento muy lento con textura dura; el cultivo es más rápido a 37 °C y crece mejor si



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

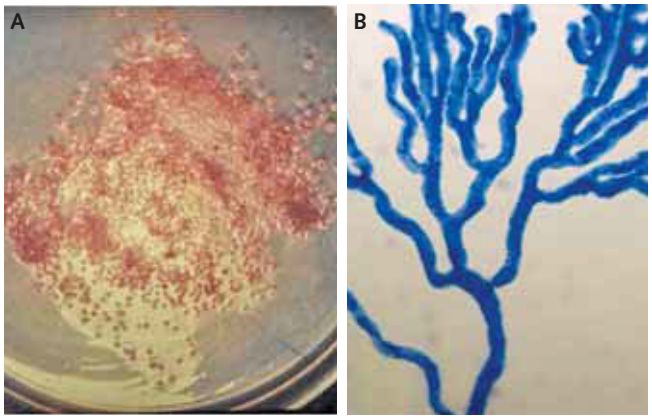


Figura 6-31. **A)** Colonia de *T. violaceum*. **B)** Candelabro fávico.

se adiciona 0.1% de extracto de levadura. Las colonias son vellosas y de color blanco o amarillento (figura 6-32). 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 en "cascabel de serpiente" y son en particular numerosas a 37 °C. Es útil el medio con tiamina.

T. concentricum genera colonias de crecimiento lento y aspecto céreo, de color blanco cremoso o ligeramente rosado, gris o café claro, de superficie blanda, cerebriformes y que al microscopio producen hifas en "asta de ciervo" y clamidosporas; no afecta pelos de la cabeza (figura 6-33).

T. schoenleinii da colonias de crecimiento lento con una superficie glabra de color blanco grisáceo, aspecto cerebriforme y micelio sumergido en los bordes de la colonia (figura 6-34A). 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.

T. soudanense produce colonias glabras de crecimiento lento, con textura suave y flecos radiados o en forma de estrella; el color es anaranjado, pero algunas cepas produ-

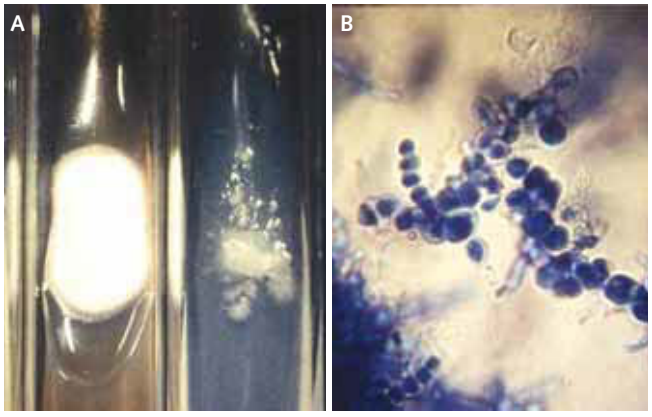


Figura 6-32. *T. verrucosum*. **A)** Colonia. **B)** Clamidosporas en cascabel.

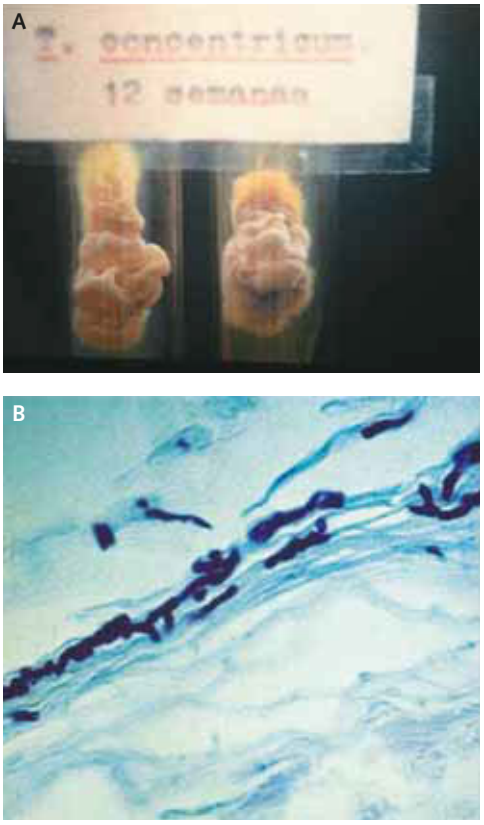


Figura 6-33. *T. concentricum*. **A)** Colonia. **B)** Filamentos en la capa córnea.

cen un color rojo con el tiempo (figura 6-34B). Puede haber filamentos tortuosos, pero su principal característica es la presencia de hifas ramificadas y reflexivas o hifas en pequeños fragmentos; tal vez se observen microconidios piriformes o en clava.

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

Género *Microsporum:* la especie más observada 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 velloso a la superficie; el centro adopta un color café 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 clamidosporas (clamidoconidios). 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

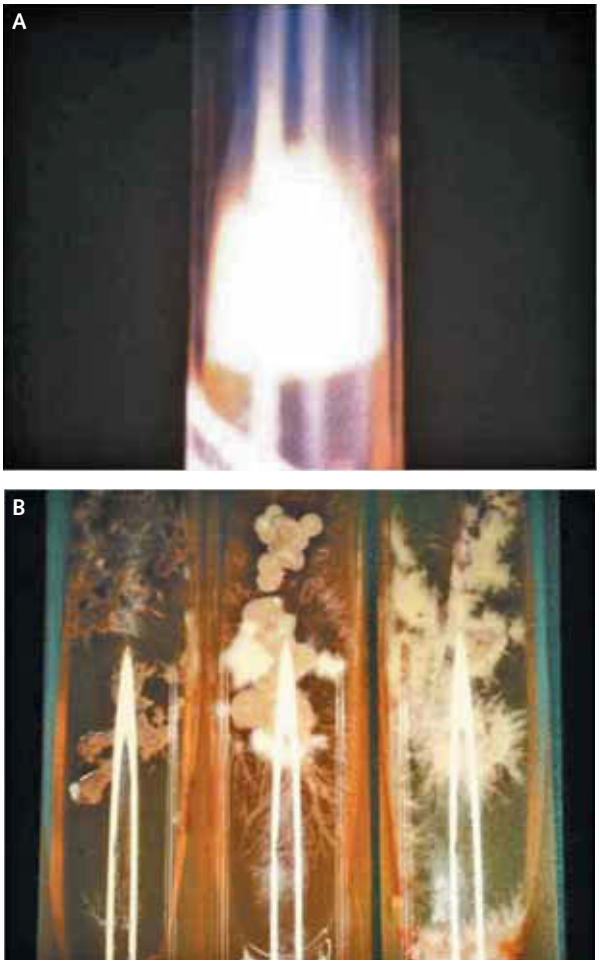


Figura 6-34. **A)** Colonia de *T. schoenleinii*. **B)** Colonia de *T. soudanense*.

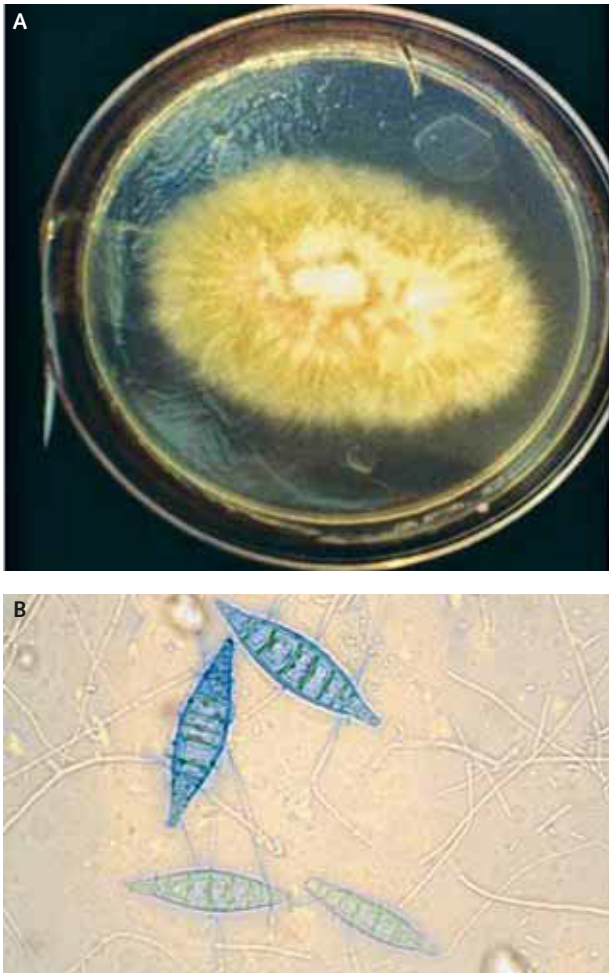


Figura 6-35. *M. canis*. **A)** Colonia. **B)** Macroconidios en huso, más de seis lóculos.

color blanco, textura sedosa y el reverso es de color rosado o durazno (figura 6-36). Pueden existir microconidios alargados y, si hay macroconidios, tienen un aspecto deformado. Se conocen dos variedades: *langeronii* y *rivalieri*, aunque algunos todavía las consideran especies: *M. langeronii* y *M. rivalieri* (figura 6-37). La primera produce colonias de color café o rosado, con surcos radiados; la segunda genera colonias plegadas blanco-grisáceas, céreas, que semejan vidrio de reloj, presenta hifas pectinadas, es decir, con prolongaciones en forma de peine. El dermatofito geofílico de mayor importancia es *M. gypseum* (figura 6-38), el cual desarrolla colonias de crecimiento rápido de color canela o café 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 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 6-36. Colonia de *M. audouinii*.



Figura 6-37. Colonia de *M. rivalieri*.

M. 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.

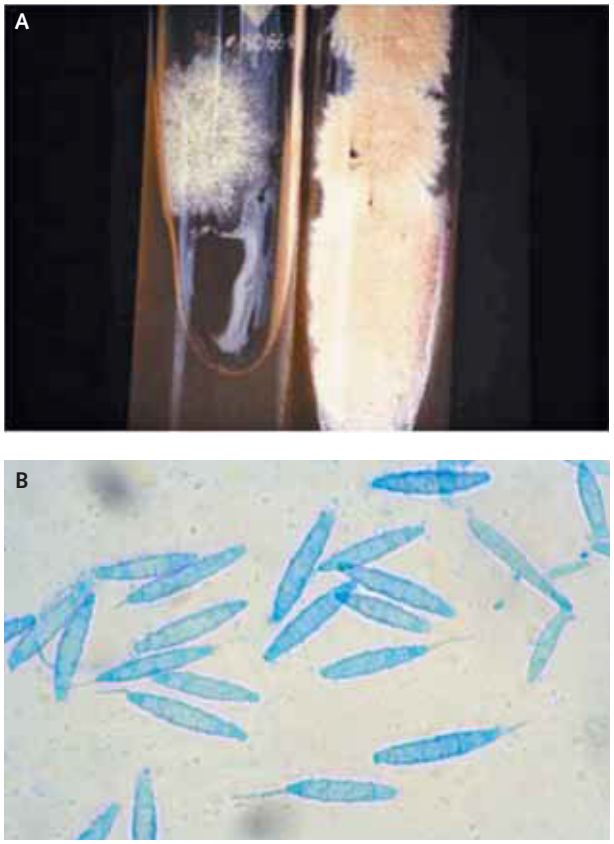


Figura 6-38. *M. gypseum*. **A)** Colonia. **B)** Macroconidios con menos de seis lóculos.

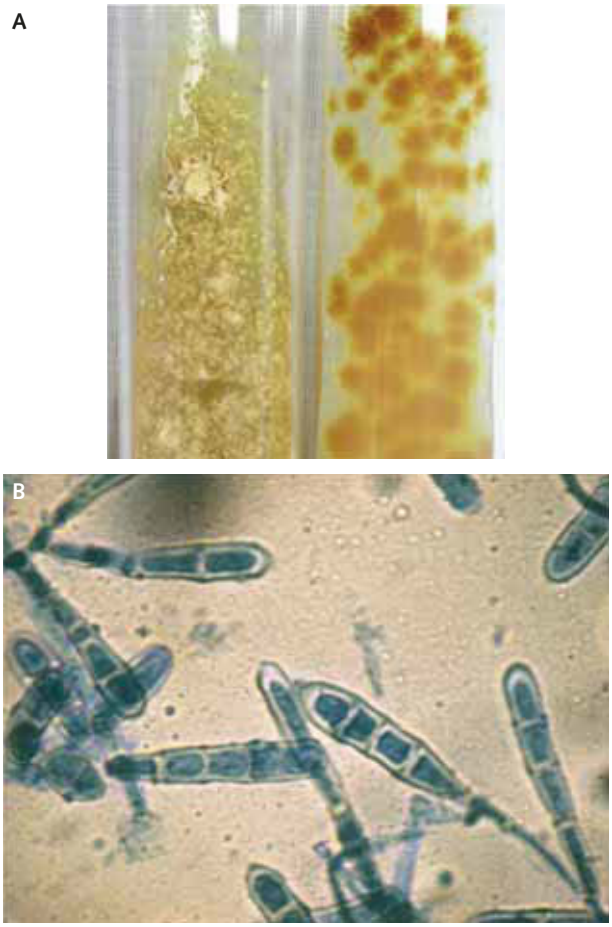


Figura 6-39. *E. floccosum*. **A)** Colonia. **B)** Conidios en mazo.

Género *Epidermophyton*. Sólo tiene una especie patógena para 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 existen microconidios (cuadro 6-7), pero presenta numerosas clamidosporas, sobre todo en colonias viejas; la imagen microscópica hace el diagnóstico.

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

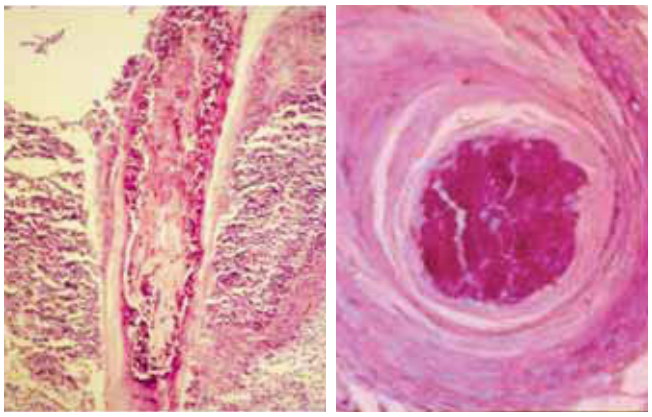


Figura 6-40. Biopsia en tiña de la cabeza, esporas y filamentos en el folículo piloso.

células córneas. En la 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 hallan 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 es capaz de 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 existir 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 cuerpo extraño; en el micetoma, hay granos de 80 a 500 micrómetros con filamentos abundantes y fenómeno de Splendore-Hoeppli. En onicomicosis subungueal, las esporas o los filamentos se observan en el hiponiquio o en el lecho 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 o de Gomori-Grocott.

Datos de laboratorio

Luz de Wood

Se realiza en un cuarto oscuro y se usa una lámpara de luz ultravioleta de 320 a 400 nm y que da una fluorescencia verde en pelos microspóricos, blanco azulosa en el favus, y no la genera en tiñas tricofíticas (figura 5-1A).

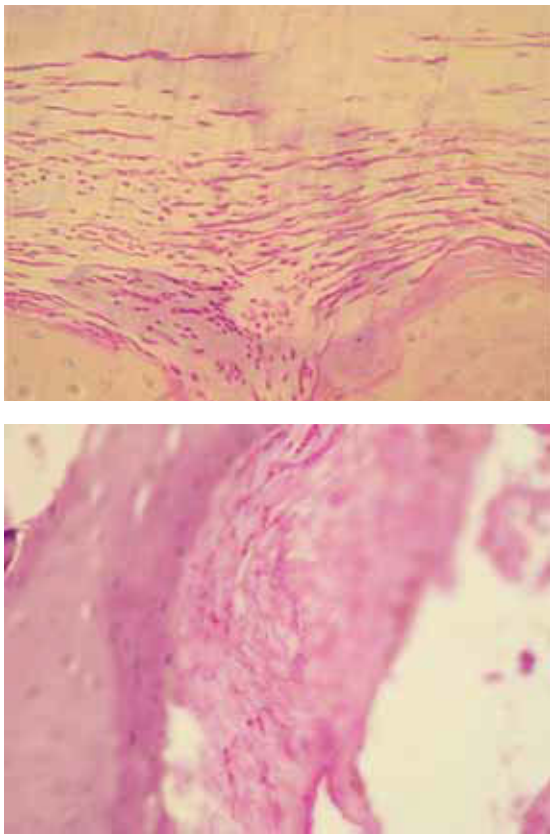


Figura 6-41. Biopsia en onicomicosis, filamentos en la lámina ungueal.

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; este hongo es similar a *T. rubrum,* pero por esta característica algunos autores lo consideran una especie diferente.

Prueba de órganos perforadores

Se practica *in vitro* para producir perforaciones transversales en los pelos. Se usan pelos de color claro (de preferencia



Figura 6-42. Prueba de ureasa.

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* (véase 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 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 de modo abundante.

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* también emplean 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.



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).

Biología molecular

La identificación de las especies de dermatofitos se basa en la morfología macroscópica y microscópica, sin embargo,

se ha complicado debido a las similitudes de los diferentes agentes causales, variabilidad morfológica de especies y el polimorfismo.

Aunado a esto, el reciente uso de quimioterapias ha contribuido a la modificación morfológica 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 diferencias genéticas se consideran más estables y precisas que las fenotípicas, por lo que los estudios se han basado principalmente en el DNA mitocondrial (mtDNA) y en el DNA ribosomal (rDNA) mediante uso de endonucleasas de restricción.

Estudios recientes han determinado que las diferencias o similitudes entre los géneros y especies, está reflejado por el contenido de citosina-guanina (G+C) en sus cadenas de ácidos nucleicos. Debido a esto, se han desarrollado nuevos métodos quimiotaxonómicos, como: electroforesis en disco de proteínas filtradas de un cultivo, pirólisis mediante cromatografía gas-líquido para estudiar ácidos grasos, electroforesis en gel de poliacrilamida de las proteínas celulares e isoelectroenfoque de extractos celulares en geles de poliacrilamida en capa fina.

Las técnicas de PCR con secuenciación de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP, y PCR en tiempo real (RT-qPCR), 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*. Mediante el empleo del RFLP, se ha llevado a cabo la tipificación del 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.

Se ha demostrado que los cuatro géneros anamórficos tradicionales: *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton* y *Chrysosporium* (no dermatofito), no son todos monofiléticos; el primero se acomoda en los árboles filogenéticos dentro de los clados formados por especies de *Microsporum* y *Epidermophyton* y el último se agrupa con los *Trichophyton* geofílicos, filogenéticamente distantes de *Chrysosporium merdarium,* la especie tipo.

Algunas especies consideradas verdaderas ya no lo son, sino se consideran semejantes con otras (cuadro 6-8).

La alta calidad del ácido ribonucleico mitocondrial (mtRNA) fúngico se ha confirmado mediante el empleo de electrotransferencia Northern (*Northern Blot*) con β-actina, que consiste en la detección de moléculas de RNA de una secuencia dada, separadas por electroforesis de acuerdo a su tamaño.

Para evaluar la variabilidad genética se ha usado el análisis RAPD, una técnica de amplificación aleatoria de DNA polimórfico, que se basa en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), donde los fragmentos de DNA obtenidos se amplifican en regiones aleatorias con iniciadores (cebadores o *primers*) elaborados con secuencias de DNA sintético. Presenta las ventajas de no requerir una gran cantidad ni un alto grado de pureza del material genético, ser rápida y poder distinguir de manera simultánea muchos organismos. Esta tecnología ha sido usada para análisis de diversidad genética y mejoramiento genético.

Ha sido utilizada para la diferenciación de *T. mentagrophytes* var. *interdigitale, T. rubrum* y *E. floccosum.* En general, *T. mentagrophytes* tiene un taxón heterogéneo, pero

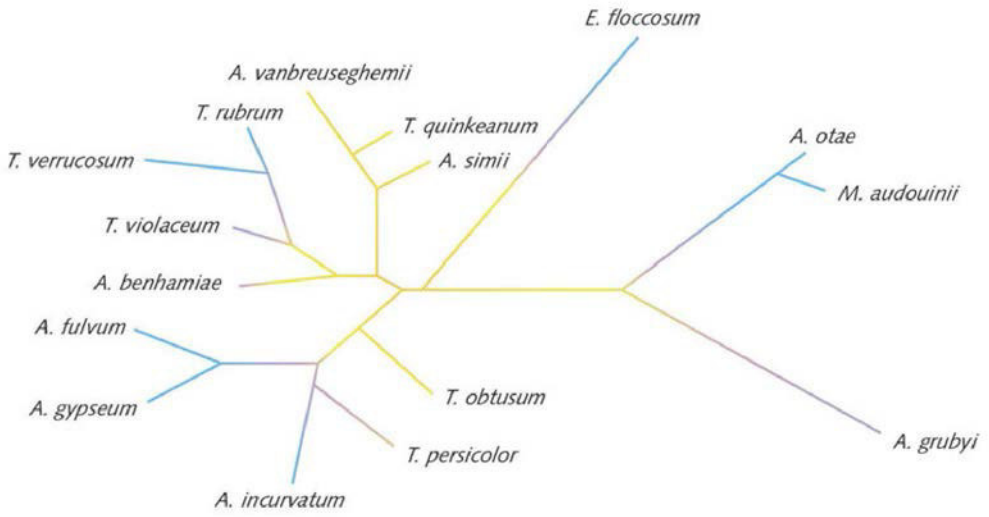


Figura 6-44. Árbol filogenético en dermatofitos. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London. Arnold 1998.)

CUADRO 6-8. Diferentes especies de dermatofitos recientemente considerados sinónimos (Modificado de Guarro J. *Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(1):33-39).

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

T. interdigitale, de acuerdo a sus perfiles de restricción del mtDNA, es homogéneo en Japón y muy similar a *A. vanbreuseghemii.* Puede considerarse que *T. tonsurans* y *T. schoenleinii* son variantes de *T. mentagrophytes*.

Se ha detectado heterogeneidad molecular de *Microsporum* y presencia del complejo *M. canis*, que en sentido amplio es zoofílico, pues existen otras especies relacionadas desde el punto de vista biológico, como *M. audouinii*, *M. langeronii*, *M. rivalieri*, *M. distortum*, *M. equinum* y *M. ferrugineum* que son conespecíficas con *M. canis*. Los epítetos *distortum, equinum, langeronii* y *rivalieri* hoy día se están reduciendo a sinónimos.

Trichophyton eboreum es una nueva especie y su teleomorfo es *Arthroderma olidum*. Dentro del complejo *Trichophyton rubrum* se incluyen a *T. rubrum* y *T. violaceum*, que no presentan fase teleomorfa y que al parecer experimentan un tipo de reproducción clonal. De igual modo *T. raubitschekii* (ureasa positiva) y *T. soudanense*, se consideran sinónimos de *T. rubrum*. Al complejo *Arthroderma vanbreuseghemii* se relacionan tres anamorfos: *T. tonsurans* (antropofílico), *T. equinum* (infecciones en equinos) y *T. interdigitale.* Este último es la única especie que presenta heterogeneidad desde el punto de vista ecológico ya que incluye tanto cepas antropofílicas, como zoofílicas que fenotípicamente son indistinguibles de *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulosum* y *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes.*

En la onicomicosis, para aumentar la sensibilidad y la especificidad del método de diagnóstico molecular, se ha empleado PCR seguida de RFLP; encontrándose amplificación de los fragmentos del gen que codifican para la 18S-rRNA en uñas enfermas, no así en uñas sanas; para reconocer las especies se han empleado los patrones obtenidos de los RFLP empleando enzimas de restricción, lo que ha ayudado al reconocimiento de las distintas especies involucradas en estas patologías. Por otra parte, la PCR en tiempo real (*RT-qPCR*) 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.

En ésta, el producto de una amplificación es empleado como molde para realizar una segunda amplificación con iniciadores ubicados en ella. Este tipo de PCR tiene la ventaja de brindar alta sensibilidad y especificidad, evitando posibles hibridaciones inespecíficas de los iniciadores.

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.

Complicaciones

Infección agregada y dermatitis por contacto; en pies, erisipela; en ingles, dermatitis crónica, o la aplicación a largo plazo 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, foliculitis y dermatosis pustular erosiva; la tiña del cuerpo, con psoriasis, dermatitis seborreica (sobre todo con las llamadas eccemátides figuradas), pitiriasis rosada, liquen simple, eccema numular, granuloma anular, liquen plano, lupus eritematoso, pitiriasis versicolor (figuras 7-2 a 7-5) y eritema anular centrífugo. El tokelau, con ictiosis y psoriasis. La tiña de la ingle, con candidosis (figura 20-9), eritrasma (figura 27-1), psoriasis invertida, dermatitis sebo-

rreica y dermatitis por contacto; la de la barba, con sicosis vulgar, sifílides 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 32-10). 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 del fármaco es cada vez más limitada en todo el mundo.

Es posible agregar antimicóticos tópicos o disulfuro de selenio a 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 de modo ligero 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.

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 por 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 cicatricial.

Se puede usar con igual eficacia terbinafina, 62.5 mg/día si los pacientes pesan menos de 20 kg; 125 mg/día, si pesan 20 a 40 kg, y 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, en ocasiones hay que prolongarlo más tiempo o administrar el doble de la dosis. 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 3 a 4 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.

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 1 a 2 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 a 0.5 a 1%, el ungüento de Whitfield (vaselina con ácido salicílico a 3% y ácido benzoico a 6%) o tolnaftato a 1% en solución, crema o polvo; este grupo también comprende tolciclato, tolindato, pirrolnitrina y ácido undecilénico, así como griseofulvina tópica. Existen muchos imidazoles tópicos y se encuentran en aumento constante: miconazol a 2% o clotrimazol a 1% (crema o solución) aplicados dos veces al día, isoconazol (en crema o solución), oiconazol (crema), tioconazol (crema o solución), sulconazol (crema), econazol (crema o solución), ketoconazol (crema), bifonazol (crema o solución); también naftifina y terbinafina (crema, solución y emulsión-gel), la ciclopiroxolamina (crema o solución) y la butenafina (crema y solución a 1%); pueden aplicarse 1 o 2 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 lipogeles.

En caso de infección secundaria, se emplean fomentos con antisépticos, ácido acético, clioquinol (Vioformo®), retapamulina, mupirocina, fusidato sódico o tintura de Cas-

tellani; si hay celulitis, se prescriben antibióticos sistémicos. Cuando se presenta dermatitis por contacto, conviene tratarla antes de proporcionar antimicóticos.

En general las uñas son resistentes al tratamiento tópico, y se incrementa la penetración de los fármacos por medio de oclusión y con coadyuvantes en el transporte, entre los que se pueden mencionar, al hidroxipropilquitosán, polímeros bioadhesivos como Carbopol 971P® y Klucel MF®, así como "modificadores de superficie" como el ácido tartárico y el ácido fosfórico en gel. 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 a 40%. La avulsión ungueal eleva el índice de curación de 47 a 82%, al igual que la combinación de un antimicótico sistémico con un tópico.

Algunos indicadores de difícil respuesta al tratamiento de las onicomicosis son: 1) distrofia total, 2) involucro del borde lateral de la lámina ungueal, 3) afección de la matriz, 4) dermatofitoma, 5) parches y estrías en la lámina ungueal y 6) hiperqueratosis subungueal de más de 2 mm de grosor.

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 de manera mensual; esta técnica tan sencilla permite observar si hay mejoría o invasión fúngica proximal. Se ha propuesto una escala para evaluar la gravedad de las onicomicosis, llamada OSI (por sus siglas en inglés, *Onychomycosis Severity Index*) (figura 6-45).

De manera práctica, las pautas para indicar tratamiento local son:

a) Onicomicosis subungueal distal y lateral con afección de menos de 50% de la superficie de la lámina ungueal.
b) Onicomicosis blanca superficial "clásica".
c) Infección debida a hongos filamentosos (exceptuando a las especies de *Aspergillus*, que por lo regular no responden).
d) Paciente que no tolera el tratamiento por vía oral.
e) Pacientes que requieren terapia de mantenimiento posterior a tratamiento sistémico.

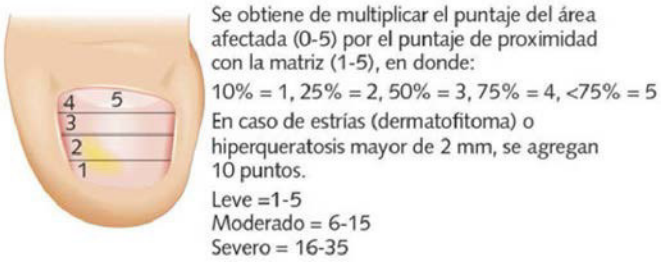


Figura 6-45 Índice de gravedad de onicomicosis. (Modificada de: Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J, Elewski B. A *new classification system for grading the severity of onychomycosis*. Arch Dermatol 2011; 147(11):1277-1282.)

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 transaminasas, 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/día una semana de cada mes, durante al menos cuatro meses.

La terbinafina se usa en dosis continuas de 250 mg/día por 3 a 4 meses o en terapia intermitente, 500 mg/día una semana de cada mes, durante al menos 3 o 4 meses. No existe un consenso del tratamiento de infecciones ungueales por mohos no dermatofitos, sin embargo, los antifúngicos locales y la terbinafina se consideran como la mejor opción en estos casos.

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 onicomicosis 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 a 28%, la amorolfina a 5%, el ciclopirox a 8%; existe una combinación de este último con hidroxipropilquitosán (biopolímero extraído de la coraza de crustáceos como el cangrejo) que facilita el transporte del antimicótico a través de las capas de queratina de la lámina ungueal; o el bifonazol a 1% combinado con urea a 40%. Esta combinación, aplicada bajo oclusión, permite la avulsión química ungueal en 2 a 4 semanas, lo que acorta el tiempo de tratamiento; estos productos, por la incomodidad relativa, se recomiendan cuando hay pocas uñas afectadas, en niños o ancianos, en pacientes con infecciones mixtas, o ante contraindicaciones para antimicóticos sistémicos. Se ensaya la terbinafina en laca ungueal.

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 por lo regular se proporciona por un tiempo más breve. Otros tratamientos, son láser de dióxido de carbono (CO_2), Nd-Yag y Q-Clear y la terapia fotodinámica, con la cual se pueden producir fotoinactivación y antisepsia ablativa fototérmica (fototermólisis). Está bajo estudio un nuevo sistema de liberación de fármaco de manera transungueal mediante ultrasonido de baja frecuencia, que incrementa la permeabilidad de la lámina ungueal.

Se han propuesto criterios de curación en onicomicosis 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 alteraciones no necesariamente traduce persistencia de la infección cuando el tratamiento ha sido adecuado.

Por otra parte, los siguientes datos indican fracaso del tratamiento: 1) alteraciones sugestivas de onicomicosis en >10% de la superficie ungueal; 2) cambios de coloración (blanco-amarillento, anaranjado o café); 3) onicólisis, y 4) hiperqueratosis lateral y del borde de los pliegues ungueales laterales.

Pueden presentarse algunas 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 menos tiempo, lo que evita efectos colaterales e interacciones. En el capítulo 35 se presenta mayor 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 sudación 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 existe 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 cicatricial. 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):285-290.

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.

Alshawa K, Lacroix C, Benderdouche M, Mingui A, Derouin F, Feuilhade de Chauvin M. Increasing incidence of *Trichophyton tonsurans* in Paris, France: a 15-year retrospective study. Br J Dermatol 2012; 166(5):1149-1150.

Arenas R. *Dermatofitosis en México*. Rev Iberoam Micol 2002; 19:63-67.

Arenas R. *Las onicomicosis. Aspectos clinicoepidemiológicos, micológicos y terapéuticos*. Gac Méd Mex 1990; 126(2):84-91.

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 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 incognito*. Clinics in Dermatology 2010; 28:137-139.

Arenas R, Ocejo D. *Onicomicosis: frecuencia actual en un departamento de dermatología de la Ciudad de México.* Dermatol Rev Mex 1997; 41(5):171-175.

Arenas R, Rosales C. *Onicomicosis 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.* *Onicomicosis 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.

Arenas R, Torres E, Amaya M, Rivera ER, Espinal A, Polanco M, Fernández R, Isa-Isa R. *Tinea capitis. Emergencia de Microsporum audouinii y Trichophyton tonsurans en la República Dominicana*. Actas Dermosifilogr 2010; 101(4):330-335.

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. *A new classification of onychomycosis*. J Am Acad Dermatol 2011; 65(6):1219-1227.

Brasch J, Gräser Y. *Trichophyton eboreum* sp. nov. isolated from human skin. J Clin Microbiol 2005; 43:5230-5237.

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; 47:288-291.

Caire P. *Quatorze cas de tinea imbricata decouverts dans la region tojolabal de l'etat de Chiapas (Sud-ouest du Mexique) caracteristiques mycologyques et remarques sur le traitement par la griseofulvine et le ketoconazole.* Bull Soc Myc Méd 1984; XIII (1):73-78.

Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P DeCoster J, Elewski B. *A new classification system for grading the severity of onychomycosis.* Arch Dermatol 2011; 147(11):1277-1282.

Chiapello LS, Dib MD, Nuncira CT, *et al.* *Mycetoma of the scalp due to* Microsporum canis*: hystopathologic, mycologic, and immunogenetic features in a 6-year-old girl*. Diag Microbiol Infect Dis 2011; 70:145-149.

Chia CH, Dahl MV. *Kerion Mimicking Erosive Pustular Dermatosis in Elderly Patients*. Cutis 2013; 91:73-77.

Córdova ME, Arenas R, López C, Crespo A, Monroy E. *Síndrome de Down. Frecuencia y características de la onicomicosis 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 BE, Mayser GP, Gupta AK. *Efficacy, safety and tolerability of topical terbinafine nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: results from three randomized studies using double-blind vehicle-controlled and open-label active-controlled designs*. JEADV 2013, 27, 287-294.

Elewski BE. *Tinea capitis: A current perspective*. J Am Acad Dermatol 2000; 42(1):1-20.

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 (Suppl. 2):6-13.

Gräser Y, Scott J, Summerbell R. *The new species concept in dermatophytes. A polyphasic approach*. Mycopathologia 2008; 166:239-256.

Grover C, Khurana A. *An update on treatment of onychomycosis*. Mycoses 2012; 55: 541-551.

Guarro J. *Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30(1):33-39.

Gupta AK, Paquet M, Simpson MF, Tavakkol A. *Terbinafine in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: a meta-analysis of efficacy for continuous and intermittent regimens*. JEADV 2013, 27, 267-272.

Gupta AK, Sibbald G, Lynde ChW *et al.* *Onychomycosis in children: Prevalence and treatment strategies*. J Am Acad Dermatol 1997; 36:395-402.

Hernández-Bel P, Malvehy J, Crocker A, Sánchez-Carazo JL *et al.* *Un nuevo marcador dermatoscópico de* tinea capitis*: pelos en coma.* Actas Dermosifilogr 2012; 103:836-837.

Hughes R, Chiverini C, Bahadoran P. *Corckscrew hair: a new dermoscopic sign for diagnosis of* tinea capitis *in black children*. Arch Dermatol 2011;147(3):355-356.

Isa-Isa R, Arenas R, Isa M. *Inflammatory* tinea capitis: *kerion dermatophytic granuloma and mycetoma.* Clinics in Dermatology 2010; 28:133-136.

Kraemer A, Hein J, Heusinger A, Mueller RS. *Clinical signs, therapy and zoonotic risk of pet guinea pigs with dermatophytosis.* Mycoses, 2013, 56, 168-172.

Liang Tey H, Soon Leong Tan A, Chew Chan Y. *Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of* tinea capitis. J Am Acad Dermatol 2011; 64:663-670.

Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. *Dermatophytoses in Mexico City.* Mycoses 1994; 37(1-2):49-52.

Mapelli E, Gualandr L, Cerri A, Meni S. *Comma hairs in* tinea capitis: *a useful dermatoscopic sign for diagnosis of* tinea capitis*.* Pediatric Dermatology 2012; 29(2):

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.

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.

Rebollo N, López Bárcenas A. Arenas R. *Tiña de la Cabeza.* Actas Dermosifilogr 2008; 99:91-100.

Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A. *Trichoscopy update 2011.* J Dermatol Case Rep 2011; 5(4):82-88.

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 Microsporum 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 hairbrush 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.

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.

Vásquez 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.

Verrier J, Kra¨henbu¨hl L, Bontems O, Fratti M, Salamin K, Monod M. *Dermatophyte identification in skin and hair samples using a simple and reliable nested polymerase chain reaction assay*. B Ass Dermatol 2013 168, pp 295-301.

Zaraa I, Hawilo A, Aounallah A *et al.* *Inflammatory* Tinea capitis: *a 12-year study and a review of the literature*. Mycoses, 2013, 56, 110-116.

CAPÍTULO 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 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 relacionó 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 1989, Guého y Meyer confirmaron la sinonimia de las especies *P. ovale* y *P. orbiculare* al demostrar una complementariedad DNA/DNA superior a 85%, por lo que hoy día *Pityrosporum* y *Malassezia* se reconocen como sinónimos, y se deja a este último término como válido. 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.

Entre 2010 y 2011, Cabañes, Vega y Castellá, comunicaron una nueva especie aislada de la piel de conejos: *Malassezia cuniculi*.

Sinonimia

Tiña o *tinea* versicolor.

Definición

Micosis superficial de distribución mundial ocasionada por una especie de *Malassezia* (*Malassezia furfur, sensu lato*), que 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 los niños, y principalmente en la cara. La taxonomía del género *Malassezia*, desde su creación, siempre ha sido motivo de controversia (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%; su 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 de edad; 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 incidencia 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 tal vez 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

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

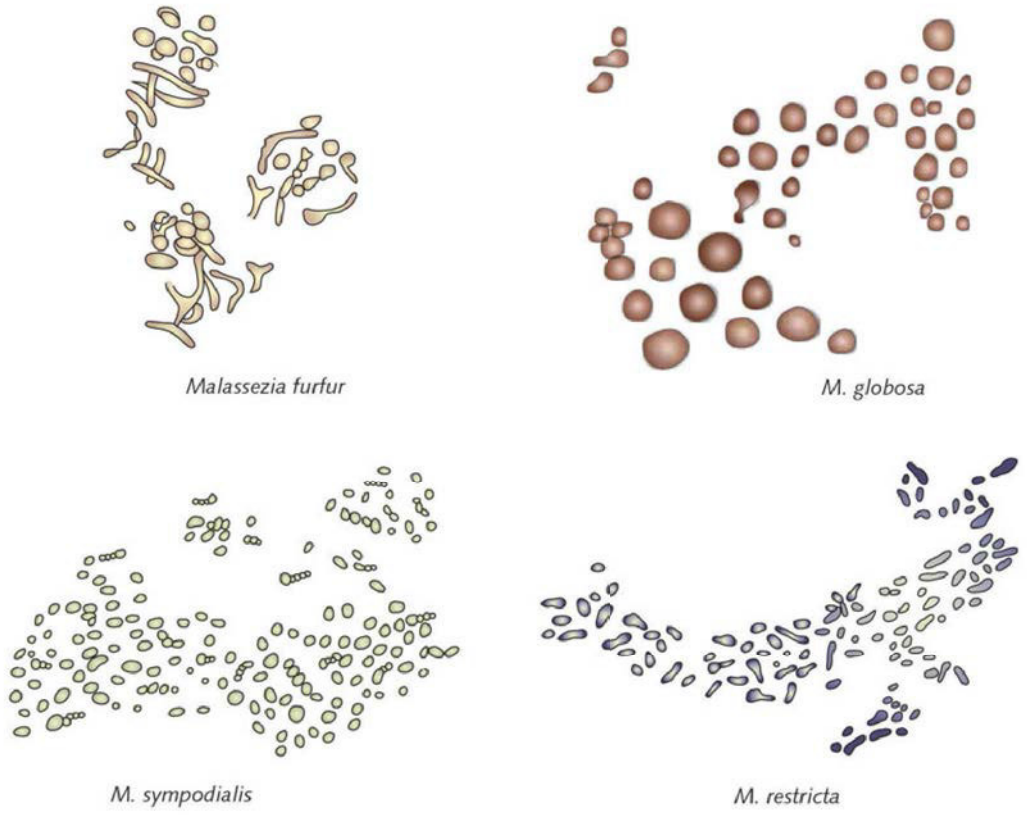


Figura 7-1. Representación esquemática de especies de *Malassezia* en pitiriasis versicolor (*sensu lato M. furfur*), y formas en cultivo de *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. restricta* (modificada de Crespo-Erchiga V *et al*. 1999).

inmunodeficiencia humana (HIV), 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.

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. furfur*. 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 14 especies de acuerdo con sus características morfológicas, fisiológicas y moleculares (cuadro 7-2). Debido a que se ha logrado la secuenciación genómica completa de *M. globosa* y *M. restricta*, ahora se sabe que está emparentada con el género *Ustilago*, por lo que se ha colocado en *Basidiomycota* en la familia *Cryptococcaceae*, orden *Malasseziales*, clase *Ustilaginomycetes* y comprende levaduras las que se reproducen por blastoconidios; muchas de las especies tienen requerimientos absolutos de lípidos (lipofílicas) como fuente de carbono, y entre sus diferentes especies existe 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

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, Kano *et al*. 2004)
M. yamatoensis (Sugita *et al*. 2004)
M. equina, M. caprae (Cabañas, Telen, Castella, Bockhout, 2007)
M. cuniculi (Cabañes, Vega, Castellá, 2011)

* En 1992, Kwon-Chung y Bennett cuestionaron el estatus de estas especies.

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. 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, por lo común en la pubertad. Colonizan folículos y se encuentran en gotas de grasa de corneocitos. Los genomas y proteomas de la secreción de *M. globosa* y *M. restricta* revelan la presencia de múltiples lipasas y ausencia de un gen para la síntesis de ácidos grasos, lo que explica su dependencia lipídica.

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 filamentoso como consecuencia de alteraciones inmunológicas locales. No se sabe con exactitud si la inflamación y la descamación son causa o consecuencia de la sobrepoblación fúngica.

Se ha especulado que el hongo activa la vía alterna del complemento y ocasiona inflamación y recambio epitelial excesivo. En los pacientes con pitiriasis versicolor se han encontrado alteraciones en la respuesta humoral, con incremento 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 IL2 y de IFN-α. No están claros los mecanismos mediante los cuales *Malassezia* evade la respuesta inmunitaria, aunque quizá 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 de forma específica con la misma, lo que desencadena su activación y consiguiente producción de citocinas y quimiocinas. Esto podría explicar la respuesta inmunitaria a estas especies de hongos. Se han descrito moléculas de señalización como la malassezina y el indol-3-carbaldehído en cepas de *M. restricta*, las cuales tienen una función como inmunomoduladores, y que además funcionan como receptores de hidrocarburos que actúan sobre la diferenciación de células Th17.

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 incremento 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 usando como recurso el triptófano contenido en el sudor; aunque se ha observado *in vitro* que *Malassezia* es capaz de producir por sí misma 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, así como también, se ha descrito incremento en los niveles de colesterol y reducción en los niveles de escualeno. 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_2, 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 de manera significativa 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 éste no es el único mecanismo por medio del cual este hon-

go puede causar fungemia, puesto que se han identificado especies de *Malassezia* en un 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 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 vinculada 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 empleado 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 misma o a su baja viabilidad.

Clasificación

Ubicación: localizada, diseminada, eritrodérmica.

Disposición: punteada, numular, en placas, reticular, folicular o seudopapular.

Cromatismo: hipercrómica, 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 aun 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 **malasseziasis** o **malasseziosis** y tres categorías: 1) cutánea: a) pitiriasis versicolor o malasseziasis cutánea clásica; b) malasseziasis-tiña para casos inflamatorios diferentes a la pitiriasis versicolor 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 una distribución centrípeta, afectan sobre todo las partes anterior y posterior del tórax, las raíces de las extremidades, y el cuello, pero también 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, existe evidente predominio de lesiones faciales; en lactantes, también las lesiones predominan 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 los 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 claro; después se tornan café oscuro (figura 7-5), pero las más frecuentes son hipocrómicas y, en ocasiones, vitiligoides (acromia parasitaria) (figura 7-2). En personas de piel clara, quizá se detecten lesiones eritematosas, más evidentes después de la exposición al Sol (pitiriasis versicolor *rubra*). Hay una forma dermatofitoide caracterizada por





Figura 7-2. **A)** Pitiriasis versicolor acromiante. **B)** Punteada.



Figura 7-3. Pitiriasis versicolor infantil, lesiones interciliares.



Figura 7-4. Pitiriasis versicolor infantil, lesión en mejilla.





Figura 7-5. Pitiriasis versicolor hipercromiante. **A)** Axila; **B)** Tronco.

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 fluorinados y que recuerda lesiones de anetodermia de Jadassohn, y otra con máculas oscuras (pitiriasis versicolor *nigra*), así como la transformación con el paso del tiempo 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). Éstas son más evidentes en personas morenas 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; ha habido evolución hasta de 30 años y es más prolongada en regiones calientes y húmedas. Muchas veces se presenta 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 la exposición a la luz solar (figura 7-6). Es probable que la foliculitis 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]).



Figura 7-6. Foliculitis por *Malassezia*. **A)** Papular; **B)** pustular.

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 muestran *Malassezia*; 4) eliminación de otras causas de pustulosis neonatal, y 5) respuesta favorable al tratamiento con ketoconazol tópico al 2 por ciento.

Onicomicosis. De esta onicopatía por *Malassezia* hay pocos informes en la literatura médica. La relación entre levaduras de *Malassezia* y onicopatías se reportó desde 1982.

Dicha levadura se ha encontrado relacionada 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 confluente 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 es del todo clara 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 los estratos granuloso y córneo (observadas por microscopia 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 ater-

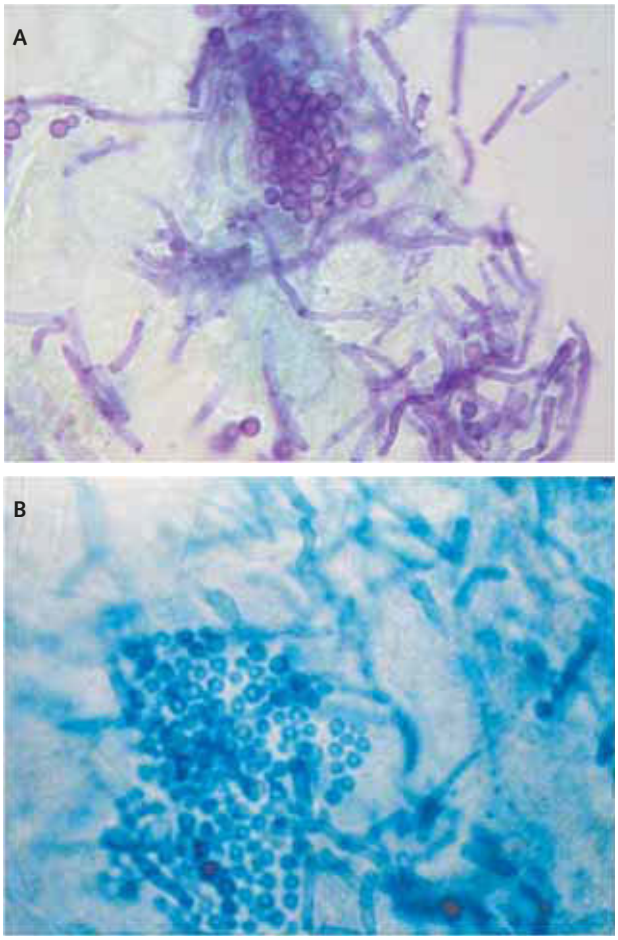


Figura 7-7. Examen directo de *Malassezia*. **A**) Imagen en albóndigas y espagueti en azul de lactofenol; **B**) con tinta Parker azul.

ciopelado y pigmentado en un patrón reticular que algunos autores señalan como pápulas queratósicas con incremento 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 mayor secreción 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 elevan el pH y la pCO_2); hay incremento 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). Por medio de detección de mtDNA, se ha descubierto una lipasa denominada L1P1, capaz de generar ácido oleico, el cual ha sido propuesto como causante de la descamación.

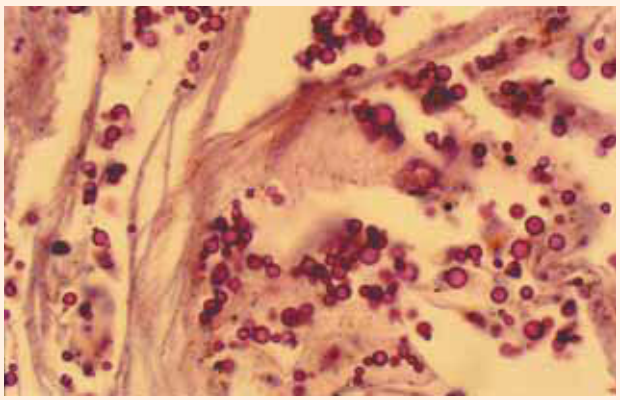


Figura 7-8. *Malassezia* spp. (*P. ovale*), frotis, con tinción de Gram.

La dermatitis seborreica predomina en varones, con una frecuencia de 2 a 5% en la población 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 interciliar, cejas, bordes palpebrales, surco del ala nasal y pabellones auriculares (figura 7-9); 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 eccemátide 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 leche" por el aspecto oleoso de color blanco-amarillento de las escamas.



Figura 7-9. Dermatitis seborreica. Lesiones en piel cabelluda y retroauriculares.

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 autores 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-α) por los queratinocitos, y es probable que también intervenga el sistema neuroinmunocutáneo al inducir prurito por neuromediadores. Pueden encontrarse bacterias o *Malassezia* spp., que quizá desempeñen una función proinflamatoria e inmunógena. En los individuos predispuestos, la levadura activaría la vía alterna del complemento, provocando una respuesta inflamatoria.



Figura 7-10. Eccemátides seborreicas o petaloides.

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 la función real de *Malassezia*; sin embargo, la mejoría de los pacientes con tratamientos antifúngicos hace pensar en estos hongos como importantes alergenos 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 adultos 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 lipofílicas, debido a que mejoran con tratamientos tópicos con ketoconazol. Esto ha sido apoyado por los datos que muestran que en los pacientes colonizados por *Malassezia* existe regulación a la alza de la expresión de varias moléculas, entre ellas el factor de crecimiento transformante β, proteína de choque térmico 70 y cadenas de integrina, las cuales han sido relacionadas con la hiperproliferación y la 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. La permanencia prolongada en unidades de cuidado intensivo probablemente favorezca la colonización y posterior contaminación de los catéteres por la manipulación y, una vez que las levaduras alcanzan el torrente sanguíneo, la mayor parte tal vez queda atrapada en la circulación pulmonar, lo que explicaría la dificultad para aislarlas en hemocultivos. Hay fungemia y probablemente 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 7-7A y

B). Su principal característica es la producción de esporas gemantes unipolares que dejan una cicatriz o collarete en la base del brote, las células pueden ser ovoides, esféricas o alargadas. Se aprecia 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 con facilidad si se agrega una solución a partes iguales de tinta Parker azul e hidróxido de potasio (KOH) al 20% (Cohen, 1954) (figura 7-7B), 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 usando 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 micóticos, así como de las bases de gemación.

Otra técnica (Padilha-Gonçalves) consiste en tomar las escamas con varias cintas adhesivas, sumergir éstas en lactofenol 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 la centrifugación y la decantación, las escamas se concentran en el fondo, se recolectan con un asa de platino, 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 llevar a cabo en pitiriasis capitis y dermatitis seborreica, donde se observan las esporas ovales y casi nunca formas filamentosas (figuras 7-8 y 7-11).

Las colonias de *Malassezia* son de color blanco-amarillento, cremosas y muy frágiles (figuras 7-11 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,

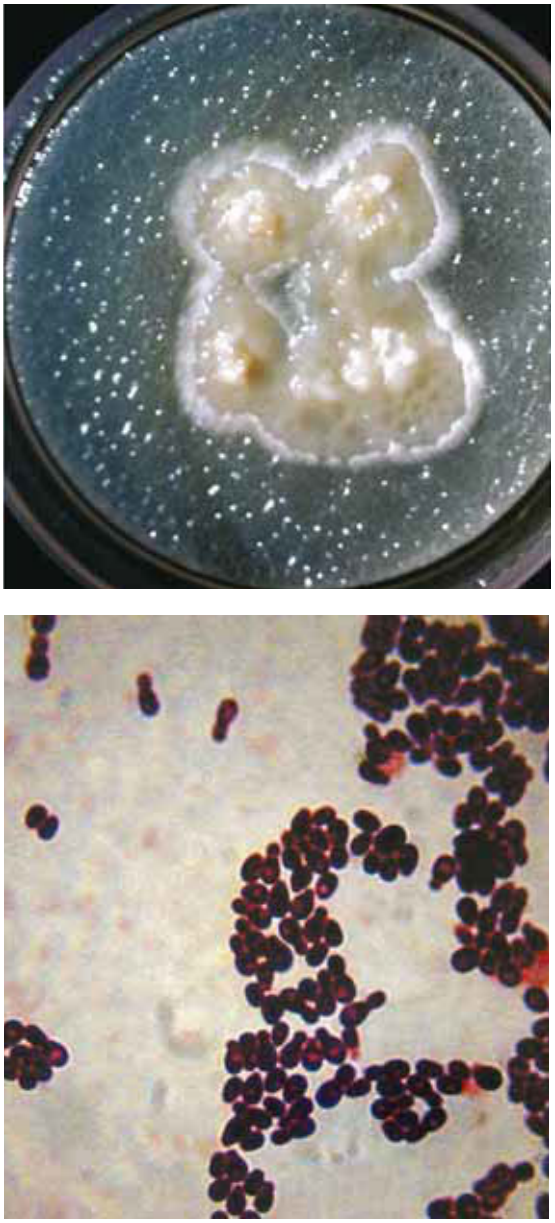


Figura 7-11. *Malassezia* spp. **A)** Colonias en Sabouraud con aceite de oliva. **B)** Levaduras de *M. furfur* con Gram (100×).

como agar micobiótico o extracto de malta, adicionados con aceite de oliva o ácido oleico, pero también se emplean 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®, el cual contiene peptona, agar bacteriológico, bilis desecada,

Tween 40 y monooleato de glicerol, mismo que es incubado 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*, los cuales ayudan en la identificación de especies.

La reacción de catalasa se determina empleando 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 sistémicas 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 7-12).

M. furfur produce colonias convexas, lisas con variantes rugosas, posee estructura variada con células alargadas (elongadas), esféricas u ovales y algunos filamentos. Por microscopia 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 (figura 7-12).

M. pachydermatis produce colonias convexas de superficie lisa, de color beige 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 lo que antes se conocía como *P. orbiculare*; genera células esféricas de 6 a 8 micrómetros de

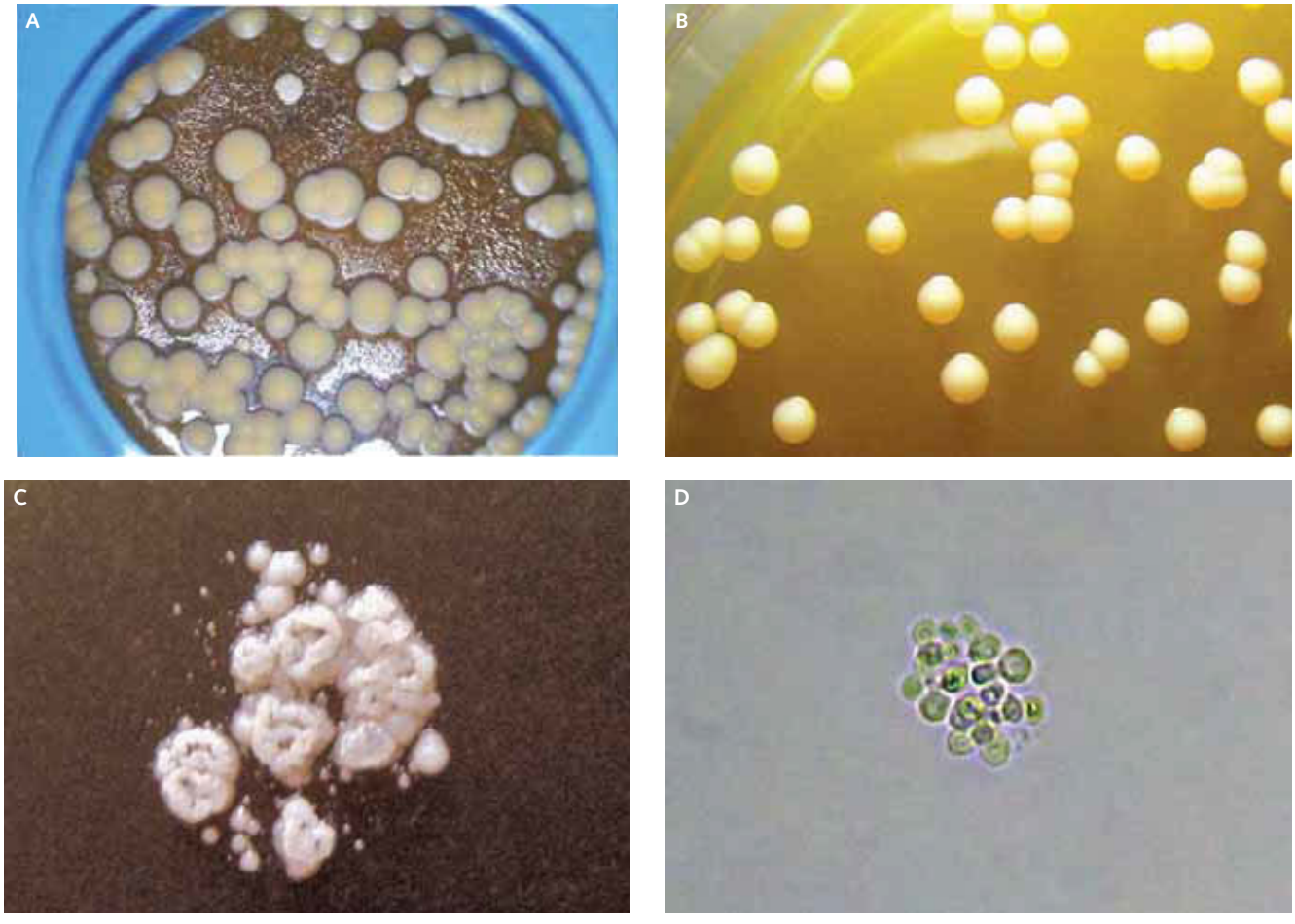


Figura 7-12. *Malassezia sympodialis.* **A)** *Malassezia sympodialis*; **B)** *M. furfur*; **C)** *M. restricta*; **D)** *M. globosa.*

diámetro con yemas de base ancha y se pueden observar filamentos cortos. Es incapaz de utilizar cualquiera 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 encuentra en asociación con otras especies y de seguro 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. restricta*, 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 a 5 µm × 2 a 7 µm). 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 a 5 µm × 2 a 7 µm) y su gemación es simpodial.

M. cuniculi en medio de Leeming y Notman modificado, a 32 °C da colonias blanquecinas pequeñas, con consistencia cérea tras siete días de incubación. Desde el punto de vista microscópico produce células globosas elongadas monogemantes con base estrecha (2.5-5 µm).

Las células de las colonias de *M. caprae* son elipsoidales o globosas y las de *M. equina* son ovoides. *M. caprae* muestra fuerte actividad β-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 sólo 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; existe reacción inflamatoria con neutrófilos, linfocitos, histiocitos e incluso células gigantes.

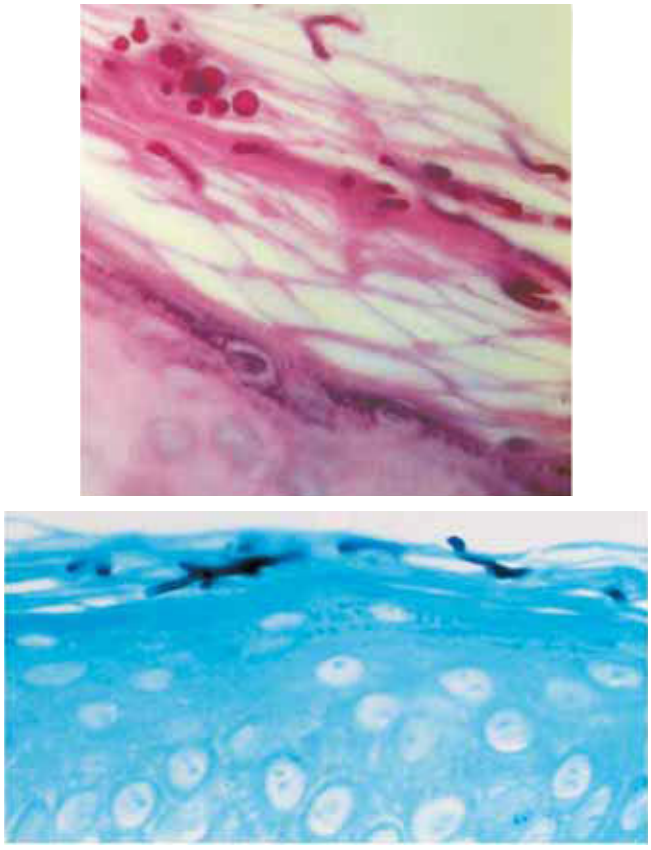


Figura 7-13. Biopsia de pitiriasis versicolor (*Malassezia* sp.), tinción de PAS y de Gomori-Grocott (40×).

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 confluente y reticulada muestra hiperqueratosis, papilomatosis y acantosis. Además se observan 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.

Mediante microscopia electrónica se encuentran melanocitos 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 la 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 algunas veces una pitiriasis versicolor con manifestaciones clínicas evidentes muestra fluorescencia mínima, sobre todo cuando la piel está hume-

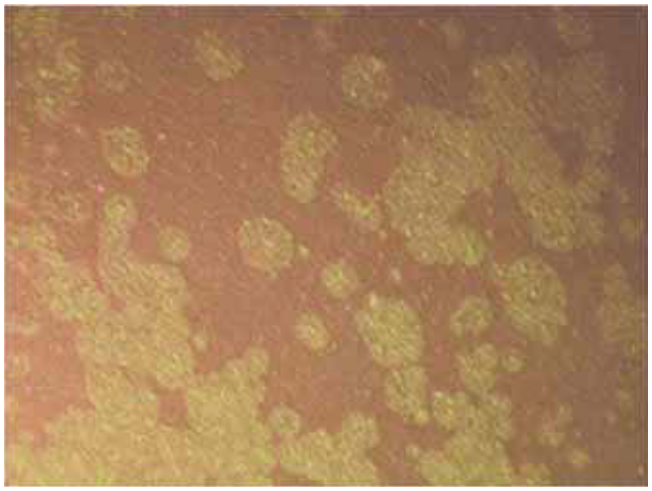


Figura 7-14. Pitiriasis versicolor bajo la luz de Wood.

decida por sudor. Se carece de pruebas intradérmicas prácticas. En investigación se detectan anticuerpos y se hacen técnicas de inmunofluorescencia indirecta.

Biología molecular

En cerdos de Guinea (*Cavia porcellus*), conejillos de Indias (cobayo o cuyo) y el ratón blanco, se ha obtenido una dermatosis experimental muy similar a la de los 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.

El estatus de la especie fue confirmado por estimación del porcentaje del contenido de (G + C) en el DNA por reasociación de DNA, así como cariotipificación al usar electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE, del inglés *Pulsed Field Gel Electrophoresis*) y secuenciar subunidades de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA). Es posible tipificar cepas al comparar fragmentos de restricción de DNA, sondas moleculares y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Para auxiliar al diagnóstico, las nuevas técnicas de biología molecular incluyen una variedad de métodos como la PCR con las variantes de PCR anidada, PCR en tiempo real (RT-qPCR), PFGE, polimorfismo de longitud de fragmentos amplificados (AFLP), la desnaturalización mediante electroforesis en gel de gradiente (DGGE), amplificación aleatoria de DNA polimórfico (RAPD), polimorfismo de cadena sencilla (SSCP), polimorfismo de longitud de fragmentos terminales (TFLP), polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) y el análisis mediante secuenciación de ácidos nucleicos 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)-β-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)-β-galactofuranosilo relacionados con los galactomananos.

Otra de las técnicas para estudiar diferencias genéticas entre especies de *Malassezia* (y otras especies de hongos) ha resultado de la secuenciación de la 18S del rDNA, la región 5,8S de la ITS1, ITS2 y la 28S del rDNA. Los espaciadores transcritos internos (ITS, del inglés *Internal Transcribed Spacer*) son una parte no funcional de RNA situado en la estructura ribosomal del rRNA y gracias a esto se han logrado identificar diferencias entre aislados provenientes de diversas fuentes.

Puesto que *M. pachydermatis* no necesita lípidos para su desarrollo, la identidad de las especies restantes se ha confirmado mediante estudios de nDNA/DNA. Datos basados en estudios con PFGE han mostrado que las especies de *Malassezia* poseen diferentes cariotipos.

Estudios recientes han mostrado la presencia del gen (MGL_1677) en *Malassezia globosa* que codifica una reductasa NADPH-P450 (NPR) para favorecer la función enzimática del citocromo fúngico P450, así como la presencia de genes que codifican para cuatro enzimas de este último (P450, CYP). Lo anterior representa una base fundamental para el tratamiento con antifúngicos azólicos.

Diagnóstico diferencial

Con vitíligo, leucodermia punteada, pitiriasis rosada, nevos, tiña del cuerpo (véase figura 6-10), dermatitis seborreica, eritrasma (véase 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. (véanse figuras 20-15 y 20-23) y dermatofitos (véase figura 6-20).

Tratamiento y pronóstico

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 climas fríos y templados; esto no sólo depende del ambiente, también influyen raza, cantidad de parásitos, enfermedades subyacentes y la 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 por varios meses, hasta que el paciente vuelve a asolearse el siguiente verano.

A nivel local se usan lociones, espumas, crema 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 acuo-

sa o alcohólica, propilenglicol al 50% en solución alcohólica, tolnaftato, tolciclato, 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%, piritiona de cinc (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 cremas se aplican a diario durante 3 a 4 semanas; los champúes se dejan en la 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.

En años recientes se han estudiado nuevas formulaciones de champúes con vehículos con base agua-gel que permiten una permanencia del medicamento en el infundíbulo folicular aun después de ser enjuagados durante el baño.

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 h.

Con itraconazol, se han obtenido resultados similares empleando 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, particularmente 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 usan los inhibidores de calcineurina como el tacrolimús y pimecrolimús.

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 la sudación y aplicación local de aceites o la utilización de glucocorticoides, así como también control de enfermedades subyacentes, como la diabetes.

Algunos autores 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 efectiva para evitar la transmisión nosocomial.

Bibliografía

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.

Ayhan M, Sancak B, Karaduman A *et al.* *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 Venéreol 1998; 125:581-584.

Cabañes FJ, Vega S, Castellá G. *Malassezia cuniculi* sp. *nov.,* a novel yeast species isolated from rabbit skin. Med Mycol 2011; 49(1):40-48.

Chanussot C, Arenas R. *Foliculitis por Malassezia* sp. Dermatol Rev Mex 2006; 50(1):20-25.

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.* *Malassezia globosa as the causative agent of pityriasis versicolor.* Br J Dermatol 2000; 143:799-803.

Crespo-Erchiga V, Ojeda-Martos A, Vera-Casado A *et al.* *Mycology of pitiriasis versicolor.* J Mycol Med, 1999; 9:143-148.

Crowson AN, Magro CM. *Atrophying tinea versicolor: A clinical and histological study of 12 patients.* Int J Dermatol 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.

Escobar ML, Carmona-Fonseca J, Santamaría L. *Onicomicosis por Malassezia.* Rev Iberoam Micol 1999; 16:225-229.

Faergemann J, Todd G, Pather S *et al.* *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.

Fortín M, López Baró A, Asial R *et al.* *Pustulosis neonatal por Malassezia furfur.* Aporte de cuatro casos clínicos. Dermatología Argentina 1999; 5:399-401.

Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The *Malassezia genus* in skin and systemic diseases. Clin Microbiol Rev 2012; 25(1):106-141.

Guarro J. *Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(1):33-39.

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 Méd 1996; 6:103-110.

Gupta AK, Roma Batra M, Robyn B *et al.* *Skin diseases associated with Malassezia species.* J Am Acad Dermatol 2004;51:785-798.

Guzmán A, Chanussot C, Arenas R *et al.* *Foliculitis por Malassezia. Estudio retrospectivo en 55 pacientes inmunocompetentes.* Dermatología CMQ 2005; 3(4):325-330.

Hay RJ. *Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis. An overview.* Brit J Dermatol 2011; 165 (supl 2): 2-8.

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.

Hu SW, Bigby M. *Pityriasis versicolor. A systematic review of interventions.* Arch Dermatol 2010; 146(10):1132-1140.

Isa Isa R, Cruz AC, Arenas R *et al.* *Pitiriasis 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.* *Pitiriasis versicolor en lactantes. Estudio de 92 casos*. Rev Iberoam Micol 2001; 18:109-112.

Jun Xu, Saunders C, Hu P *et al.* *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.

Lyakhovitsky A, Shemer A, Amichai B. *Molecular analysis of* Malassezia *species isolated from Israeli patients with pityriasis versicolor*. Int J Dermatol 2013, 52, 231-233.

Midreuil F, Guillot J, Guého E *et al.* *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 *et al.* *Granulomatous skin infection caused by Malassezia pachydermatis in a dog Owner.* Arch. Dermatol, 2006; 142:1181-1184.

Padilla Desgarennes MC. *Pitiriasis Versicolor. Artículo de Revisión.* Dermatología Rev Mex 2005; 49:157-167.

Piérard-Franchimont C, Hermanns JF, Degreef H *et al.* *From axioms to new insights into dandruff.* Dermatology 2000; 200:93-98.

Rapelanoro R, Mortureux P, Couprie B *et al.* *Neonatal Malassezia furfur pustulosis.* Arch Dermatol 1996;132(2):190-193.

Schwartz JR, Shah R, Krigbaum H *et al.* *New insights on dandruff/seborrhoeic dermatitis: the role of the scalp follicular infundibulum in effective treatment strategies*. Brit J Dermatol 2011; 165 (supl 2): 18-23.

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 *et al.* *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): 265-284.

Yamasaki S. *C-type lecitin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus Malasseszia.* Proc Natl Acad Sci 2009; 106(6):1897-1902.

Xu J, Saunders CW, Hu P *et al.* *Dandruff associated* Malassezia *genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104:18730-18735.

Zhao Y, Li L, Wang J *et al.* *Cutaneous malasseziasis: four case reports of atypical dermatitis and onychomycosis caused by Malassezia.* Int J Dermatol 2010; 49:141-145.

CAPÍTULO 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 a 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, Jean Paul Vuillemin, con lógica clínica y etiológica, denominó a la piedra blanca "*tricosporia nodosa*" y al agente causal, *Trichosporum beigelii*. En 1926, N. Ota lo llamó *Trichosporon cutaneum.*

En 1911, W. Horta diferenció de manera clara ambos tipos de piedra y llamó *Trichosporon* al hongo de la negra. En 1913 Emile Brumpt lo denominó *Trichosporon hortai* y en 1928 F. Fonseca y Arêa Leão lo cambiaron por *Piedraia hortae.*

Para 1938, M. Charles Pierre Langeron revisó la literatura médica y conjuntó los hallazgos históricos, mientras que en 1951, M. J. Scott describió el primer caso en Norteamérica. En 1971, Kreger-van Rij y Veenhuis clasificaron a *Trichosporon beigelii* como basidiomiceto.

En 1991, Kemker y colaboradores describieron en cepas aisladas del ambiente y clínicas la diversidad entre especies de *Trichosporon* y sus perfiles genéticos mediante el uso de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés R*estriction* F*ragment* L*ength* P*olymorphism*) y análisis de DNA ribosómico.

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 cabeza, axilas, pubis o barba; 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. beigelii*) 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 existen 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 quizá por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se encuentra en todos los continentes, hasta 1987 no se había reconocido en África, pero 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 han informado portadores sanos entre varones homosexuales, ahora con mayor frecuencia que la forma localizada a la cabeza. En Brasil predomina *T. beigelii*, 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

Las especies de *Trichosporon* son levaduras caracterizadas por la formación de artroconidios, conidiación meristemática y apresorios.

Taxonomía

Familia: Cryptococcaceae.
Subfamilia: *Trichosporoidea.*
Orden: *Trichosporonales.*
Clase: *Tremellomycetes.*
Especie: *Trichosporon beigelii* ([Küchenmeister, Rabenhorst] Vuillemin, 1902).
Trichosporon cutaneum (Ota, 1926).

CUADRO 8-1. Diferentes especies de *Trichosporon* de interés clínico. (Modificado de Guarro J. 2012.)

Trichosporon cutaneum (De Beurmann *et al*.)
T. asahii (Akagi)
T. ovoides (Behrend)
T. mucoides (Guého, M. Smith)
T. inkin (Oho ex Ota; do Carmo Sousa, van Uden)
T. asteroides
T. jiroveci
T. dermatis
T. domesticum
T. montevideense
T. japonicum
T. coremiiforme
T. faecale
T. loubieri
T. mycotoxinovorans

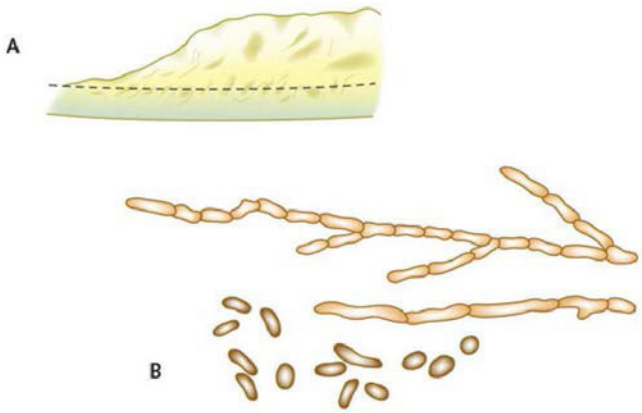


Figura 8-2. **A)** Piedra blanca; **B)** *Trichosporon* spp.

Las características morfológicas de las especies recién descritas son muy parecidas, por lo que se necesitan estudios moleculares para la identificación como la secuenciación parcial de 26S ácido ribonucleico ribosomal (rRNA) (cuadro 8-1).

Debido a sus características comunes con *Cryptococcus* se incluye en el subfilo (*subphylum*) Basidiomicotina. Viven como saprofitos en el suelo, agua, vegetales, en animales o sus excretas e incluso en el tubo digestivo, la piel y excretas de los humanos.

La especie *T. beigelii* fue sustituida por seis especies: *T. asahii*, *T. cutaneum*, *T. asteroides*, *T. mucoides*, *T. inkin* y *T. ovoides*. *T asahii* es la más importante desde un punto de vista clínico y la causante de la mayor parte de infecciones invasoras graves, seguida de *T. mucoides* y *T. asteroides*. *T. ashaii* y *T. ovoides* suelen estar relacionadas a piedra blanca de la piel cabelluda y *T. inkin* a la del vello púbico. Se considera que unas 14 especies de las 40 aceptadas en el género son potenciales patógenas humanas.

En la piedra, el hongo se localiza por debajo de la cutícula del pelo, sin afectar la corteza ni la médula (figuras 8-1 y 8-2). 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.

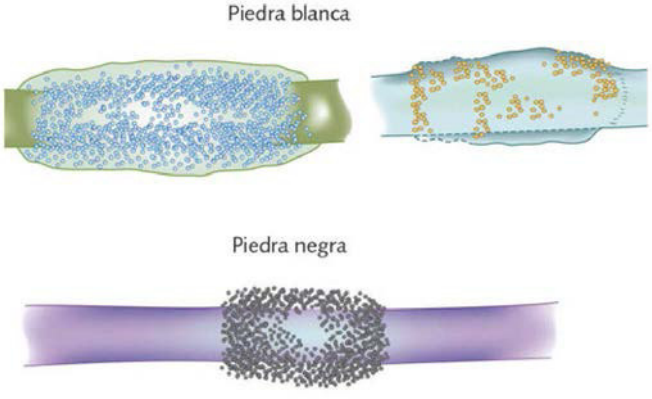


Figura 8-1. Representación esquemática de piedras.

Esas mismas estructuras se han observado en la ropa interior de un paciente, lo que puede explicar la reinfección y aparente falta de respuesta al tratamiento.

Los factores predisponentes son estados neutropénicos, intervención quirúrgica de válvulas cardiacas, quemaduras extensas, heridas quirúrgicas abiertas y tratamiento con esteroides. Puede coexistir con otros microorganismos corineiformes, así como con *Acremonium* (*Cephalosporium*) y con el bacilo aerobio *Brevibacterium mebrellneri*.

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 seudoparénquima 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 organización estromática compacta, explican la larga supervivencia del hongo. También por microscopia 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 seudoparénquima. 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 provoca colonización macroscópica y que cumple su ciclo completo en el 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 el 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). Debido a ello su denominación no está justificada pues carecen de la consistencia pétrea y no siempre son blancos.





Figura 8-3. Piedra blanca. **A)** En pelo oscuro; **B)** en pelo castaño.





Figura 8-4. Piedra blanca, examen directo. **A)** Con KOH; **B)** con tinta Parker azul.

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 en muchos casos se encuentran durante exploración dermatológica por otras causas. Se han observado en personas sanas, en zonas perigenital y perianal, sobre todo en varones homosexuales.

La localización en el escroto se ha denominado "piedra blanca genital". Llegan a originar invasión diseminada y profunda en personas inmunodeficientes. Se han descrito lesiones 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 oscuro o negro, fusiformes, cónicos o duros y adheridos con firmeza 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 8-4); entre las células de la cutícula existen filamentos de 2 a 4 micrómetros de diámetro, tabicados, con artrosporas rectangulares, ovoides y

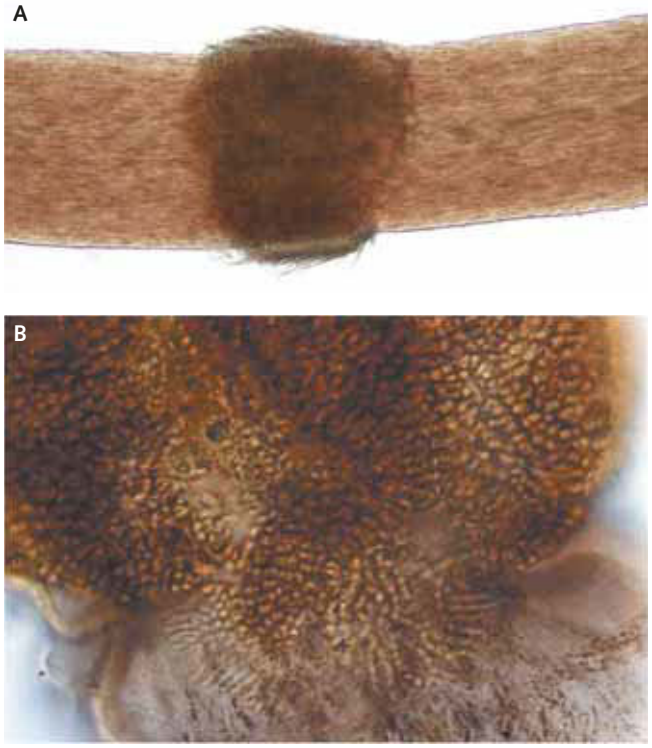


Figura 8-5. Piedra negra. **A)** Examen microscópico; **B)** acercamiento de ascas.



Figura 8-6. *Trichosporon* sp. **A)** Colonia; **B)** filamentos artrosporados y clamidosporas.

redondeadas que al agruparse adoptan formas poliédricas; se tiñen rápidamente con tinta Parker azul (figura 8-4).

El cultivo debe llevarse a cabo 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 8-6A).

En el estudio al microscopio se observan los seudofilamentos o filamentos septados de 2 a 4 micrómetros, artrosporas rectangulares y blastosporas redondas u ovales que nacen de manera unilateral o a partir de los ángulos de las artrosporas; puede haber clamidosporas (figuras 8-2 y 8-6 B). 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 27 y 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 equipos disponibles en el comercio para su rápida identificación.

La reproducción *in vitro* es difícil, se incuban cajas de Petri a 24 °C con pelos claros no estériles y se hidratan de manera periódica.

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 de modo muy lento en medio de Sabouraud con cloranfenicol a 25 °C; en 2 a 3 semanas son de color café, verde o negro; son lisas, con centro acuminado y plisado, y pueden adoptar un aspecto cerebriforme; 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, existen 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 célu-

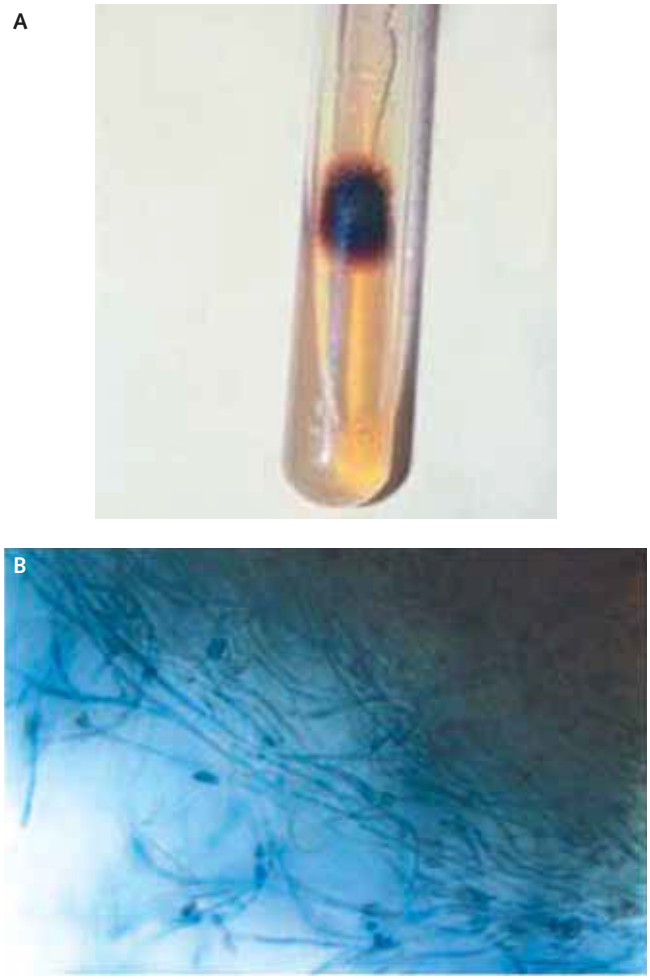


Figura 8-7. *Piedraia hortae*. **A)** Cultivo; **B)** examen microscópico.

las de la cutícula. En piedra negra, las esporas son de color café y con PAS (ácido peryódico de Schiff) ambas adquieren color rojizo. En la piel no hay alteraciones inflamatorias.

Datos de laboratorio y biología molecular

No hay reacciones serológicas.

Los métodos moleculares están basados en amplificación o secuenciación de regiones específicas del ácido ribonucleico ribosomal (rRNA), la reacción en cadena de polimerasa (PCR) de la región 18S, secuenciación del espaciador transcrito interno (por sus siglas en inglés ITS-1/2, *internal transcriber spacer*), secuenciación de las regiones espaciadas intergénicas (por sus siglas en inglés IGS, *intergenic spacer regions*) y detección de los dominios 1 y 2 de las 26S (D1/D2), de ITS y de IGS. Se emplea también Luminex xMAP[4], una tecnología de hibridación de ácidos nucleicos que permite el análisis de hasta 100 diferentes secuencias diana en un único contenedor de reacción.

Diagnóstico diferencial

Tricorrexis nudosa, *monilethrix*, tricomicosis (véase figura 28-1), pediculosis de la cabeza y el pubis, tiña de la cabeza (véanse 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 excepcional 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, piritiona de cinc, ciclopiroxolamina, o cualesquiera de los derivados azólicos por vía oral, en crema o en champú. En antifungigramas se presenta 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.

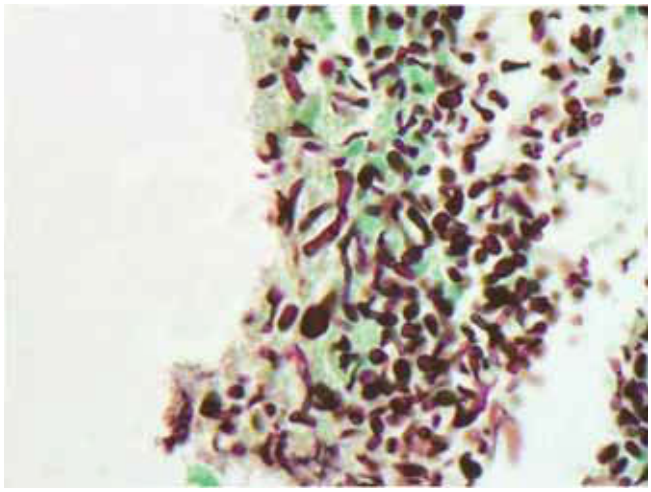


Figura 8-8. Tricosporonosis diseminada, filamentos en biopsia (Gomori-Grocott, 40×).

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 por lo regular 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.

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.

Pronóstico

Es benigno, la enfermedad tiene cura sencilla. 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. *Infeccoes dermatologicas por Trichosporon beigelii: estudo retrospectivo de 13 casos en pacientes imunocompetentes.* An Brasil Dermatol 1998; 1:13-15.

Arenas R, Arce M. *Infecciones superficiales por Trichosporon cutaneum. Estudio prospectivo en 10 pacientes diabéticos.* Dermatología Rev Mex 1997; 41(5):181-183.

Avram A, Buen G, Binet O *et al.* *Etude clinique et mycologique concernant 11 cas de Trichosporie noueuse (Piedra blanche) génito-pubienne.* Ann Dermatol Venereol 1987:819-827.

Bonifaz A, Gómez-Daza F, Paredes V *et al.* *Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra, and black piedra.* Clin Dermatol 2010; 28(2):140-145.

Casz Schechtman R. *Nondermatophytic filamentous fungi infection in South America-Reality or misdiagnosis?* Dermatol Clin 2008; 26:271-283.

Coimbra CE Jr, 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):121-132.

Chagas-Neto TC, Chaves GM, Melo AS *et al.* *Bloodstream infections due to Trichosporon spp.: species distribution, Trichosporon asahii genotypes determined on the basis of ribosomal DNA intergenic spacer 1 sequencing, and antifungal susceptibility testing.* J Clin Microbiol 2009; 47:1074-1081.

Chittick P, Palavecino EL, Delashmitt B *et al.* *Case of fatal Blastoschizomyces capitatus infection occurring in a patient receiving empiric micafungin therapy.* Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(12):5306-5307.

Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM. *Current Knowledge of Trichosporon spp.* and *Trichosporonosis.* Clin Microbiol Rev 2011; 24(4): 682.

David C, Martin DB, Deng A *et al.* *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 *et al.* *Sternal wound infection by Trichosporon inkin following cardiac surgery.* J Clin Microbiol 2006; 44:2657-2659.

De Almeida HL Jr, 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.* In: 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.

Guarro J. *Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(1):33-39

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 *et al.* *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 ashaii.* 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 *et al.* *Chronic cutaneous disseminated Trichosporon asahii infection in a nonimmunocompromised patient.* J Am Acad Dermatol 2008; 59:S37-S39.

Landlinger CS, Preuner B, Willinger B *et al.* *Species-specific identification of a wide range of clinically relevant fungal pathogens by use of Luminex xMAP technology.* J Clin Microbiol 2009; 47:1063-1073.

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 ashaii) infection mimicking hand eczema in a patient with leukemia.* J Am Acad Dermatol 2000; 42:929-931.

Pérez-Sánchez I, Anguita J, Martin-Rabadan P *et al.* *Blastoschizomyces capitatus infection in acute leukemia patients.* Leuk Lymphoma 2000; 39(1-2):209-212.

Pulvirenti N, DallÓglio F, Greco AM *et* al. *Superficial cutaneous Trichosporon asahii infection in an immunocompetent host.* Int J Dermatol 2006; 45:1428-1431.

Roselino AM, Seixas AB, Thomazini JA *et al.* *An outbreak of scalp white piedra in a Brazilian children day care.* Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2008; 50(5):307-309.

Segal E, Elad D. *Candida species and Blastoschizomyces capitatus.* In: 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 *et al.* *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 Tichosporon 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 developping 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.

CAPÍTULO 9

Tiña negra

Se cree 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. mansoni* 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 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 por microscopia 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 presentaron 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*. En 2012 Romero, Castillo, Sánchez y Arenas compilaron 126 casos en la literatura internacional y 33 casos mexicanos.

Sinonimia

Tinea nigra, cladosporiosis epidérmica, queratomicosis negra palmar, *pityriasis nigra*, exofialosis epidérmica y 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 oscuro o negras, bien limitadas, no inflamatorias, cubiertas por escamas muy finas y asintomáticas.

Datos epidemiológicos

Es de distribución universal, pero poco frecuente; se han informado más casos en Asia, África, Centroamérica, Sudamérica y el Caribe. Se han documentado en la literatura 159 casos, de los 2 a los 61 años de edad; predomina en jóvenes de ambos sexos. Se han comunicado más casos en mujeres (2:1) de menos 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. La mayor parte de los casos se han registrado en el Hospital Universitario de Caracas, Venezuela (26) y en el Hospital General de México (22). En México, 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 de inicio es una levadura y después se transforma en moho, *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 humanos. Una especie no válida probablemente relacionada con tiña negra es *Catenulostroma castellanii.*

Se ha aislado *Stenella araguata* (Sydow) que corresponde a lo que originalmente se identificó como *Cladosporium castellani* (Borelli, Marcano, 1973).

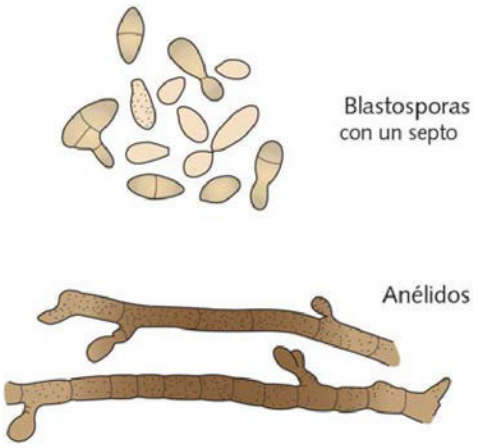


Figura 9-1. *Hortaea* (*Exophiala-Phaeoannellomyces*) *werneckii*, fase de levadura y filamentosa. (Modificada de McGinnis M., 1980.)

El microorganismo causal se ha descrito de diferentes maneras: Caraté negro (Montoya, Flores, 1898),* *Montoyella nigra* (Castellani, 1905),* *Cladosporium mansonii* (Pinoy, 1912), *Cryptococcus metaniger* (Castellani, 1927), *Pullularia werneckii* (DeVries, 1952), *Cladosporium werneckii* (Horta, 1921), *Exophiala werneckii* ([Horta] von Arx, 1970), *Hortaea werneckii* (Nishimura, Miyaji, 1984), *Phaeoannellomyces werneckii* (McGinnnis, 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 polimerasa (PCR), se ha determinado como cebador un oligonucleótido específico (figura 9-2).

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 por lo común 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 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 evolución es crónica y asintomática; a veces existe prurito leve; es posible que haya curación espontánea.

Se ha informado como agente de feohifomicosis sistémica (véase cap. 31).

Estudio micológico

El examen directo se realiza con cinta adhesiva transparente o hidróxido de potasio (KOH); se observan hifas de color café 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 confirmar 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 1 a 3 semanas crecen colonias levaduriformes negras y brillantes, que después se tornan verdosas o grises, y aparecen hifas aéreas (figura 9-5). Según algunos, cuando el crecimiento se inicia en forma micelial, corresponde a *S. araguata* (*C. castellani*).

Al inicio el examen microscópico sólo muestra células levaduriformes ovales parcialmente hialinas, de entre 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 anélidos. Las colonias maduras dan hifas tortuosas de color verde oscuro, con tabiques y conidióforos en anélidos 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 nutrimentos del medio de cultivo; por ello, se recomienda el medio Lactrimel. Como prueba bioquímica, se puede usar 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. El diagnóstico molecular se realiza con técnicas de PCR-huellas dactilares genéticas (*fingerprinting*) o empleando secuencias del ITS de rDNA.

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.

* Estos agentes sin duda corresponden a *M. furfur.*

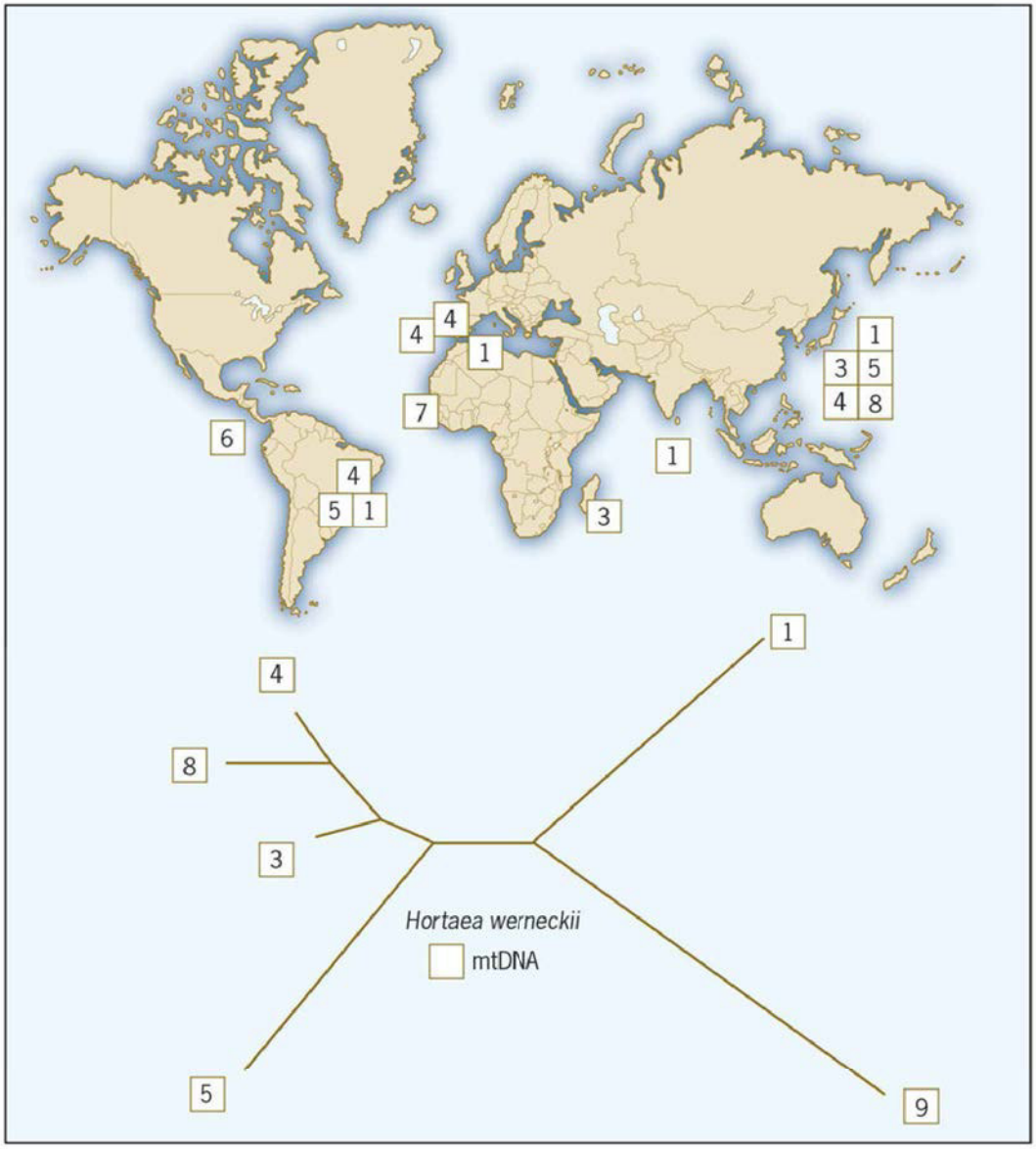


Figura 9-2. Distribución mundial de los tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) en *H. werneckii*. (Modificada de Topley & Wilson, 1998.)

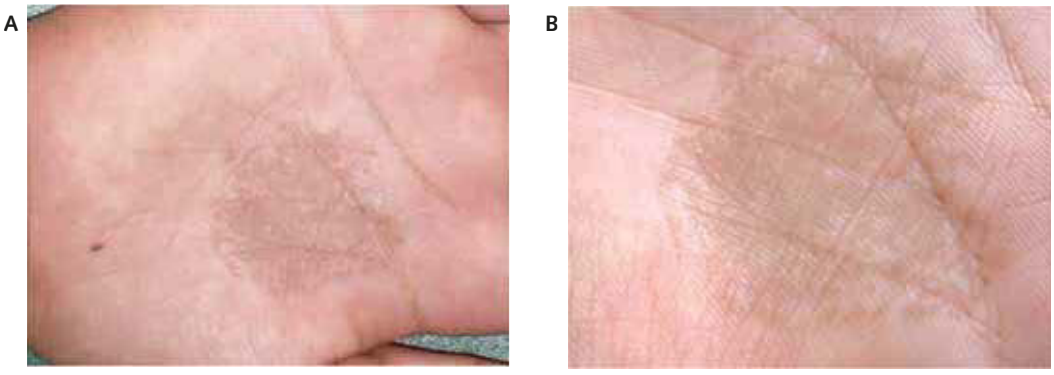


Figura 9-3. **A)** Tiña negra palmar; **B)** acercamiento.



Figura 9-4. Tiña negra. **A)** Filamentos pigmentados (KOH 40×); **B)** filamentos pigmentados, artrosporados (KOH, 40×); **C)** imagen con epiluminiscencia (dermoscopia).



Figura 9-5. *Hortaea* (*Exophiala-Phaeoannellomyces*) *werneckii*. **A)** Colonia levaduriforme; **B)** moho de colonia tardía.



Figura 9-6. *H. werneckii*, aspecto microscópico (azul de lactofenol, 40×).

Diagnóstico diferencial

Nevos pigmentados, melanoma y lentigo maligno, enfermedad de Addison, dermatitis por contacto, eritema pigmentado fijo, pigmentación por nitrato de plata u otros agentes externos, tiña de la mano (véase figura 6-15). Se puede hacer una mejor exploración física con epiluminiscencia utilizando el dermatoscopio (dermoscopio). Se ha descrito una pigmentación en patrón homogéneo con una distribución regular de la pigmentación y también presencia de espículas finas que siguen los dermatoglifos y pueden formar estructuras reticuladas; la ausencia de líneas paralelas sugiere que la pigmentación está en capa córnea.

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 en gel, disulfuro de selenio al 2%, terbinafina o imidazoles tópicos al 1 a 2%, 1 o 2 veces al día hasta que desaparezcan las lesiones; incluso estas últimas pueden desprenderse con cinta adhesiva transparente. A veces, se pueden usar azoles por vía oral como ketoconazol en dosis de 200 mg; itraconazol, 100 mg y aun 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 *et al.* *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 *et al.* *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; 100:611-612.

De Cock AW. *Population biology of Hortaea werneckii based on restriction patterns 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*. 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 *et al.* *Tinea nigra secondary to Exophiala werneckii responding to itraconazole [letter].* Br J Dermatol 1997; 137(3):483-484.

Larangeira de Almeida H Jr. *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 *et al.* *Tinea nigra palmaris: un caso clínico en Argentina.* Rev Argent Microbiol 2007; 39(4):218-220.

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 M. *Laboratory Handbook of Medical Mycology.* New York. Academic Press, 1980.

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.

Rezusta A, Gilaberte I, Betran A *et al.* *Tinea nigra: a rare imported infecton* JEADV 2009; 1-2

Romero-Navarrete M, Castillo A, Sánchez AF, Arenas R. *Tiña negra. Revisión de la literatura internacional y énfasis de casos publicados en México.* DCMQ 2012; 10(3):205-11.

Shannon PL, Ramos-Caro FA, Cosgrove BF *et al.* *Treatment of tinea nigra with terbinafine.* Cutis 1999; 64(3):199-201.

Topley & Wilson's. *Microbiology and microbial infections*. Vol. 4, 9th ed. London. Arnold, 1998.

Tseng SS, Whittier S, Miller SR *et al.* *Bilateral tinea nigra plantaris and tinea nigra plantaris mimicking melanoma.* Cutis 1999; 64(4):265-268.

Uijthof JM, De Cock AW, de Hoog GS *et al.* *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 *et al.* *Dermatoscopy in the diagnosis of tinea nigra.* Dermatol Online J 2008; 14(8):15.

Yoshida S, Takeo K, Nishimura K *et al.* *Cell-surface hydrophobicity and lipolysis as essential factors in human tinea nigra.* Mycoses, 1995; 38(11-12):489-494.

CAPÍTULO 10

Oculomicosis (queratitis micótica)

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 informaron 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 comentó 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, queratitis micótica, úlcera corneal micótica.

Definición

Es una micosis de la superficie corneal producida por ciertos hongos oportunistas, como *Fusarium solani*, *Aspergillus fumigatus, Scedosporium apiospermum,* especies de *Candida* y algunos dematiáceos, en especial *Curvularia* spp. Casi siempre se origina por un traumatismo ocular que produce ulceración, inflamación e hipopión. Existen hifas en el estroma corneal, es difícil de tratar 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 hematógena (endógenas).

Datos epidemiológicos

Micosis cosmopolita. Es más frecuente en países en vías de desarrollo como India y China, que en países desarrollados como Australia y EUA. En un estudio en China se informaron 654 casos en seis años, en cambio sólo se documentaron 57 en Nueva York en 16 años. 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 prevaleciente en la India y Tailandia. Hay una tendencia al incremento de los hongos filamentosos en zonas tropicales y *Candida* en países templados como Gran Bretaña. En un estudio de niños en 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. recifei* (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 incidencia *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 se presentan 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 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 periodo 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 relaciona con competencias hípicas.

Etiopatogenia

Suele ser ocasionada por hongos oportunistas filamentosos o por levaduras del género *Candida*, rara vez por hongos dimórficos y feoides. Los filamentosos son 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).

CUADRO 10-1. Agentes causales en queratitis micótica (modificado de Thomas P., 2007).

Hialohifomicetos	Feohifomicetos	Misceláneos Levaduras y hongos levaduriformes
Acremonium: A. atrogriseum, A. curvum, A. kiliense, A. potronii, A. recifei, A. viridinutans *Arthrographis: A. kalrae* *Aspergillus: A. clavatus, A. fischerianus, A. flavipes, A. flavus, A glaucus, A. fumigatus, A. janus, A. niger, A. terreus, A. nidulans,A. oryzae, A. wentii* *Beauveria: B. bassiana* *Cephaliophora: C. irregularis* *Chrysonilia: C. sitophila (Neurospora sitophila)* *Chrysosporium: C. parvum* *Cylindrocarpon: C. lichenicola (C. tonkinense)* *Diplosporium* sp. *Engyodontium: E. alba (Beauveria alba)* *Epidermophyton* sp. *Fusarium: F. aquaeductum, F. dimerum, F. oxysporum, F. solani,* *F. verticilloides (F. moniliforme), F. nivale, F. subglutinans, F. ventricosum* *Gibberella* sp. *Glenospora: G. graphii* *Graphium sp.* *Metarhizium: M. anisopliae* *Microsporum: M. canis* *Myrathecum* sp. *Ovadendron: O. sulphureo-ochraceum* *Paecilomyces: P. farcinosus, P. lilacinus, P. variotii* *Penicillium: P. citrinum, P. expansum, P. spinulosum* *Rhizoctonia* sp. *Sarcopodium: S. oculorum* *Scedosporium: S. apiospermum (Pseudalles cheria boydii, Allescheria boydii, Petriellidium boydii, Monosporium apiospermum)* *Scopulariopsis: S. brevicaulis* *Tritirachium: T. oryzae* *Ustilago* sp. *Verticillium: V. searraeb* *Volutella* sp.	*Alternaria: A. alternata, A. infectiora, Alternaria* sp. *Aureobasidium: A. pullulans* *Bipolaris: B. hawaiiensis, B. spicifera (Dreschlera)* *Cladosporium: C. cladosporioides* *Cladorrhinum* sp. *Curvularia: C. brachyspora, C. geniculata, C. lunata, C. pallescens, C. senegalensis, C. verruculosa* *Dichotomophthoropsis: D. nymphearum, D. portulacae* *Doratomyces: D. stemonitis* *Dreschlera* (*Helminthosporium*) sp. *Exophiala: E. jeanselmei* var. *dermatitidis, E. jeanselmei* var. *jeanselmei* *Exserohilum: E. rostratum, E. longirostratum* *Fonsecaea: F. pedrosoi* *Lecytophora: L. mutabilis* *Phaeoisaria: P. clematitidis* *Phaeotrichoconis: P. crotalariae* *Phialophora: P. bubakii, P. verrucosa* *Tetraploa: T. aristata* *Ulocladium: U. atrum* **Esferosidales feoides** *Colletotrichum: C. capsici, C. coccodes, C. dematium, C. graminicola, C. gloenosporioides, Colletotrichum* variante de *Glomerulla cingulata* *Lasiodiplodia: L. theobromae* *Microsphaeropsis: M. olivacea* *Phoma: P. oculo-hominis* *Sphaeropsis: S. subglobosa*	*Candida: C. albicans, C. famata, C. glabrata, C. guilliermondii, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. fermentati, C. pseudotropicalis* *Cryptococcus: C. laurentii, C. neoformans* *Geotrichum: G. candidum* *Malassezia: M. furfur* *Rhodotorula: R. glutinis, R. rubra* *Rhodosporidum: R. toruloides* *Trichosporon* sp. **Hongos dimórficos** *Blastomyces: B. dermatitidis* *Coccidioides: C. immitis* *Paracoccidioides: P. brasiliensis* *Sporothrix* sp. **Otros hongos** *Lichtheimia: L. corymbifera (Absidia)* *Chlamydoabsidia: C. padenii* *Pythium: P. insidiosum* *Scytalidium* sp. *Blastoschizomyces: B. capitatus* *Thelavia: T. subthermophilia*

Los agentes causales más frecuentes son *F. solani* (37 a 50%) y *Aspergillus fumigatus* (20%), el primero de ellos 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 se presenta 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/F. 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 los pacientes con queratitis micótica por *Aspergillus flavus* y rosácea ocular, se documentó la aplicación constante de esteroides tópicos por inflamación crónica. 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. Sin embargo, en Brasil existe un incremento en épocas secas, cuando disminuye la humedad relativa y aumenta la actividad agrícola, pues de manera paralela aumenta el consumo de gotas oculares. Se ha señalado la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) 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 hematógena 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 10-2A). 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 y que se ha relacionado con frecuencia a aumento de la presión intraocular) (figura 10-2B); después aparece una úlcera corneal indolora, lentamente progresiva y a veces fulminante. Los márgenes de la

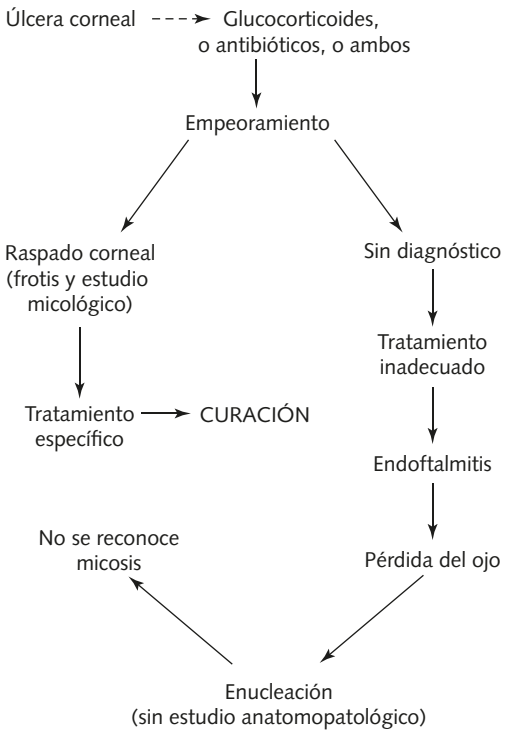


Figura 10-1. Evolución natural de la queratomicosis (modificada de De Buen S, González Almaraz G, 1977).

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 sujetos inmunosuprimidos puede presentarse endoftalmitis e incluso invasión cerebral. Las causadas por levaduras semejan queratitis bacteriana, con defecto epitelial, infiltrado leve y progresión lenta.

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 destilada. Para recolectar la muestra se utiliza un hisopo, un asa de alambre o una espátula de Kimura; antes conviene aplicar un anestésico local (clorhidrato de tetracaína a 0.5%) y esperar de 30 seg a varios minutos. El material obtenido de este raspado corneal puede demostrar las hifas y los conidios; en *Candida*, blastosporas y seudohifas, o se hace

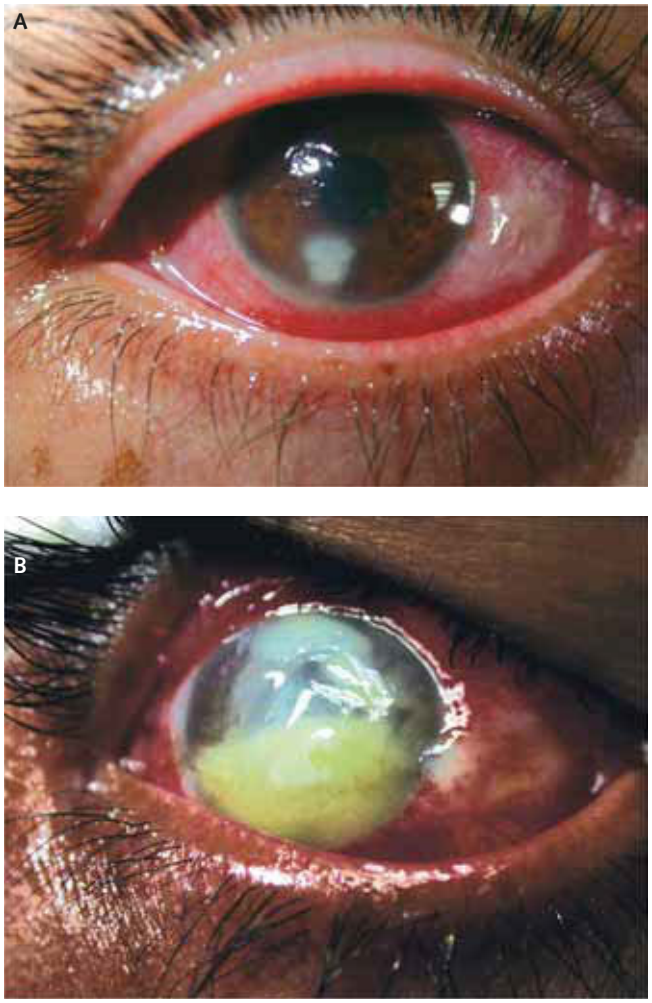


Figura 10-2. Oculomicosis. **A)** Caso temprano; **B)** caso avanzado con hipopión en media luna.

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 usan técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para la cual, la muestra se toma de manera directa con discos de papel filtro *FTA* que se pone en contacto directo con la superficie afectada del ojo (y que funciona como estabilizador de DNA). Se puede practicar un frotis y teñirlo con PAS (positivo 77%), Gram y Giemsa.

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 debe usarse 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

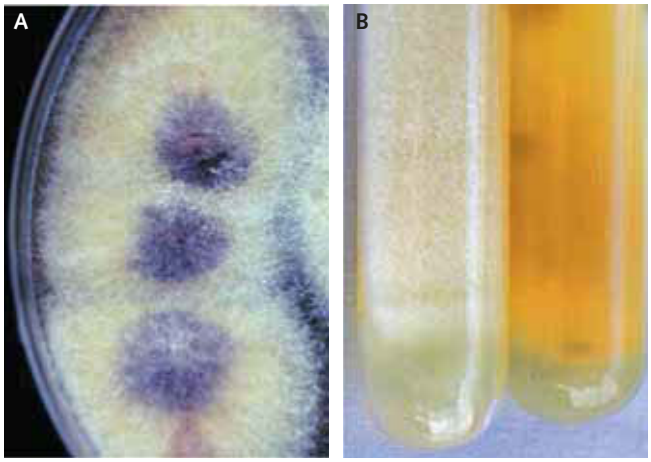


Figura 10-3. *Fusarium* spp. **A)** Colonia con pigmento púrpura; **B)** colonia con tinte de salmón.

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 conjuntiva, por lo regular especies de *Penicillium* y *Candida parapsilosis*. El agente causal observado más a menudo es *Fusarium* (figura 10-3) (*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 en ocasiones agrupados en esporodoquios (véase figura 3-26); existen macroconidios de 5 a 10 por 1 a 3 micrómetros, aislados o agrupados, que son alargados y fusiformes (en media luna), multitabicados, con 2 a 7 células. Además se encuentran microconidios y clamidosporas (figura 10-4; véanse figura 3-22 y cap. 31).

No hay modelo en animales para queratitis por *Fusarium*; se ha probado su patogenicidad en córnea de conejos.

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 desarrollan en 3 a 4 días, y presentan morfologías variadas dependiendo de la especie, así como diversos colores en la superficie, los que incluyen blanco, tonalidades variadas de verde, café o rojizo, con o sin difusión del pigmento al medio de cultivo.

Al realizar el estudio microscópico es muy importante la identificación de las formas de reproducción asexuada (véase cap. 23).

Como técnicas no invasivas se ensaya la microscopia confocal y la tomografía de coherencia óptica del segmento anterior. La primera en queratitis micóticas de caballos

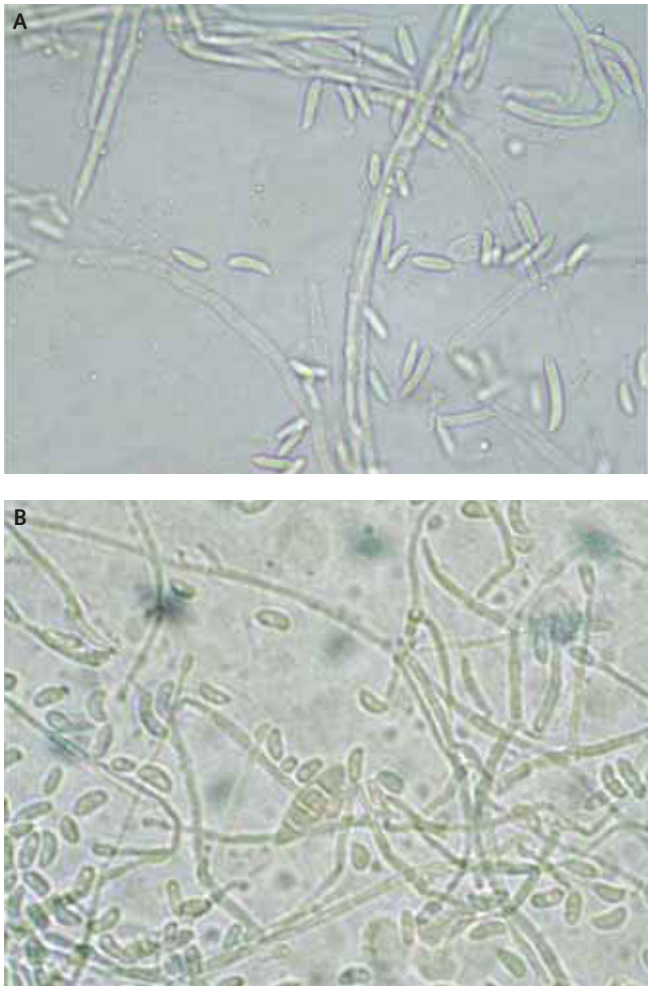


Figura 10-4. *Fusarium*, estudio microscópico. **A)** Macroconidios en media luna; **B)** microaleuriosporas y mesoconidios.

reveló infiltrados leucocitarios y de células dendríticas estromales, aumento en la vascularización y estructuras lineales y ovales hiperreflejantes que correspondían a los microorganismos.

Se desarrollan técnicas moleculares de PCR que estudian regiones del DNA ribosomal (18S rRNA, 28S rRNA) y el espaciador transcrito interno (del inglés, *internal transcribed spacer*).

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.

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 hematógena desde otros focos de infección. En inmunodeficientes es posible que haya diseminación hacia el sistema nervioso central.

Tratamiento

No hay un fármaco muy eficaz; se recomiendan antifúngicos oftálmicos cada hora por 48 a 72 horas, luego cada 2 horas si hay mejoría, y después cada 4 horas. 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 1% por vías tópica y oral. La anfotericina B se usa de modo local al 0.25%; se prepara una solución en agua destilada estéril o solución de dextrosa al 5%, con 1 a 1.5 mg/ml (anfotericina B, 100 mg y agua estéril, 100 ml); aunque 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 al 1%, útil también contra *P. boydii* y especies de *Paecilomyces.* En *Aspergillus* se usa clotrimazol al 1%, que origina cierta toxicidad; el econazol al 1% también es eficaz contra este hongo y contra *Cladosporium* y *Fusarium*, pero es tóxico. El ketoconazol o fluconazol en preparados tópicos al 1 o 2% han mostrado cierta eficacia y en una pequeña serie de casos, hubo mejoría con el uso de fluoroquinolonas tópicas. Además se utilizan gluconato del clorhexidina, voriconazol a 1-2%, caspofungina 0.5%, itraconazol al 1%, bifonazol y oxiconazol. En casos resistentes se combina con inyecciones subconjuntivales de fluconazol 1-2%, con una baja incidencia de complicaciones e, incluso minimiza los efectos secundarios de la anfotericina local. La mayor parte de los antimicóticos locales también se pueden aplicar por vía intraestromal, intracámara e intravítrea. Otra opción es la sulfadiazina de plata en crema o solución al 1%. Algunos agregan por vía sistémica el keto-

conazol, 200 a 400 mg/día; itraconazol, 100 a 200 mg/día; fluconazol, 150 a 300 mg semanales; voriconazol 100 a 200 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 a 0.5%). Se han usado gotas con terbinafina a 0.25% en queratitis por hongos filamentosos con úlceras pequeñas, el tiempo promedio de tratamiento es de un mes. Se prueba una solución de clotrimazol en ciclodextrina y la terapia fotodinámica.

Pueden ser necesarios los antimicrobianos de amplio espectro para las infecciones bacterianas agregadas y los ciclopléjicos para la iridociclitis.

La queratoplastia penetrante es un procedimiento quirúrgico que puede emplearse cuando se presenta mala respuesta a tratamientos médicos y que permite conservar la visión, siempre y cuando se haga tan pronto se observe falta de mejoría con medicamentos.

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, injertos corneales, 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 por ciento.

Pronóstico

En general es malo por la poca penetración de los antimicóticos; cuando existe endoftalmitis puede ser necesaria la enucleación.

Prevención

Se recomiendan gafas protectoras en trabajadores del campo, especialmente en época de pisca; también se recomienda protección ocular en caballos de carreras.

Bibliografía

Abdul Rasool BK. *Development and clinical evaluation of clotrimazole-β-cyclodextrin eyedrops for the treatment of fungal keratitis* AAPS PharmSciTech 2012; 13(3):883-889.

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; 3:231-234.

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: 413-420.

De Buen S, González-Almaraz G. *Queratomicosis. Importancia del raspado corneal para su diagnóstico y tratamiento.* Gac Méd Mex 1977; 113:239-244.

Deshpandc SD, Koppikar GV. *A study of mycotic keratitis in Mumbai.* Indian J Patl Microbiol 1999; 42(1):81-87.

Eleinen KG, Mohalhal AA, Elmekawy HE *et al.* *Polymerase chain reaction-guided diagnosis of infective keratitis – a hospital based study.* Curr Eye Res 2012; 37:1005-1011.

Ferrer C, Ali_o JL. *Evaluation of molecular diagnosis in fungal keratitis. Ten years of experience.* J Ophthalmic Inflam Infect 2011; 1:15-22.

FlorCruz NV. *Medical interventions for fungal keratitis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2:CD004241.*

Imtirat A. *Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty.* Harefuah 2010; 149(3):166-169.

Jain V. *Fungal keratitis associated with ocular rosacea.* Int Ophthalmol 2010; 30(3): 239-244.

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):989-992.

Khor WB, Aung T, Saw SM *et al.* *An outbreak of Fusarium keratitis associated with contact lens wear in Singapore.* JAMA 2006; 295:2867-2873.

Ledbetter EC. *In vivo confocal microscopy of equine fungal keratitis* Vet Ophthalmol 2011; 14(1):1-9

Liang QF. *Effect of topical application of terbinafine on fungal keratitis* Chin Med J (Engl) 2009; 122(16):1884-1888.

Mahdy RA. *Assessment safety and efficacy of a combination therapy of topical amphotericin B and subconjunctival fluconazole for the treatment of fungal keratitis.* Cutan Ocul Toxicol 2010; 29(3):193-197.

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):25-28.

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):335-338.

Matoba AY. *Fungal keratitis responsive to moxifloxacin monotherapy.* Cornea 2012; 31(10): 1206-1209.

Menassa N. *Rapid detection of fungal keratitis with DNA-stabilizing FTA filter paper.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51(4): 1905-1910.

Mino de Kaspar H, Zoulek G, Paredes ME *et al.* *Mycotic keratitis in Paraguay.* Mycoses 1991;34(5-6):251-254.

Mittal V, Mittal R. *Intracameral and topical voriconazole for fungal corneal endoexudates.* Cornea 2012; 31:366-370.

Panda A, Sharma N, Das G *et al.* *Mycotic keratitis in children: Epidemiologic and microbiologic evaluation.* Cornea 1997; 16(3):295-299.

Sharma N, Agarwal P, Sinha R *et al.* *Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: case series.* Br J Ophthalmol 2011; 95:1735-1737.

Shukla PK, Kumar M, Keshava GB. *Mycotic keratitis: an overview of diagnosis and therapy*. Mycoses 2008; 51(3):183-199.

Thomas P. *Tropical ophthalmomycoses*. En: Seal D, Pleyer U (eds.) Ocular infection. 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 2007:271-305.

Thomas PA, Kaliamurthy J. *Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management*. Clin Microbiol Infect 2013;19:210-220.

Tilak R, Singh A, Maurya OP *et al.* *Mycotic keratitis in India: a five-year retrospective study.* J Infect Dev Ctries 2010; 4(3):171-174.

Vanzzini Zago V, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F *et al.* *Queratomicosis 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 *et al.* *Polymerase chain reaction-guided diagnosis of mycotic keratitis: a prospective evaluation of its efficacy and limitations.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50(1):152-156.

Xu LJ. *Hypopyon in patients with fungal keratitis*. Chin Med J (Engl) 2012; 125(3):470-475.

CAPÍTULO 11

Otomicosis

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 de un total de 143 (79.72%) (*A. flavus,* 45.8%; *A. niger,* 27.2%), así como *Candida* en 29 casos (20.27%). 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 otomicosis (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 abarcan 5 a 20% de las consultas otológicas, y 15 a 20% de ellas 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 otomicosis 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, la aplicación de sustancias tópicas 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 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. En Hungría e Irán se ha documentado el predominio de *A. niger*, *A. tubigensis* y *A. awamori*.

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*, *Lichteimia* (*Absidia*), *Petriellidium* (*Scedosporium apiospermum*) *boydii*, *Acremonium* (*Cephalosporium*), *Fusarium*, *Natrassia mangiferae*, *Tritirachium oryzae*, *Geotrichum* y *Trichosporon asahii* (*beigelii*). 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 ya 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 saprofítico 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 de cerumen; 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



Figura 11-1. Otomicosis por *Aspergillus*.

Aspergillus crece de manera óptima a pH de 6. Algunos autores no la consideran una enfermedad sino un desarrollo saprofítico del moho.

Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación. Se manifiesta como una afección por lo general 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 existe 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 (figura 11-2) muestra en la superficie del conducto auditivo externo placas o membranas blanquecinas con aspecto aterciopelado, de fieltro o pulverulento, con zonas puntiformes más oscuras de color gris, café (marrón), verde o negro. A veces se presentan 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, tal vez 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, existe afección de estructuras cartilaginosas e incluso puede haber diseminación cerebral.



Figura 11-2. Exploración con otoscopio.

Clasificación

Se aceptan tres tipos: 1) cuando el hongo ocupa cavidades de mastoidectomía de muro bajo; 2) si es un agente 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 aspergilares y sus esporas (figura 11-3). A veces se observan levaduras, las cuales se pueden tipificar con CHROMagar-Candida®. Es posible usar blanco de calcoflúor y microscopia de fluorescencia.

El cultivo se efectúa a temperatura ambiente, en medio glucosado de Sabouraud simple o con antibacterianos, pero

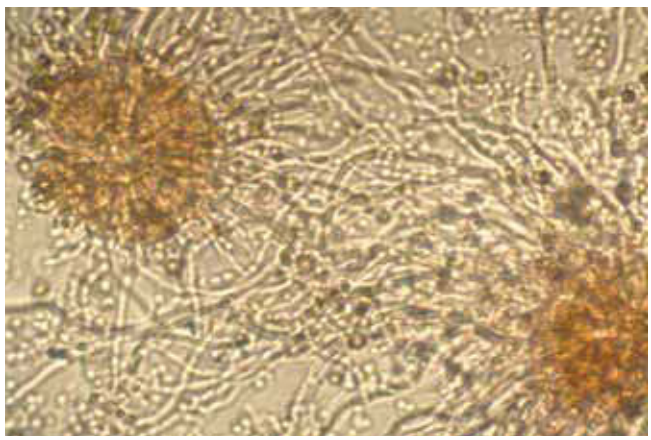


Figura 11-3. Examen directo, filamentos y cabezas aspergilares (KOH 40×).



Figura 11-4. Colonia de *Aspergillus flavus*.

sin Actidione, pues inhibe el crecimiento de casi la totalidad de los agentes causales; además se usa agar papa y agar Czapek (figura 11-4) (véanse caps. 20 y 23). También deben realizarse frotis y cultivo para bacterias (figura 11-5).

Datos histopatológicos

La biopsia no es necesaria. Se halla hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis moderada y, en dermis superficial, infiltrados inflamatorios moderados. Se pueden observar los filamentos micóticos gruesos, que se visualizan mejor con 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.

Además de las técnicas tradicionales de identificación basadas en morfología, también puede emplearse la secuenciación del gen de la calmodulina para identificar especies de *Aspergillus*.

Diagnóstico diferencial

Otitis bacteriana, dermatitis seborreica, impétigo, dermatitis por contacto, furunculosis, miringitis tuberculosa. A veces una tiña de cabeza, cara o pabellón auricular puede extenderse hacia el conducto auditivo externo y simular otomicosis (véase figura 6-9).

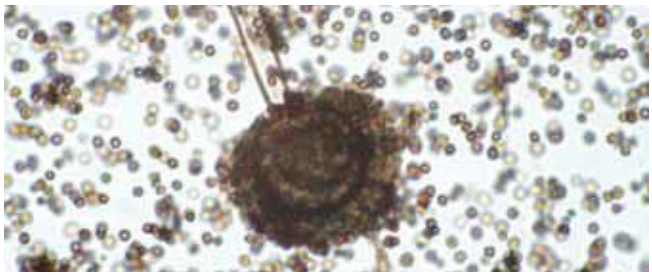


Figura 11-5. *A. niger*, estudio microscópico.

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 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 empleado numerosas sustancias tópicas, entre las que se señalan: clioquinol (Vioformo®), polimixina B, neomicina, cresilato, hidrocortisona con clioquinol, ciclopiroxolamina, tolnaftato al 1%, nistatina, 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 Standard Institute*) se ha encontrado resistencia alta a fluconazol, intermedia 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.*

El clotrimazol, miconazol, bifonazol, ciclopiroxolamina y el tolnaftato parecen ser buenas alternativas en casos donde la membrana timpánica se ha perforado.

Aunque no está bien probada la utilidad de los antimicóticos sistémicos, se han usado itraconazol, voriconazol y posaconazol; estos medicamentos son fundamentales en la otitis maligna fúngica complicada con mastoiditis y meningitis dada su buena penetración a tejido óseo.

Es necesaria la remoción quirúrgica de los tapones fúngicos cuando éstos sean visibles.

Pronóstico

Es benigno, la enfermedad es crónica y las recurrencias son frecuentes.

Prevención

Higiene y secado adecuado, sobre todo en nadadores.

Bibliografía

Araiza J, Canseco P, Bonifaz A. *Otomycosis: Clinical and mycological study of 97 cases.* Rev Laryngol Otol Rhinol 2006; 127(4):251-254.

Bonifaz A, Chavolla-Magaña R, Araiza J. *Aspergillus Otitis.* En: Pasqualotto AC. (ed.), Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention. Springer, London UK 2010: 999-1004.

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.* *Otomicosis: aspectos clínicos y microbiológicos.* Rev Diagn Biol 2001; 50(1):1-10.

Guzmán-Urrutia R, Arenas R, Abiega CD *et al.* *Otomicosis. 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.

Jia X. *Otomycosis in Shanghai: aetiology, clinical features and therapy.* Mycoses 2012; 55(5): 404-409

Kaya AD, Kiraz N. *In vitro susceptibilities of Aspergillus spp. causing otomycosis to amphotericin B, voriconazole and itraconazole.* Mycoses 2007; 50(6):447-450.

Munguia R, Daniel SJ. *Ototopical antifungals and otomycosis: a review.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008; 72(4):453-459.

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):1048-1053.

Szigeti G, Bereczki L, Varga J. *Molecular identification and antifungal susceptibilities of black Aspergillus isolates from otomycosis cases in Hungary.* Mycopathologia 2012; 174(2):143-147

Szigeti G, Sedaghati E, Mahmoudabadi AZ *et al.* *Species assignment and antifungal susceptibilities of black aspergilli recovered from otomycosis cases in Iran.* Mycoses 2012; 55(4):333-338.

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):202-211.

Yenişehirli G, Bulut Y, Güven M *et al.* *In vitro activities of fluconazole, itraconazole and voriconazole against otomycotic fungal pathogens.* J Laryngol Otol 2009; 123(9):978-981.

SECCIÓN III

Micosis subcutáneas

Contenido

Capítulo 12 Micetoma
Capítulo 13 Esporotricosis
Capítulo 14 Cromoblastomicosis
Capítulo 15 Lacaziosis (lobomicosis)

CAPÍTULO 12

Micetoma

Fue descrito en el Atharva Veda en India hace siglos. De seguro 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 hitherato 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" (véase figura 1-7), 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 ese mismo año, Ch. McQuestin señaló la existencia de micetomas en América, en Sonora, México. 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 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 1909, G. Tarozzi y, en 1911, Radeli describieron casos producidos por hongos de granos blancos (*Monosporium apiospermum*). Al mismo tiempo (1911), Ricardo Cicero estudió por primera vez casos de micetomas en México y los comunicó un año más tarde. Mientras, en 1928, M. Langeron también aplicó el término a casos producidos por *Actinomyces* y *Nocardia*.

La separación en eumicetomas y actinomicetomas fue sugerida por E. Pinoy en 1913, luego por Albert John Chalmers y el capitán R. G. Archivald en 1916 y más tarde por Pedro Lavalle en 1961.

En 1945, Antonio González-Ochoa demostró que *Actinomyces mexicanus* y *Nocardia brasiliensis* son la misma especie (véase figura 1-16).

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 (véase figura 1-13).

En 1994, El Sheikh Mahgoub, en su historia del micetoma en el Sudán, señala que éste 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.

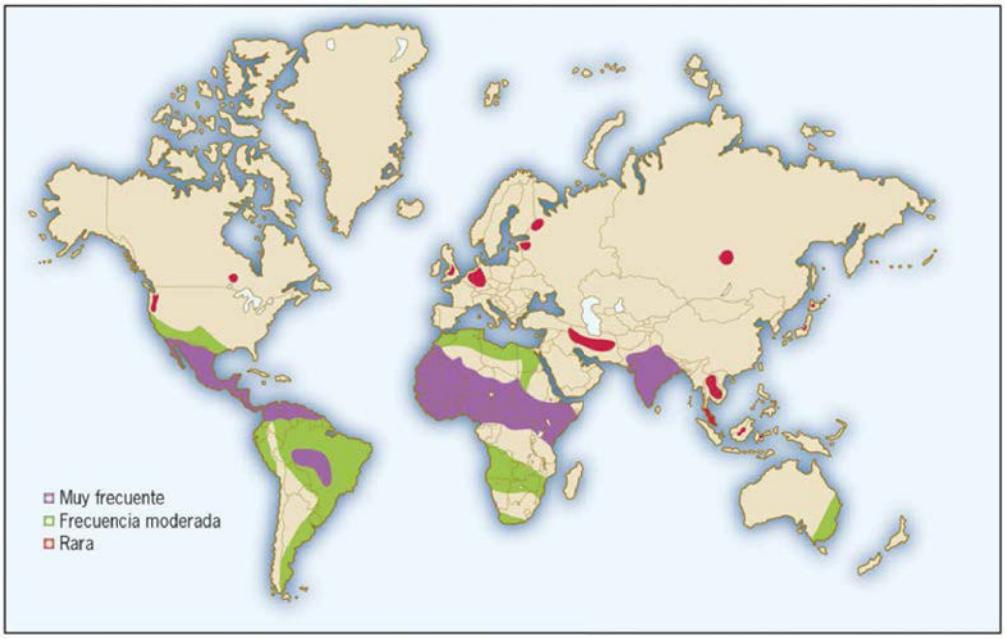


Figura 12-1. Distribución mundial del micetoma.

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 edad, 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 carbapenémicos en micetomas resistentes a sulfonamidas en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en la ciudad de México.

En 2012, el grupo de trabajo del Dr. Arenas, autor de este texto, utilizando métodos moleculares, comunicó dos nuevos agentes de micetoma, *Nocardia harenae* y *Nocardia takedensis*.

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 piel, 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.

Los actinomicetos más frecuentes son *Nocardia brasiliensis* y *Actinomadura madurae* y de los hongos *Madurella mycetomatis*, *M. grisea*, *Petriellidium boydii* y *Neotestudina rosatii*.

El término "micetoma" se ha empleado de manera impropia para designar las bolas fúngicas o aspergilomas, así como los seudomicetomas producidos por dermatofitos.

Datos epidemiológicos

Se presenta micetoma en todo el mundo; su distribución depende de las condiciones geográficas y las 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 (clave: h, hongo; a, actinomiceto): *N. brasiliensis* 32% (a); *Madurella mycetomatis* 19% (h); *Actinomadura pelletieri* 9% (a); *A. madurae* 8% (a); *Streptomyces somaliensis* 7% (a); *Leptosphaeria senegalensis* 5% (h) y *Monosporium apiospermum* 3% (h).

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 3 933 casos, con un promedio de 73 casos nuevos por año y una relación hombre/mujer de 3:1.

Los **eumicetomas** predominan en África y Asia, especialmente en India y Sudán (70%), mientras que los **actinomicetomas** resultan 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.

Los micetomas predominan en varones, con una proporción de 4:1; se presentan en más de 60% de campesinos que andan descalzos o usan huaraches (sandalias), quienes están más expuestos a los agentes causales y a traumatismos. La edad promedio de presentación es entre los 16 y los 30 a los 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 2 a 3 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 la 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 muy 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 predomina en el centro, norte y noroeste; el estado donde se han diagnosticado más enfermos es Morelos, le siguen en importancia Jalisco, Nuevo León, Guerrero, Veracruz, San Luis Potosí, Guanajuato y Michoacán.

En México, los **actinomicetos** se observan en 98%, *Nocardia* causa 86%, 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. (figura 12-2).

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 el límite 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. El 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.



Figura 12-2. Ecología de los agentes causales de micetoma.

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.

De los **hongos** el agente causal con mayor incidencia de **granos negros** es *Madurella mycetomatis*, sobre todo en regiones semiáridas; *M. grisea* en regiones tropicales (50% de los casos a escala mundial proviene de Sudamérica), *Leptosphaeria senegalensis* y *Pyrenochaeta romeroi* se observan en áreas con lluvias intensas; los más frecuentes de **granos blancos** son: *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium [Monosporium] apiospermum*), *Neotestudina rosatii*, *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 actinomicetos.

Etiopatogenia

Se consideran más de 33 especies de hongos verdaderos y nueve de actinomicetos que se clasifican como se muestra

CUADRO 12-1 Clasificación de los agentes de actinomicetomas y de eumicetomas.

Actinomicetomas	Granos blanco-amarillentos	*Nocardia brasiliensis* (Lindenberg [Castellani y Chalmers, 1914]) *N. asteroides* (Eppinger [Blanchard, 1896]) *N. caviae* (*N. otitidis caviarum* [Snijders, 1924]) *N. transvalensis* (Pijper y Pullinger, 1927) *Nocardiopsis dassonvillei* (Brocq-Rousseu [Meyer, 1976]) *Streptomyces somaliensis* (Brumpt [Waksman y Henrici, 1948]) *Actinomadura madurae* (Vincent [Lechevalier, 1970])
	Granos rojos	*A. pelletieri* (Laveran [Lechevalier, 1970])
Eumicetomas	Granos blancos	*Pseudallescheria boydii* (Negroni y Fischer [McGinnis Padhye y Ajello, 1982]) (*Scedosporium* [*Monosporium*] *apiospermum*) *Neotestudina* (*Zopfia*) *rosatii* (Segretain y Destombes, 1961) *Acremonium* (*Cephalosporium*) *falciforme* (Carrión [Gams, 1971]) *A. kiliense* (Grütz, 1925) *A. recifei* (Arta, Lao y Lobo [Gams 1971]) *Fusarium moniliforme* *F. solani* *Aspergillus nidulans* *Corynespora cassicola* *Cylindrocarpon cyanescens* *Chaetosphaeronema larense* *Phaeoacremonium* *Hyalopus*
	Granos negros	*Madurella mycetomatis* (Laveran [Brumpt 1905]) *M. grisea* (Mackinnon, Ferrada y Montemayer, 1949) *Pyrenochaeta romeroi* (Borelli, 1959) *P. mackinnonii* *Pseudochaetosphaeronema larense* *Exophiala jeanselmei* (Langeron [McGinnis y Padhye,1977]) *Curvularia lunata* *C. geniculata* (*Conchiobolus geniculatus*) (Tracy y Eari [Boedijin, 1933]) *Leptosphaeria senegalensis* (Segretain, Baylet, Darasse y Camain, 1959) *L. tompkinsii* *Glenospora clapieri* *Plenodomus avramii* *Phialophora verrucosa* *Arthrographis kalrae* *Cladophialophora* (*cladosporium*) *carrionii*

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 común es *N. brasiliensis* y son poco frecuentes *N. asteroides* y *N. otitidis caviarum* (véase 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 por lo común se relaciona con nocardiosis. En casos provenientes del sureste de México se han aislado *Nocardia harenae* y *Nocardia takedensis* (véase cap. 25).

El género *Actinomadura* tiene un peptidoglucano que contiene ácido mesodiaminopimélico, 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 *Nocardiopsis 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 huma-

nos por medio de algún traumatismo, por lo regular una espina vegetal, aunque 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.

Existe 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 en 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, se presenta 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 los 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 apelotonan en colonias más o menos compactas llamadas "granos", que se eliminan en un exudado mucoide o purulento a través de fístulas. En los tejidos alrededor del grano, aparece reacción tisular formada principalmente por polimorfonucleares, fibrosis y neoformación vascular. Es probable que desempeñen una función 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 actinomicetomas, se ha demostrado un cemento de unión, que en *A. madurae* constituye un polisacárido ácido sulfatado y uno neutro en *N. brasiliensis*, que bloquean el reconocimiento de antígenos por parte de las células presentadoras; 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 hematógena. La evolución es progresiva y sólo en pocos enfermos hay cierta limitación (minimicetomas); 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 "antimicetoma", 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. Se observa evidencia *in vitro* de que la progesterona disminuye el crecimiento de diversos agentes de eumicetoma; asimismo, se ha mostrado inhibición de cepas de *N. brasiliensis* con el uso de β-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: foliculoestimulante (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-γ) 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% (figura 12-3A y B); 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 12-7A y B). En





Figura 12-3. **A)** Micetoma por *Nocardia*, afección del pie. **B)** Micetoma de pierna, seudonódulos característicos.





Figura 12-4. Micetoma por *Nocardia*. **A)** Pectoral; **B)** de antebrazo.



Figura 12-5. Micetoma por *Nocardia*, región glútea.

muchas ocasiones se advierte un rodete mamelonado y carnoso en el orificio de la fístula, que en el pasado se confundía con nódulos (figura 12-3); el orificio también puede encontrarse en el fondo de una depresión; a veces existen ulceraciones y costras melicéricas. Aparecen cicatrices más o menos retráctiles, fibrosas, hipopigmentadas o hiperpigmentadas (figura 12-4A 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 micetomas mediodorsales después de afectar las vértebras llegan a la médula espinal y causan paraplejía





Figura 12-6. Micetoma por *Nocardia*, mediodorsal.



Figura 12-7. **A)** Micetoma inguinal *por Nocardia*. **B)** Micetoma y exudado purulento en el que se encuentran granos grandes de *A. madurae*.

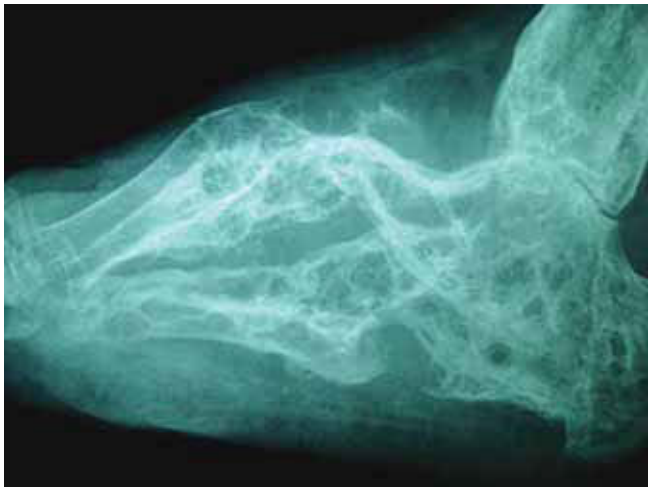


Figura 12-8. Osteólisis y geodos en actinomicetoma.



Figura 12-9. Micetoma laterodorsal por *Nocardia*.

(figura 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, incremento de volumen, o dolor, pero depende sobre todo de la localización y es mayor cuando afecta una articulación; por ejemplo, los micetomas que atacan la rodilla causan flexión permanente, anquilosis incapacitante 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 casos



Figura 12-10. Micetoma con afección pulmonar: radiografía simple.



Figura 12-11. Micetoma en niños. **A)** Común; **B)** minimicetoma palpebral.

hay dolor; el cual puede deberse a la expansión ósea causada por los granulomas, a la sobreinfección bacteriana, y en las 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 afección actinomicética, más frecuente en México, a menudo existe infección bacteriana agregada; ello origina dolor y que se acompaña de pérdida de peso, anemia,



Figura 12-12. Micetoma podal, "metástasis" en hueco poplíteo.



Figura 12-13. Micetoma en pliegue de codo.

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 de manera lenta, 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. Por ejemplo, un micetoma en el rostro es excepcional (figura 12-11), lo mismo que se encuentre más de uno o hasta tres; en ocasiones, el segundo depende de "metástasis" —por ejemplo del pie a la región inguinal— o de inoculaciones múltiples (figura 12-12). Se han descrito formas sin fístulas, así como presentaciones intraóseas o sólo periósticas.

Hoy se observan con relativa frecuencia casos pequeños o minimicetomas (figura 12-13); son únicos o múltiples, de formas variadas, sin aumento de volumen, con 1 o 2 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 probabilidad de mejor estado inmunitario del huésped y diferente virulencia de las cepas.

El cuadro 12-2 lista datos representativos de algunos tipos de micetomas.

El micetoma por *A. madurae* se localiza sobre todo en la planta y los bordes de la misma; 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, al igual que en los eumicetomas (figuras 12-14 a 12-16). Presentan un aspecto poco inflamatorio, con orificios fistulosos pequeños.

CUADRO 12-2. Datos característicos de algunos micetomas.

Actinomicetomas						
Agente causal	**Edad**	**Sexo**	**Inflamación**	**Orificios fistulosos**	**Consistencia**	**Osteofilia**
N. brasiliensis	Adultos	M	Intensa	Abundantes, grandes, mamelones	Firme con infiltración periférica	Intensa, geodos
A. pelletieri	Adultos	M	Intensa	Abundantes	Firme	Intensa, microgeodos
A. madurae	Adultos	F	Leve	Pequeños	Dura	Intensa, macrogeodos
S. somaliensis	Adultos	M	Leve	Escasos	Dura	Leve
Minimicetomas						
N. brasiliensis	Jóvenes, niños	M/F	Leve	Escasos, "nódulos"	Poca infiltración	No hay
Eumicetomas						
M. mycetomatis	Adultos	M	Leve	Escasos, "quísticos"	Dura	Macrogeodos

Estudio micológico

En el examen directo, los granos eumicéticos y de *A. madurae* se ven a simple vista; los otros se colocan en yodopovidona (Lugol) o 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 12-17 a 12-23), pero es más difícil



Figura 12-14 Micetoma por *A. madurae*, que predomina en la región plantar.



Figura 12-15. Micetoma por *S. somaliensis*.



Figura 12-16. Micetoma eumicético de granos blancos.



Figura 12-17. A) *A. pelletieri*, histopatología (HE 10×). **B)** Cultivo en medio de Sabouraud.

CUADRO 12-3. Características de los granos de micetoma.

Categoría	Color	Especie	Tamaño	Clavas	Forma	Consistencia	Biopsia HE*
Actinomicéticos	Blanco amarillento	*N. brasiliensis*	20 a 200 micras	±	Reniforme	Blanda	Pequeño, ambófilo
		N. asteroides	20 a 200 micras	±	Reniforme	Blanda	Pequeño, ambófilo
		N. caviae	20 a 200 micras	±	Reniforme	Blanda	Pequeño, ambófilo
		S. somaliensis	± 2 mm	–	Ovoide, redondeada	Dura	Pálido, estrías centrales
		A. madurae	1 a 20 mm	+	Cartográfica	Blanda	Hemateífilo (violeta)
	Rojo	*A. pelletieri*	200 a 500 micras	Festón	Redondeada	Firme	Rojo, "esfera rota"
Eumicéticos	Blanco	*Pseudallescheria boydii*	500 micras a 2 mm	–	Ovalada	Blanda	Rosado
		Scedosporium (Monosporium) apiospermum	500 micras a 2 mm	–	Fragmentada	Blanda	Periferia rosada Filamentos, vesículas
		Neotestudina rosatii	500 micras a 1 mm	–	Lobulada	Dura	Rosado
		Acremonium sp.	500 micras a 1.5 mm	–	Redondeada	Blanda	Rosado, vesículas
		Fusarium sp.	200 micras a 1 mm	–	Redondeada	Blanda	Rosado
		A. nidulans	200 micras a 1 mm	–	Lobulada	Blanda	Pálido
	Negro	*Madurella mycetomatis*	1 a 5 mm	–	Irregular, abierta	Firme	Compacto o vesicular
		M. grisea	± 1 mm	–	Redondeada	Firme	Marrón con células poligonales
		Pirenochaeta romeroi	± 1 mm	–	Redondeada	Blanda	Compacto
		L. senegalensis	0.5 a 2 mm	–	Redondeada	Dura	Negro
		E. jeanselmei	0.2 a 0.3 mm	–	En arco	Blanda	Periferia densa

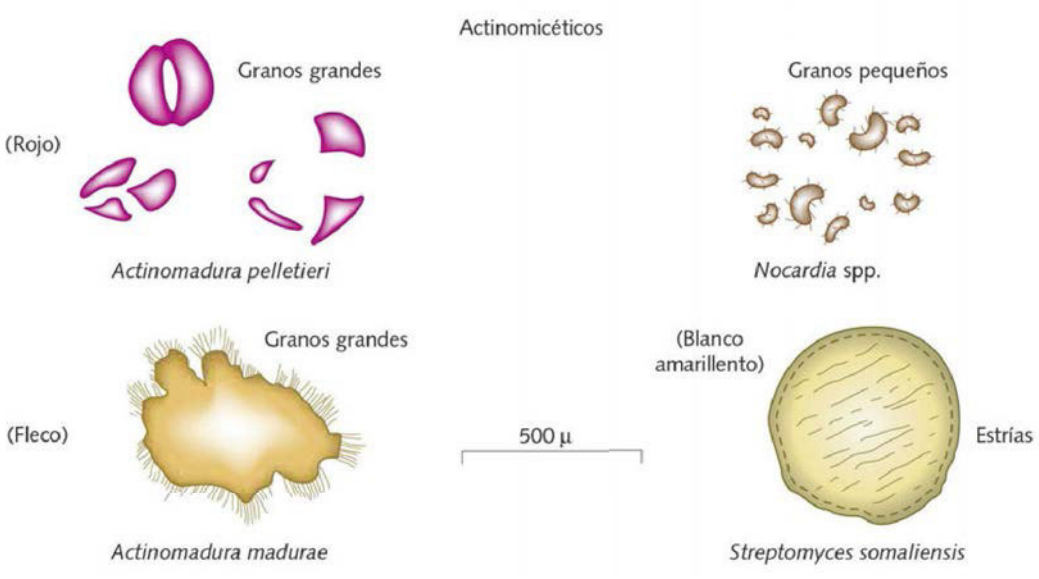
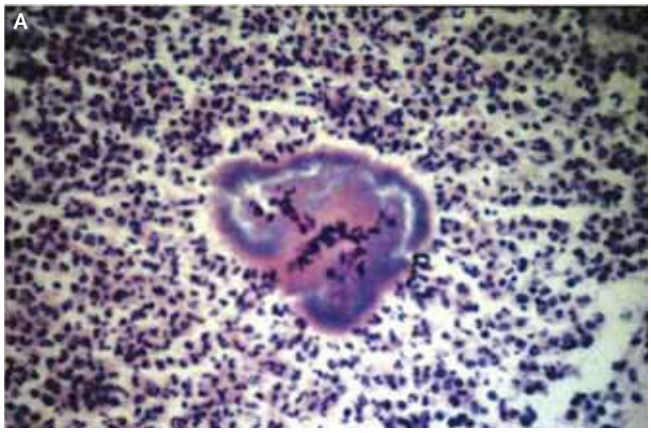


Figura 12-18. Características de los granos de actinomicetoma (modificada de Segretain G, 1979).



Figura 12-19. Grano de *Nocardia*, examen directo.



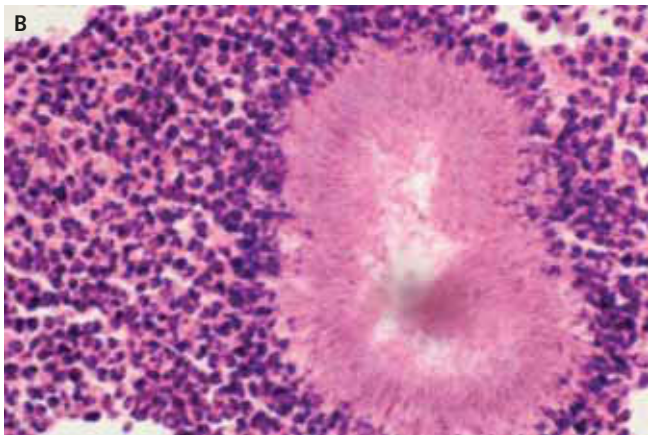


Figura 12-20. Grano de *Nocardia*, estudio histológico (**A** y **B**).

hacerlo en los eumicetomas (figuras 12-24 a 12-26). Sin embargo, pueden confundirse con cúmulos de neutrófilos o cuerpos extraños.

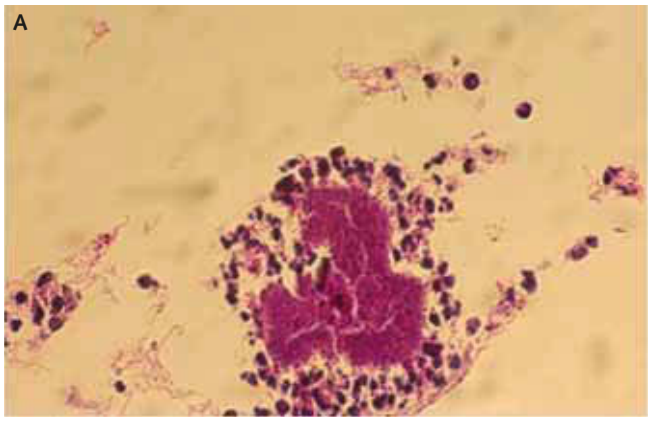
El citodiagnóstico puede ser de utilidad en muestras obtenidas por medio de aspiración con aguja fina y tinción con PAS. También es conveniente llevar a cabo un frotis y colorear con tinción de Gram, de Fite-Faraco o de Kinyoun.

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 cerebrocorazón y medio de Sabouraud con extracto de levadura, Czapek-dox y Lactrimel; si se sospecha de un actinomiceto, no se deben emplear medios con antibacterianos, y si se sospechan hongos verdaderos, no ha de usarse cicloheximida; si en 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 12-27 y 12-28).

Streptomyces somaliensis genera colonias de color amarillo sucio que se tornan negruzcas en el centro después de 10 días (figura 12-29). Las colonias de *Actinomadura madurae* tienen aspecto céreo o cerebriforme, son de color beige o ligeramente rosado; el microorganismo crece mejor en medio de Lowenstein-Jensen (figura 12-30). *A. pelletieri* produce colonias rojas (figura 12-30B).

Madurella mycetomatis origina colonias de crecimiento variable, que al principio puede ser lento, y son glabras de



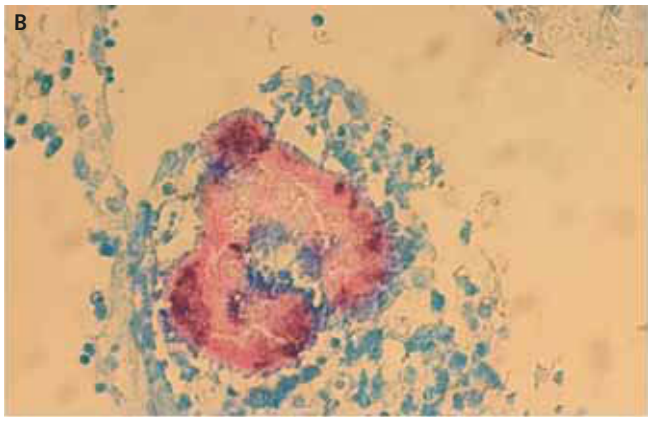


Figura 12-21. Grano de *Nocardia asteroides*. **A)** Con tinción de PAS; **B)** ácido alcohol resistente (Kinyoun 40×).

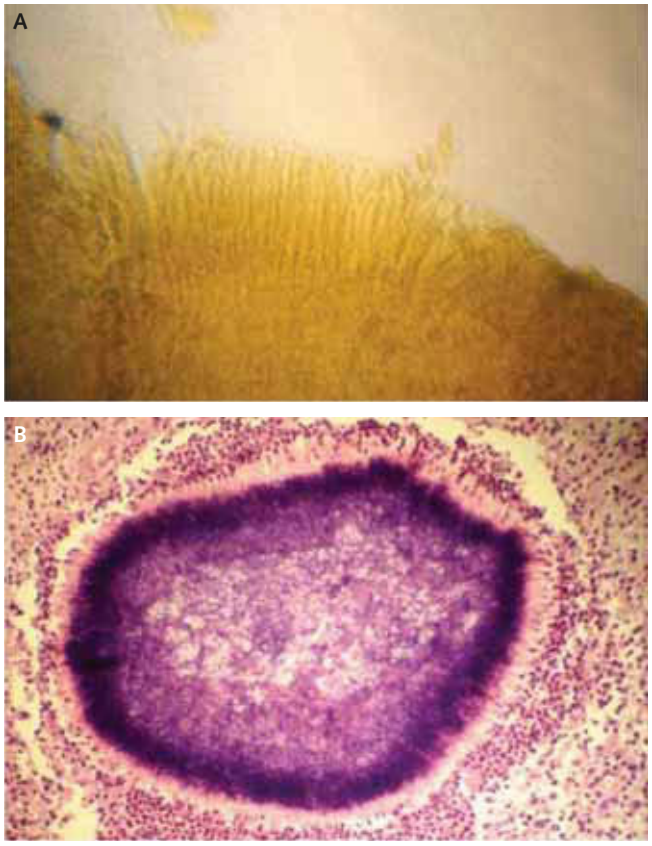


Figura 12-22. Grano de *A. madurae*. **A)** Examen directo; **B)** biopsia.

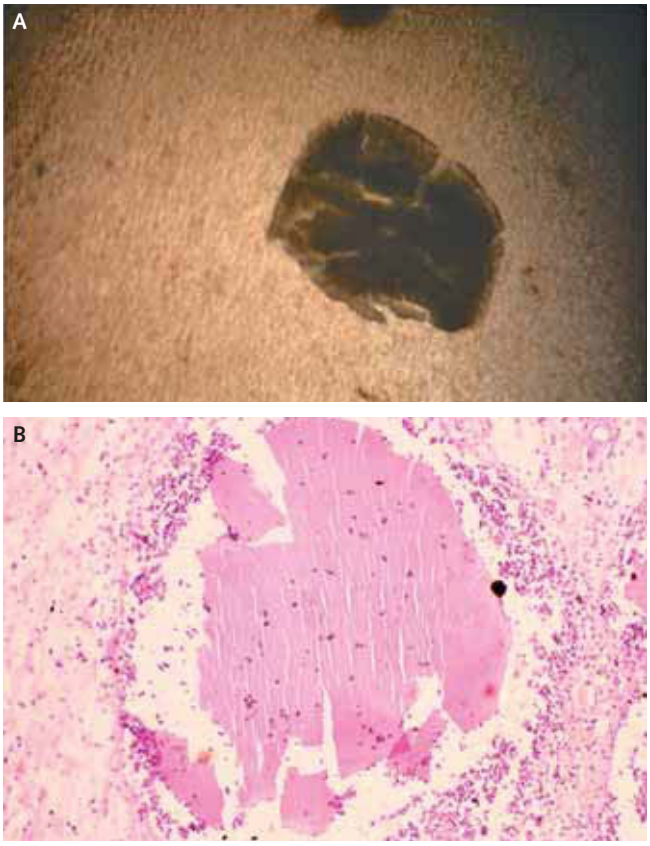


Figura 12-23. Grano de *S. somaliensis*. **A)** Examen directo; **B)** biopsia.

color blanquecino o ligeramente pigmentadas; luego difunden en el medio un pigmento marrón (figura 12-31); en *"corn meal"* es mejor la producción de formas de reproducción, existen fiálides con aspecto de botella con conidios pequeños, redondos o piriformes, en los cultivos viejos hay esclerotes de 1 mm (figura 12-32). *M. grisea* es similar a la anterior, pero no difunde pigmento; las colonias son estériles y en medios poco nutritivos producen picnidios. En general, las 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 cuales miden 30 micrómetros y contienen ocho ascosporas de dos células que miden 10 micrómetros (figura 12-33).

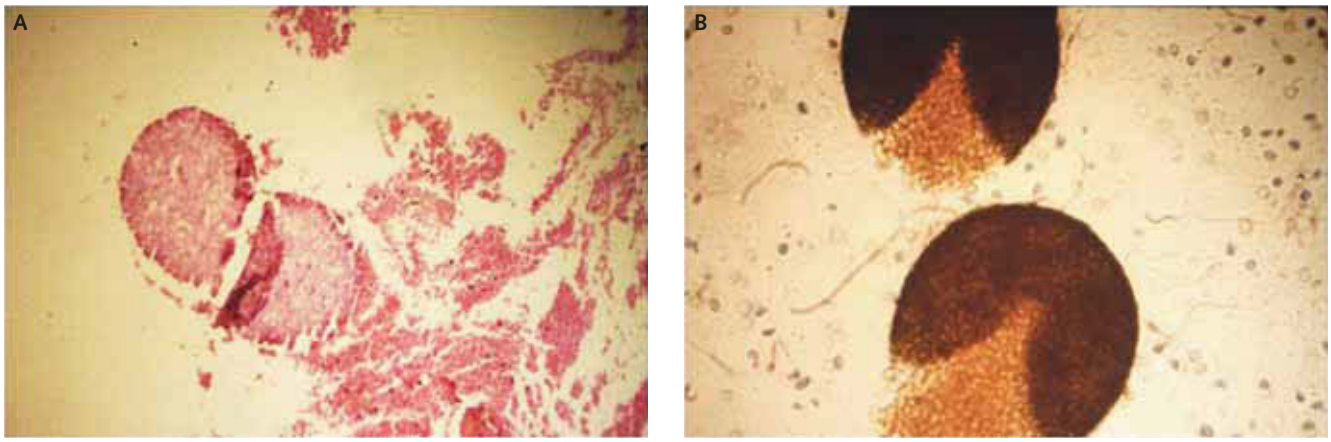


Figura 12-24. *Monosporium apiospermum*. **A)** Grano en biopsia; **B)** peritecio de *P. boydii*.

CUADRO 12-4. Características de los cultivos de agentes de micetoma.

Datos de la colonia								
Categoría	**Filamentos**		**Especie**	**Consistencia**	**Color**	**Aspecto**	**Microscopia**	**Crecimiento**
Actinomicéticos	Finos ± 1 micra, ramificados, cocoides, grampositivos		*N. brasiliensis*	Dura	Blanco, ocre	Seco, plegado, granuloso, vello blanco	± AAR, fragmenta en cocos, bacilos	Rápido, 24 a 28 °C
			N. asteroides	Blanda	Amarillo, rosado, anaranjado	Seco, granuloso vello blanco	± AAR, fragmenta en cocos	
			N. caviae	Firme	Beige, rosado, gris	Seco, granuloso	AAR	Regular, 24 a 28 °C
			S. somaliensis	Firme	Beige, café (marrón)	Rugoso, vello blanco	No AAR, no fragmenta	Rápido, 24 a 28 °C
			A. madurae	Blanda	Beige, rosado	Liso, cremoso, cerebriforme	No AAR, no fragmenta	Lento, mejor a 37 °C
			A. pelletieri	Firme	Rojo coral	Rugoso	No AAR, no fragmenta	Lento, mejor a 37 °C
Eumicéticos	Filamentos 1 a ± 4 micras, tabiques, vesículas	HIALINOS	*P. boydii*		Blanco, café	Rugoso	Filamentos y conidios piriformes, peritecios	Rápido, 30 a 37 °C
			N. rosatii		Grisáceo, café	Velloso, plegado	Peritecios, ascas redondeadas	Lento, 24 a 28 °C
			Acremonium (*Cephalosporium*) sp.		Blanco, rosado	Velloso	Fiálides alargadas	Rápido 24 a 28 °C
		DEMATIÁCEOS	*M. mycetomatis*		Café, ocre, difunde pigmento	Velloso	Vesículas, esclerocios, fiálides	Regular, mejor en PZ a 37 °C
			M. grisea		Negro, gris, no difunde pigmento	Velloso, compacto	Filamentos, clamidosporas	Lento, mejor a 30 °C
			P. romeroi		Negro, gris	Compacto	Picnidios	Regular, 24 a 28 °C
			L. senegalensis		Negro, gris	Compacto	Peritecios	Regular, 24 a 28 °C
			E. jeanselmei		Gris, negro, difunde pigmento	Compacto, mucoide	Anelosporas	Lento, 24 a 28 °C; es mucoide a 30 °C

Abreviaturas: AAR, ácido alcohol resistente; café, marrón; PZ, agar papa-zanahoria,

Pyrenochaeta romeroi genera colonias algodonosas oscuras con un tinte negro; crece con rapidez y da lugar a picnidios de 85 a 100 µm, negros, lisos o piriformes y de paredes gruesas que con frecuencia están cubiertos de hifas oscuras y con picnidiosporas elípticas amarillentas. *Pyrenochaeta mackinnonii* tiene picnidios de hasta 500 µm de diámetro y picnidiosporas cilíndricas o ligeramente curvadas, de diferente tamaño (figura 12-32).

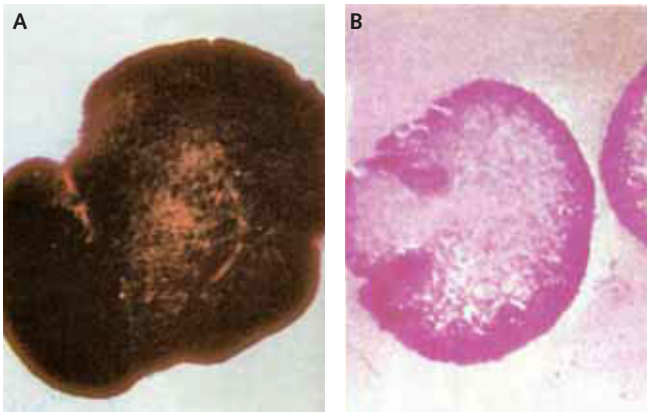


Figura 12-25. Grano *A. M. grisea*. **A)** Examen directo; **B)** biopsia.

Especies de *Leptosphaeria* dan colonias de crecimiento rápido, vellosas con pigmento negro, que a la microscopia presentan peritecios semiesféricos, de color café oscuro y paredes gruesas, con ascas que contienen 8 ascosporas parcialmente hialinas, ovoidales o elipsoidales; *L. senegalensis* en cultivos viejos produce ascas con ocho ascosporas de 30 micrómetros de diámetro; en *L. tompkinsii*, éstas son más pequeñas (figuras 12-32 y 12-34).

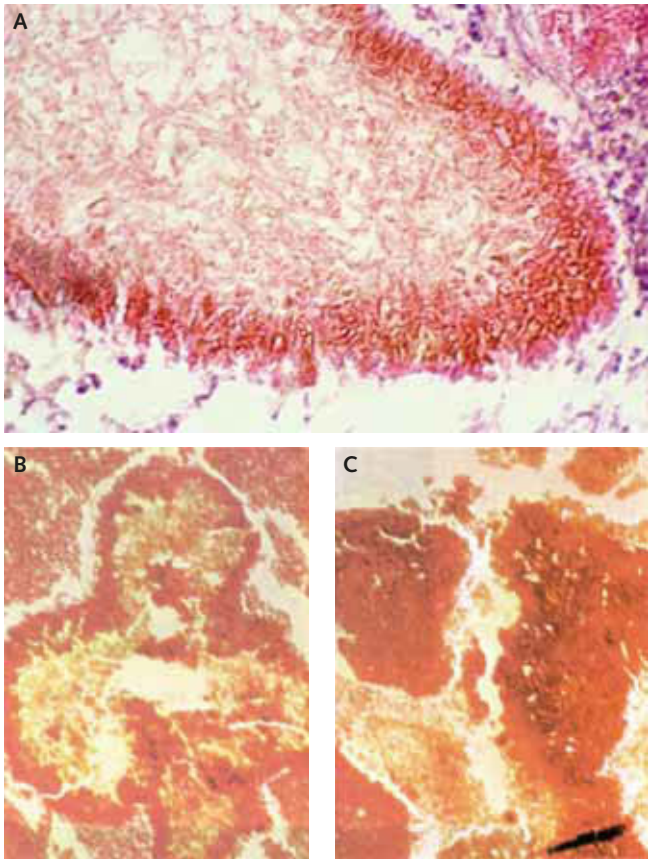


Figura 12-26. *M. mycetomatis*. **A)** Grano vesiculoso; **B)** y **C**)grano compacto.



Figura 12-27. *N. brasiliensis*, colonias en "palomitas de maíz".



Figura 12-28. Colonia de *Nocardia asteroides*.



Figura 12-29. *S. somaliensis*, aspecto de la colonia.

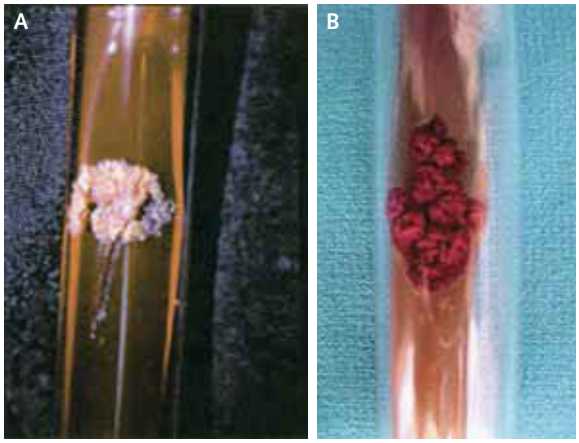


Figura 12-30. **A)** *A. madurae* y **B)** *A. pelletieri*, aspecto de las colonias.

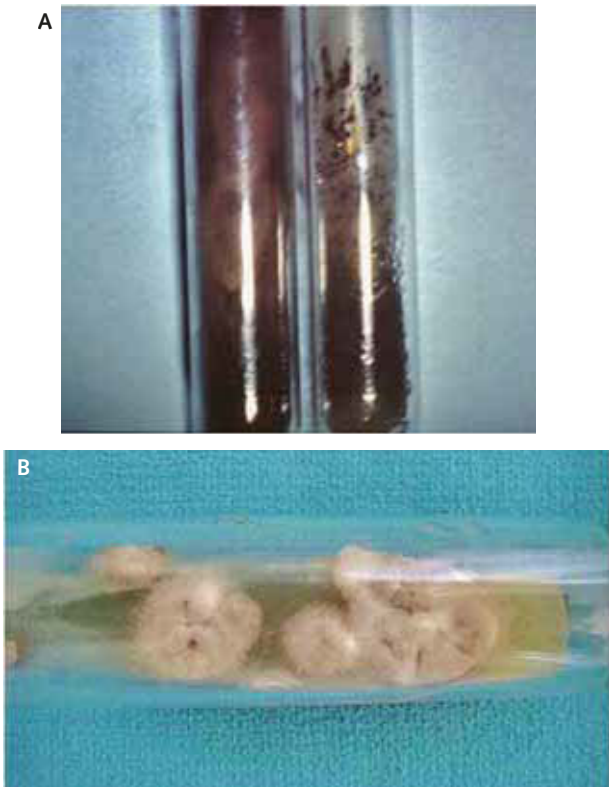


Figura 12-31. Colonias de hongos causantes de eumicetomas. **A)** *M. mycetomatis*; **B)** *M. grisea*.

Curvularia lunata da colonias vellosas de color negro. A la microscopia presenta conidióforos septados, con cicatrices oscuras y esporas incurvadas de paredes lisas de color café oliváceo, con tres septos, y el lóculo subterminal más ancho. Al principio *P. boydii* y especies de *Acremonium* (*Cephalosporium*) son blancas y luego generan diferentes colores (figura 12-33) (véase cap. 31); *A. nidulans* se caracteriza por la presencia de cleistotecios y células "en avellana" (véase 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 sinemas y monosporas elongadas de color café claro en los cultivos y la forma sexuada, peritecios de color café claro a negro, con ascosporas en forma de limón, de color amarillo dorado (figura 12-33; véase cap. 4).

En caso de aislar *Nocardia*, se necesita un estudio fisiológico, pues *N. brasiliensis* hidroliza caseína (figura 12-35); con

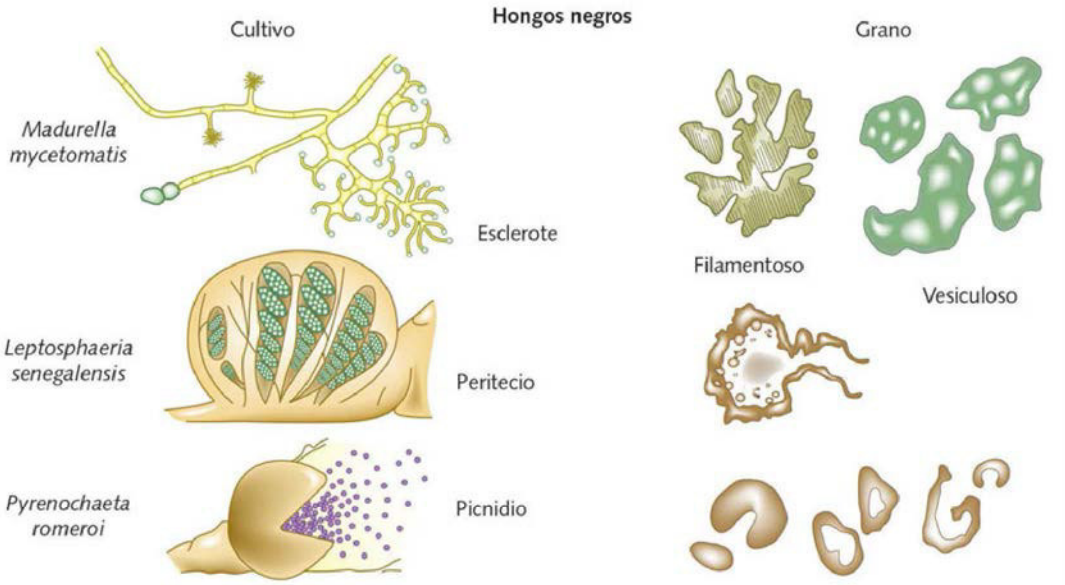


Figura 12-32. Cultivos y granos negros en eumicetomas (modificada de Drouhet E, 1998).

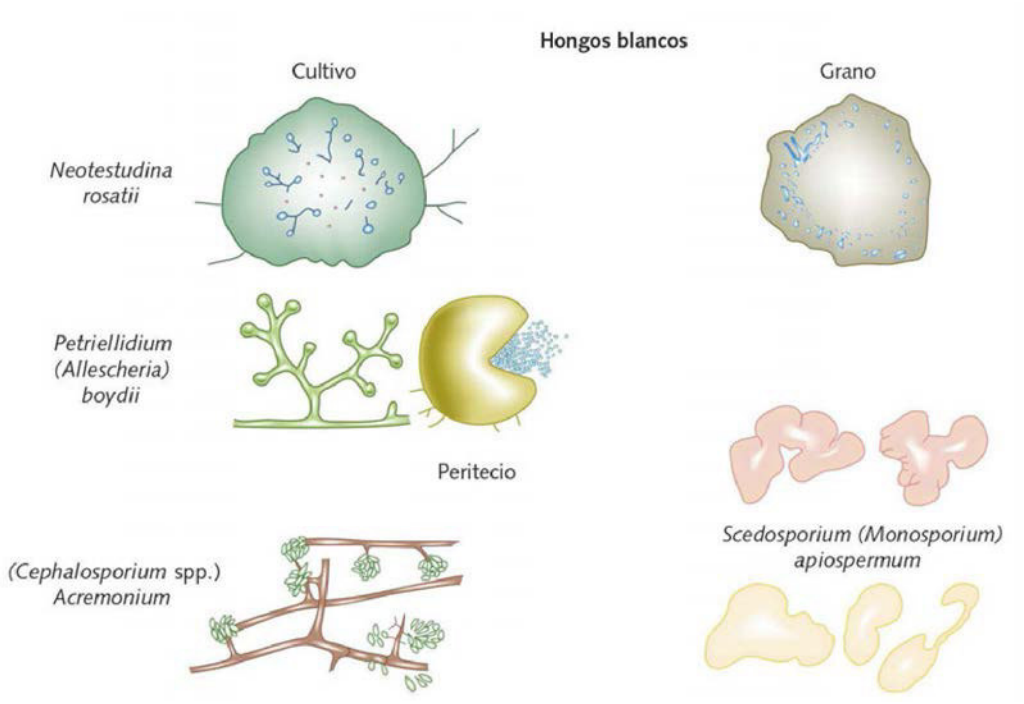


Figura 12-33. Cultivos y granos blancos en eumicetomas (modificada de Drouhet E, 1998).

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 usar 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 investigadores, el mejor animal es el conejillo de Indias; otros han empleado el 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).

CUADRO 12-5. Características fisiológicas de actinomicetos.

	Hidrólisis de							
Especie	**Caseína**	**Xantina**	**Hipoxantina**	**Tirosina**	**Fusión de gelatina**	**Producción de ureasa**	**Utilización de almidón**	**Forman ácido a partir de:**
*N. brasiliensis**	+	–	+	+	+	+	–	Glicerol Inositol Manitol
*N. asteroides***	–	–	–	–	–	+	–	Glicerol Ramnosa
N. caviae†	–	+	+	–	–	+	–	Glicerol
S. somaliensis	+	–	–	+	+	–	–	–
A. pelletieri	+	–	+	+	+	–	–	Trehalosa
A. madurae	+	–	+	+	+	–	+	Arabinosa Celobiosa Glicerol Manitol Xilosa Ramnosa Adonitol

Crecimiento a 45 °C. *, negativa; **, positiva; † *N. otitidis caviarum*

CUADRO 12-6. Características fisiológicas de los eumicetos.

	Utilización de						
Especies	**Almidón**	**Gelatina**	**Glucosa**	**Galactosa**	**Lactosa**	**Maltosa**	**Sacarosa**
P. boydii	–	+	+	V	–	–	V
Acremonium	–	±	+	+	–	+	+
M. mycetomatis	+	±	+	+	+	+	–
M. grisea	+	–	+	+	–	+	+
P. romeroi	+	±	+	+	–	+	+
L. senegalensis	+	?	+	+	V	+	+
E. jeanselmei	–	–	+	+	–	+	+

+, positiva; –, negativa; ±, leve; V, variable; ?, se desconoce.

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 a veces 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 dureza depende de una sustancia intercelular llamada cemento. En minimicetomas, aparece una reacción celular con fibrosis

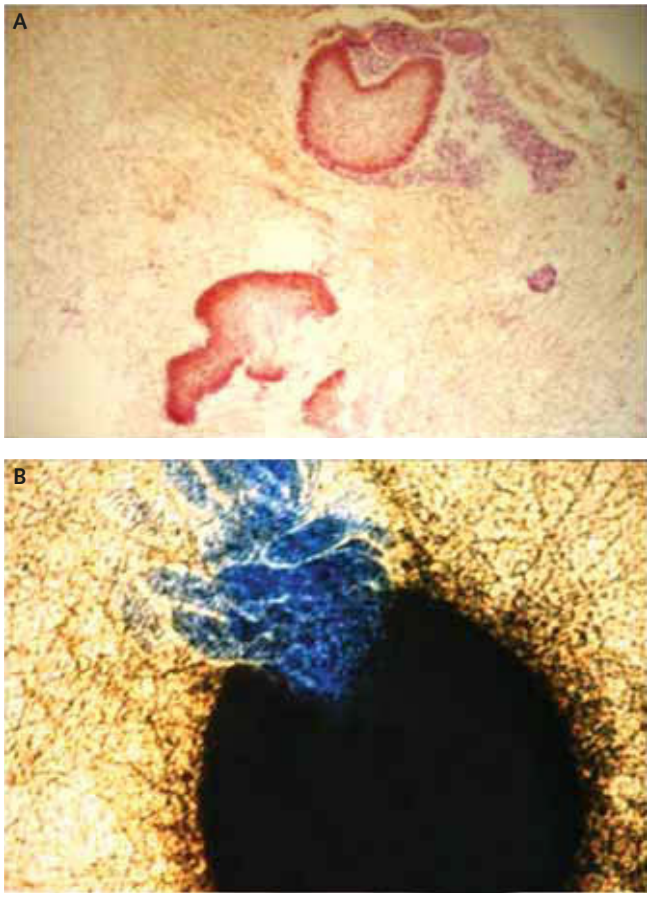


Figura 12-34. *Leptosphaeria senegalensis*. **A**) Granos en la biopsia; **B**) peritecios.

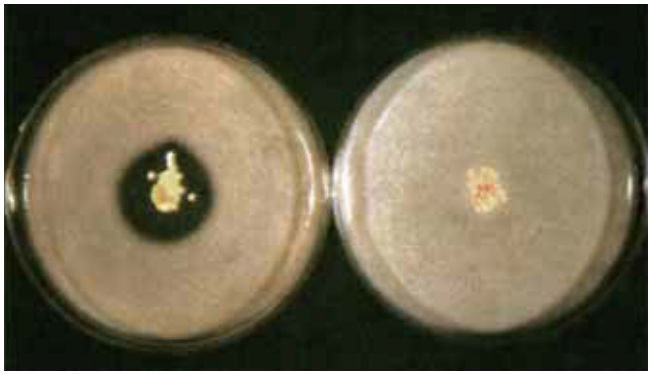


Figura 12-35. Hidrólisis de la caseína positiva en *N. brasiliensis*, y negativa en *N. asteroides* y *N. caviae* (*N. otitidiscaviarum*).



Figura 12-36. Xantina positiva en *N. caviae* (*N. otitidiscaviarum*).



Figura 12-37. Micetoma por *N. brasiliensis* en la almohadilla plantar de ratón.

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 clavas en la periferia; son pequeños, de menos de 200 micrómetros (figura 12-20), de manera excepcional puede formar granos de mayor tamaño. Los de *A. madurae*, como son hemateífilos se tiñen de color púrpura; tienen contorno cartográfico, miden 1 a 3 mm y presentan seudoclavas (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"; miden 1 a 3 mm (figura 12-17). 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 micrótomo presentan estrías que dan la impresión de "rebanada de papa o patata" (figura 12-23).

Los granos por hongos verdaderos son poco frecuentes en México. De los microorganismos que producen granos negros (figura 12-34), *M. mycetomatis* da granos de color café o negro; tienen tamaño variable, de alrededor de 1 a 5 mm, y pueden presentar forma compacta o vesicular (figura 12-26). De los agentes de granos blancos, *S. apiospermum*, especies de *Fusarium* y de *Acremonium* son más o menos eosinófilos 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 se encuentra disponible y es discutible. Por inmunodifusión radial, se ha observado aumento de las 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 aquellos con actinomicetoma y en ratones ha mostrado anticuerpos anti-P24.

Un grupo mexicano ha creado la prueba de enzimoinmunoanálisis 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 usa proteasa. En *M. mycetomatis* la técnica de ELISA ha permitido medir la extensión, cronicidad y respuesta al tratamiento. También se practica contrainmunoelectroforesis, pero no se ha perfeccionado la inmunofluorescencia o el uso de inmunoperoxidasa.

Biología molecular

En un estudio de sujetos 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.

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 empleo de las secuencias 16S de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA), y PCR basado en el espaciador transcrito interno (ITS), pero no se han establecido técnicas de genética molecular, como hibridación Southern o por análisis del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*).

Estudios de imagen

Los estudios radiológicos (siempre que estén disponibles) deberán solicitarse de los menos a los más sofisticados e invasivos.

En las radiografías de las zonas afectadas, se pueden observar cambios en la densidad de los tejidos blandos; granulomas de tejidos blandos, como sombras densas, escasas o diseminadas; reacción inflamatoria perióstica que da una imagen en "rayos de sol"; osteólisis, osteoporosis y cavidades en el hueso (geodos) (figuras 12-8 y 12-10). Estos últimos varían en tamaño y número según el agente causal, son grandes y escasos en eumicetomas, y pequeños y numerosos en actinomicetomas. El tamaño de los geodos, por lo general correlaciona con el de los granos (figura 12-38).

Los estudios radiológicos simples en cráneo, pueden mostrar pérdida del patrón trabecular del hueso y reacción esclerosa.

Es común que los estudios de imagen como las radiografías aparentemente resulten negativos, y que den una falsa impresión de ausencia de afección de las estructuras óseas.



Figura 12-38. Osteólisis (geodos) en mano.

También se utiliza ecografía, que puede demostrar lesiones más tempranas. Se ha propuesto a esta última, como un método simple, no invasivo y que no emplea radiación, 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 existen cavidades de paredes engrosadas sin realces acústicos en las que pueden existir detritus ("parénquima hipoecoico"); en actinomicetomas los ecos son más finos, menos definidos 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 Doppler.

La tomografía computarizada (TC), la tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución, la tomografía helicoidal y la resonancia magnética (RM) son estudios de imagen más sensibles que permiten la detección de lesiones óseas en enfermos con radiografías normales, debido a que los disparos de rayos X se llevan a cabo a una velocidad de cada 1-4 segundos, permitiendo cortes muy finos, y cuando se emplean programas (*Software*) con algoritmos especiales para hueso, los cortes se hacen con un grosor de 1-2 mm, e identifican estructuras muy pequeñas. La TAC helicoidal, consiste en un detector giratorio que capta las imágenes desde varios ángulos y más tarde las reconstruye en tercera dimensión. 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 sin emplear radiaciones ionizantes. Las lesiones de alta intensidad corresponden a zonas con formación de granulomas, y las de baja intensidad a las áreas de cicatrización y fibrosis (figura 12-39A y B). 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 12-40).

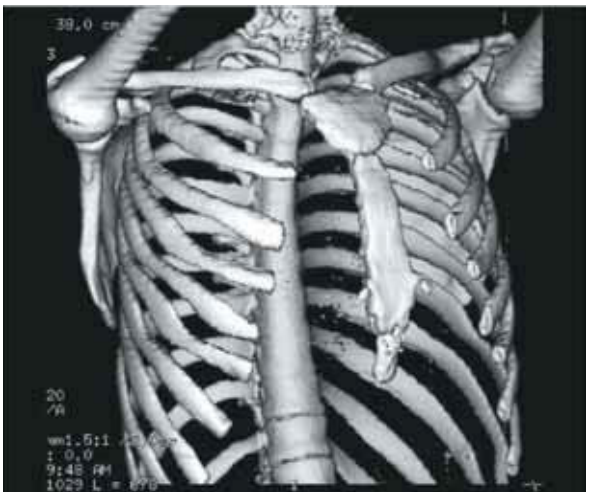
Diagnóstico diferencial

Lo más importante es la diferenciación de otros padecimientos fistulosos con granos o sin ellos.

Paramicetomas

Son anomalías fistulosas con granos: actinomicosis (véanse figuras 24-1 y 24-2) y botriomicosis (véase figura 26-1). La actinomicosis es una enfermedad endógena por actinomicetos anaerobios. La botriomicosis se origina por bacterias,

A



B

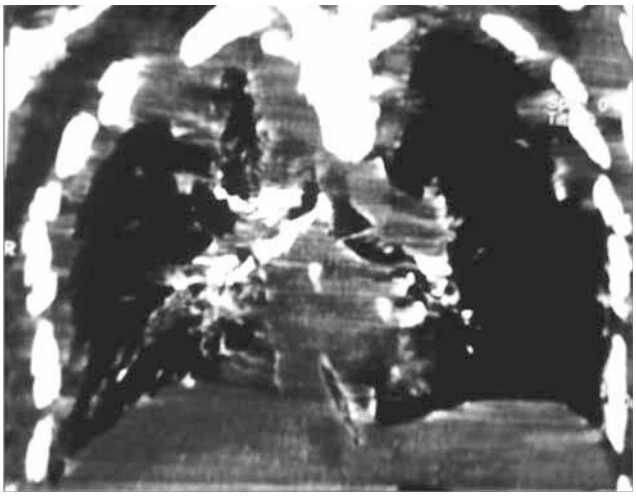


Figura 12-39. Micetoma con afección torácica. **A)** Afección pulmonar y **B)** bronquial (TAC helicoidal).



Figura 12-40. Resonancia magnética en micetoma por *Phaeoacremonium*. "Nódulos M" o signo del "punto en el círculo".

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 colicuativa, esporotricosis (véase figura 13-5), coccidioidomicosis (véase figura 16-5), tofos gotosos, osteomielitis y micobacteriosis atípicas. Se ha documentado 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, en especial del folículo piloso; por estas dos razones algunos autores no los consideran verdaderos micetomas. Se manifiestan por lesiones nodulares que se 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. gypseum*, *M. audouinii* y *M. ferrugineum* (véase cap. 6). Se ha descrito en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos, y un caso ha mostrado respuesta inmune polarizada a Th2.

Bolas fúngicas

Se denominan de manera inapropiada 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 *Aspergillus* (aspergiloma) que se desarrollan y pueden invadir el parénquima pulmonar o los senos paranasales; no son formas invasivas, y muestran respuesta al tratamiento quirúrgico (véase 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 discapacitantes; 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 o lesiones localizadas se recomienda realizarla de manera temprana, con escisión y desbridamiento enérgico.

En **actinomicetomas**, la extirpación quirúrgica está contraindicada pues favorece las metástasis o la diseminación hematógena; en México se han abandonado las amputaciones por micetoma.

En el tratamiento del micetoma por *N. brasiliensis* se usan sulfonamidas, en especial la diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día; debe valorarse su eficacia a largo plazo (2 a 3 años); se combina con trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 a 160/800 mg/día, varios meses o hasta 1 o 2 años.

También se utiliza durante varios meses la combinación de sulfonamidas, sea con estreptomicina, 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 estreptomicina 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 pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* que no muestran respuesta a la terapéutica convencional, se ha empleado amoxicilina con ácido clavulánico (500 mg/125 mg) cada 8 a 12 h, durante 3 a 6 meses.

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 diario;

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 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 ampolleta 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 (Welsh). Se recomiendan por lo menos tres ciclos si sólo hay lesiones de partes blandas y hasta cinco si existen lesiones óseas. En los intervalos se debe mantener el trimetoprim/sulfametoxazol con DDS. Este régimen se ha modificado agregando durante el ciclo, rifampicina 10 mg/kg/día y después, por tres meses (Damle).

También se ha ensayado DDS combinada con fosfomicina, 500 mg/día, o con kanamicina. En infecciones por *Nocardia* se ha sugerido el uso de clindamicina, claritromicina, y quinolonas como ciprofloxacina y moxifloxacina.

De uso reciente son los carbapenémicos, 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 usan solos o combinados con amikacina por ciclos de 21 días, en micetomas multirresistentes 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 ésta 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. Otra oxazolidinona, el torezolid (TR-701) ha mostrado ser hasta 16 veces más eficaz que el linezolid en ensayos *in vitro* e *in vivo* contra *N. brasiliensis*. 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 una 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 empleado griseofulvina, 1.5 g diarios, 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 potasio. En eumicetomas por *S. apiospermum* y en *M. mycetomatis* recientemente se han usado 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 empleo 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 se presenta curación de las lesiones son los siguientes:

- 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.
- 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 individuo. En el futuro, podrían probarse las terapéuticas inmunitarias como citocinas y factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos. En un estudio en modelos murinos usando proteínas antigénicas extraídas de cepas de *Candida albicans* (conocidas como hps90, hps70, enolasa, fosfo-D-glicerato hidrolasa, GAPDH y manoproteínas de 58 y 65 kDa) se ha logrado una estimulación de la respuesta celular adaptativa contra micetoma por *Nocardia*. 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 inguina-

les. En la localización en el dorso y la nuca, existen riesgo de diseminación hacia la columna vertebral (figura 12-6), y en tórax, hacia pulmón (figuras 12-10 y 12-39). 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).

Se presenta discapacidad 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 así como el uso de calzado cerrado en el medio rural.

Bibliografía

Adam S, Geyer MD, Lindy P *et al.* *Acremonium Mycetoma in a Heart transplant recipient.* J Am Acad Dermatol 2006; 55 (6):1095-1100.

Agarwal US, Besarwal RK, Gupta R, Agarwal P. *Treatment of actinomycetoma foot – our experience with ten patients.* JEADV 2012: 1-9.

Aguilar-Donis A, Torres-Guerrero E, Arenas-Guzmán R, Hernández-Hernández F. *Mycetoma caused by* Phaeoacremonium parasiticum*–a case confirmed by B tubulin sequence analysis.* Mycoses 2011; 54 (5): e615-e618.

Ahmed A, van de Sande WWJ, Fahal A *et al.* *Management of mycetoma: major challenge in tropical mycoses with limited international recognition.* Curr Op Infect Dis 2007; 20:146-151.

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 J, Brown M *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 M *et al.* *Eumycetoma caused by Cladophialophora bantiana succesfully 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.* *Actinomicetoma 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, Súchil P. *Etude épidemiologique 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 *et al.* *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.

Chiapello LS, Dib MD, Nuncira CT *et al.* *Mycetoma of the scalp due to* Microsporum canis*: hystopathologic, mycologic, and immunogenetic features in a 6-year-old girl.* Diag Microbiol Infect Dis 2011; 70: 145-149.

Damle DK, Mahajan PM, Pradhan SN *et al.* *Modified Welsh regimen: a promising therapy for actinomycetoma.* J Drugs Dermatol 2008; 7: 853-856.

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; 19:24-30.

Drouhet E. In: Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th ed. London. Arnold 1998:4.

Espinoza-Antúnez VK, Palma-Ramos A, Reyes-López AS, Sánchez-Hernández GM, López-Linares MS, Castrillón-Rivera LE, Vega-Memije ME, Arenas-Guzmán R. *Estimulación de linfocitos CD4 Th1 en actinomicetomas inducidos por N. brasiliensis en ratones BALB/c estimulados con un péptido de Candida albicans.* Tesis en biomedicina molecular, IPN 2012.

Estrada R, Chávez-López G, Estrada-Chávez G, López-Martínez R, Welsh W. *Eumycetoma.* Clin Dermatol 2012; 30: 389-396.

Fahal AH. *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, Sheik HE, Homeida MM *et al.* *Ultrasonographic imaging of mycetoma.* Br J Surg 1997; 84(8):1120-1122.

Fahal AH. *Evidence based guidelines for the management of mycetoma patients.* Khartoum Mycetoma Research Centre 2002; 9:120.

Fuentes A, Arenas R, Reyes M, Fernández RF, Zacarías R. *Actinomicetoma por Nocardia* sp. *Informe de cinco casos tratados con imipenem solo o combinado con amikacina.* Gac Méd Méx 2006; 142(3):247-252.

Goodfellow M. *Nocardia and related Genera.* In: Ajello L, Hay R (eds). Medical Mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th 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 2005:385-395.

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.

Kresh-Tronik NS, Carrillo-Casas EM, Arenas R *et al.* First case of mycetoma associated with *Nocardia takedensis.* J Dermatol 2012; 135-136.

Kresch-Tronik NS, Carrillo-Casas EM, Arenas R *et al.* *Nocardia harenae, an uncommon causative organism of mycetoma: report on two patients.* J Med Microbiol 2012; 61:1153-1155.

Lacroix C, de Kerviler E, Morel P *et al.* *Madurella mycetomatis* mycetoma *treated successfully with oral voriconazole.* Br J Dermatol 2005; 152:1067-1068.

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.

López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ y Grupo de Estudio del Micetoma en México. *Actualización epidemiológica del micetoma en México. Revisión de 3933 casos.* V conferencia internacional sobre biología de *Nocardiae.* Toluca, México 2013.

Mahgoub ES. *Mycetoma.* In: Jacobs PH, Nall L (eds). Antifungal drug therapy. New York, Basel. Marcel-Dekker 1990:61-70.

Méndez-Tovar LJ, De Biévre, 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". 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.* Med Mycol 2000; 38(Suppl 1):237-241.

Quintana ET, Wierzbicka K, Mackiewicz P *et al.* *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 leucocitoclástica 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.

Segretain G, Mariat F, Drouhet E. *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale.* Paris. Maloine, 1979.

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.* Universidad de los Andes, Venezuela; Universidad Autónoma Metropolitana. México Plaza y Valdés Editores 2007.

Soto-Mendoza N, Bonifaz A. *Head actinomycetoma with double aetiology, caused by Nocardia brasiliensis and N. asteroides.* Br Dermatol 2000; 143:192-194.

Tirado-Gonzalez MA, Ball E, Ruiz A *et al.* *Disseminated dermatophytic pseudomycetoma caused by Microsporum species.* Int J Dermatol 2012; 51, 1478-1482.

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.

Van de Sande WW, Janse DJ, Hira V, Goedhart H *et al.* Translationally controlled tumor protein from *Madurella mycetomatis*, a marker for tumorous mycetoma progression. J Immunol 2006; 177:1997-2005.

Vera-Cabrera L, Campos-Rivera P, Escalante-Fuentes W *et al.* *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, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC. *Conceptos Actuales en la Fisiopatogenia y Tratamiento de los Actinomicetomas.* Monogr Dermatol (Madrid) 2006; 19:44-47.

Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC. Capítulo 26: *Micetoma. Avances en la fisiopatogenia y tratamiento de los actinomicetomas* 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. pp. 173-177.

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.

CAPÍTULO 13

Esporotricosis

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 emplearon yoduro de potasio en el tratamiento por sugerencia de Raymond Jacques Adrien Sabouraud (véase figura 1-6) 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 redescribió 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 (véase figura 1-10). 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 en Sudáfrica. En 1963, J. W. Carmichael determinó que el nombre correcto era *Sporothrix schenckii* ajustándose a la prioridad de nomenclatura, usando 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 (véase figura 1-16). 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. 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 Joseph 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. En 2010, Madrid, Mattei, Martins, Nobre y Meireles en Brasil señalan el registro de 759 casos en humanos, 83% de los cuales ha tenido contacto con gatos, y la enfermedad se ha diagnosticado en 1 503 gatos.

Definición

Micosis subcutánea que afecta de modo preferente el rostro 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, los huesos o las articulaciones. Es producida por el complejo dimórfico *Sporothrix* spp., en especial *S. brasiliensis*, *S. schenckii sensu stricto*, *S. globosa*, *S. mexicana* y *S. albicans.* 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, EUA; 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 observado en Norteamérica.



Figura 13-1. Distribución geográfica de la esporotricosis.

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 presentan casos aislados, pero se han comunicado epidemias familiares y en empacadores de cerámica 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 conocían 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 (*Sphagnuum 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 definida; en algunas estadísticas se encuentra en ambos sexos por igual, en otras predomina en varones (3:1), y 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 el rostro. 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 tal vez 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 también se ha detectado 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).

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 encontrado en Reino Unido, España, Italia, China, Japón, EUA, India, México, Centroamérica y Sudamérica.



Figura 13-2. Esporotricosis en gatos.

Etiopatogenia

Tras realizar estudios filogenéticos se ha determinado que el agente causal es un ascomiceto anamorfo de *Ophiostoma* (Ophiostomataceae, Sordariomycetes) 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 β-glucanos y glucopéptidos (péptido-ramnomananos). 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, mismos que actúan como adhesinas e inductores inmunogénicos, como lo es la glucoproteína de 70 kDa, aparentemente específica del hongo.

Dadas las variabilidades intraespecíficas (genotípica y fenotípica), por técnicas moleculares de secuencias de calmodulina se ha identificado el complejo *S. schenckii* que comprende cinco clados (I a V) (cuadro 13-1).

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 EUA 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. 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 patogenicidad se ha relacionado con la presencia de conidios pigmentados, pues de manera experimental las cepas albinas suscitan poca reacción inflamatoria, y las pigmentadas generan reacción granulomatosa. Otro factor de virulencia es la asimilación de carbohidratos.

A pesar de los avances con las técnicas moleculares, existen datos todavía no precisos. *S. mexicana* parece ser una división de *S. albicans*, y aun con análisis molecular es difícil distinguir *S. schenckii* de *S. brasiliensis.* Este último y

CUADRO 13-1. Complejo *S. schenckii* y clados (I a V).

Especies del complejo *Sporothrix*	Clados	Países donde se han identificado las cepas correspondientes a cada clado
S. brasiliensis (Marimon, Gené, Cano y Guarro)	I	Brasil
S. schenckii sensu stricto	II	América (con dos subclados [IIa y IIb])
S. globosa (Marimon, Gené, Cano y Guarro)	III	China, India, Italia, España, EUA
S. mexicana (Marimon, Gené, Cano y Guarro)	IV	México
S. albicans	V	Alemania e Inglaterra

cepas de *Sporothrix* spp. aisladas del ambiente son más virulentas.

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*) (TLR4) tienen importancia en la función de los macrófagos, implicada en esta infección fúngica.

No se conoce con certeza su estado teleomórfico; por similitudes en la morfología de los conidios, se ha relacionado filogenéticamente con *Ophiostom*a (*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) y espaciador transcrito interno (ITS), se confirma la separación de ambos hongos.

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 (células muriformes), no asimila creatina ni creatinina, y se relaciona con cromoblastomicosis. Esta especie y *S. inflata* no están incluidas en el árbol filogenético porque sus secuencias son más cortas.

Hay especies no patógenas para 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 en apariencia ésta puede ser una puerta de entrada para infecciones subclínicas que después 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 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 humanos señala que la enfermedad también puede ser contagiosa, y no son causadas por un solo genotipo.

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 (HIV), se observan con frecuencia las formas diseminadas y osteoarticulares, o de sistema nervioso central (SNC), que muchas veces son mortales.

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



Figura 13-3. Esporotricosis linfangítica de miembros; chancro distal.



Figura 13-4. Esporotricosis linfangítica; chancro distal.



Figura 13-5. Esporotricosis linfangítica facial infantil, chancro en la base de la pirámide nasal.

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 se presentan lesiones que siguen el trayecto de los vasos linfáticos y que persisten meses o curan solas (figuras 13-3, 13-4 y 13-5). Si la lesión inicial se extiende por contigüidad, origina placas verrugosas crónicas de progresión lenta (figura 13-6).

- En la esporotricosis primaria pulmonar, el hongo puede penetrar por las vías respiratorias y originar neumopatía primaria autolimitada y asintomática que suele generar hipersensibilidad específica o puede causar neumopatía limitada o progresiva con posible diseminación hematógena, sobre todo en diabéticos, desnutridos y aquellos 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.
- En la esporotricosis experimental, existe fagocitosis defectuosa.

Clasificación

La enfermedad tiene muchas presentaciones clínicas y depende del sitio de inoculación y de la respuesta del huésped (cuadro 13-2). De manera sencilla se clasifica en: fija, linfangítica y sistémica.

CUADRO 13-2. Clasificación de la esporotricosis.

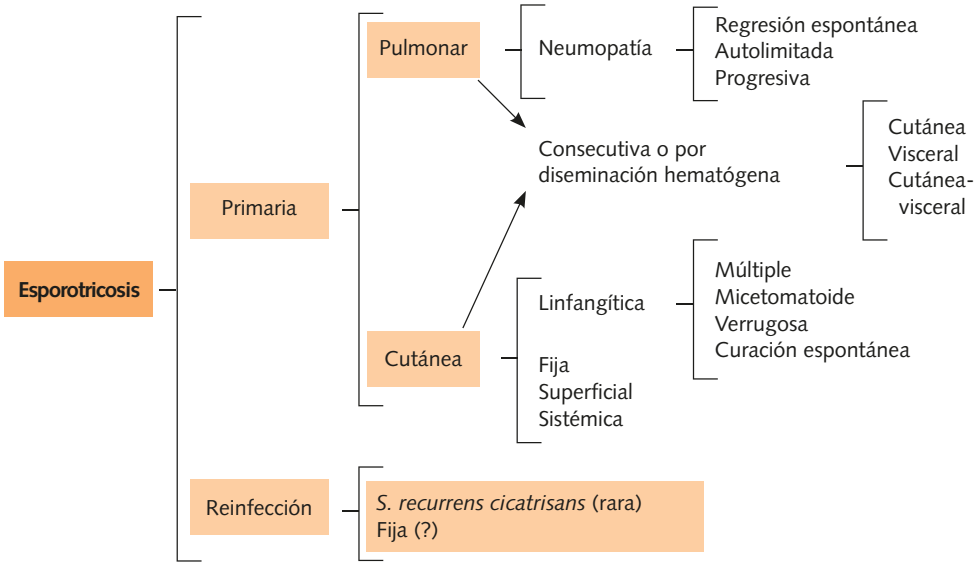




Figura 13-6. Esporotricosis verrugosa.



Figura 13-8. Esporotricosis facial con diseminación superficial.

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 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).



Figura 13-7. Esporotricosis fija, placa única.

La modalidad linfangítica 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 eritematosos que siguen el trayecto de los vasos linfáticos, permanecen cerrados o de igual modo pueden ulcerarse y dejar salir exudado purulento (figuras 13-3 a 13-5 y 13-10A). 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%, la cara en 14 a 21% y las extremidades inferiores en 18 a 23%; la localización en tronco es muy poco común (figura 13-10A, B y C). Los chancros múltiples dan las formas micetomatoides y por contigüidad se producen formas crónicas verrugosas, sobre todo en el pie (figura 13-9).

La presentación mucocutánea se describió a principios del siglo XX y hoy día es excepcional; puede afectar boca, faringe, cuerdas vocales y nariz, incluso los senos etmoidales. Las lesiones son granulomatosas, vegetantes o ulceradas y dolorosas (figura 13-10C). Tal vez sea una variedad de las formas diseminadas.

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. Si hay artritis, que casi siempre es monoarticular, aparecen dolor, inflamación y limitación de los movimientos; puede observarse derrame articular. La forma pulmonar se caracteriza por tos productiva, con o sin hemoptisis; fiebre, y pérdida de peso. También puede haber modalidades que afecten las



Figura 13-9. Esporotricosis micetomatoide.

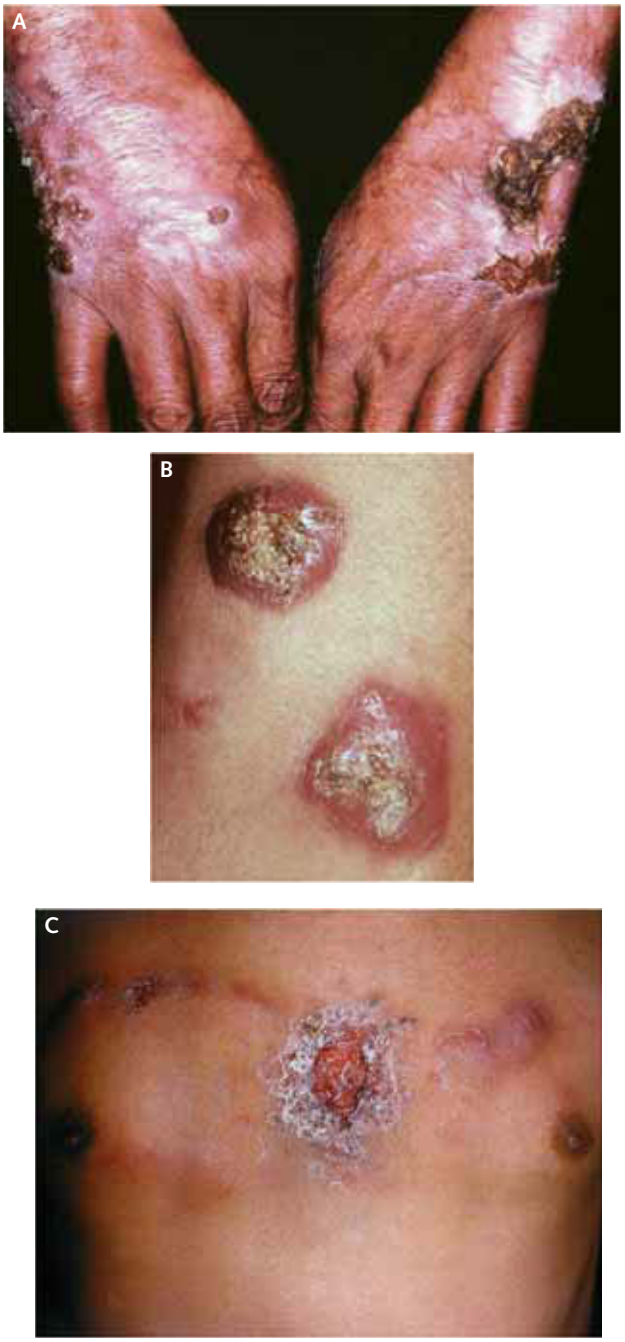


Figura 13-10. Esporotricosis diseminada. **A)** Lesiones bilaterales, **B)** gomas linfangíticos, **C)** linfangítica diseminada, chancro medioesternal.

conjuntivas, el humor acuoso y el área lagrimal (figura 13-8), así como formas sinusales.

Existen 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 13-11).

La esporotricosis sistémica diseminada se considera una infección oportunista grave; afecta órganos internos y puede haber fungemia; ocurre en pacientes con alguna 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 presentado afección del SNC, aparato genitourinario (testículo), tubo digestivo, hígado, bazo, páncreas, miocardio, senos paranasales, riñones 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 éstos toman la terapia antiretroviral 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 asteroides 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 13-12). Es más 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 13-13). También pueden ser útiles los anticuerpos fluorescentes.



Figura 13-11. Esporotricosis cutánea diseminada.

El cultivo se realiza a partir del exudado de la lesión, 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 y otras tienen pigmentación variable café o negra. En la parte central presenta acúmulos de filamentos o coremios (figura 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 13-12 y 13-15) o son conidios pleurógenos y nacen en un corto pedículo o esterigma, y se conocen como radulosporas; que 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.

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 ratas, ratones y 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 seudoepiteliomatosa 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 plasmáticas o linfocitos. Se observa una zona

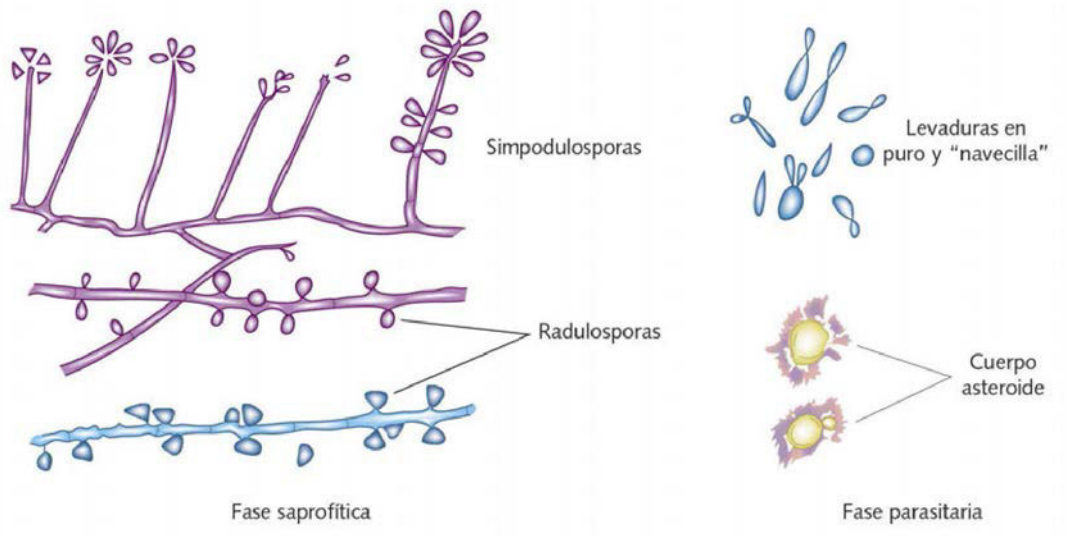


Figura 13-12. Representación esquemática de las fases saprofítica y parasitaria de *Sporothrix schenckii*.

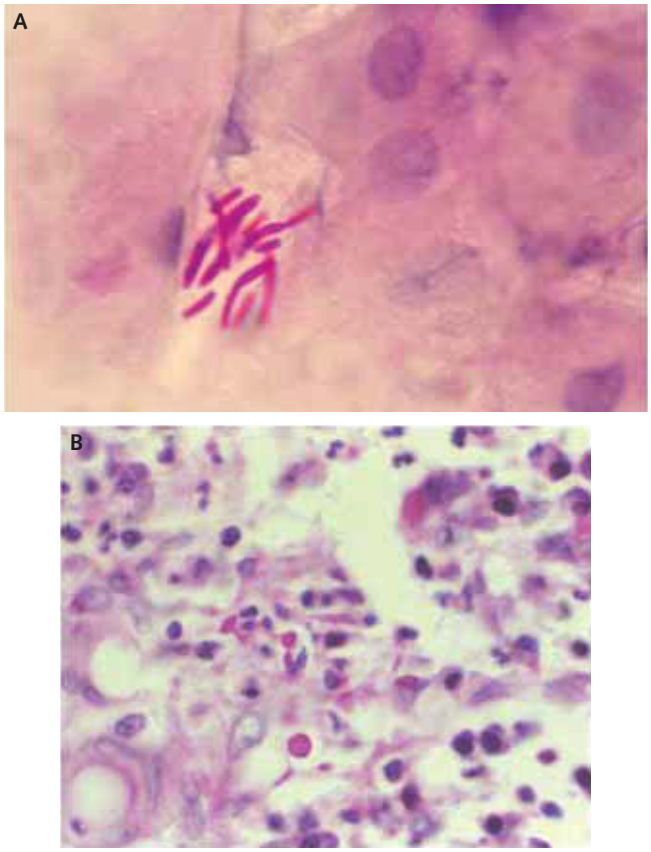


Figura 13-13. Levaduras de *Sporothrix*. **A)** Frotis con tinción de PAS; **B)** biopsia con tinción de PAS.

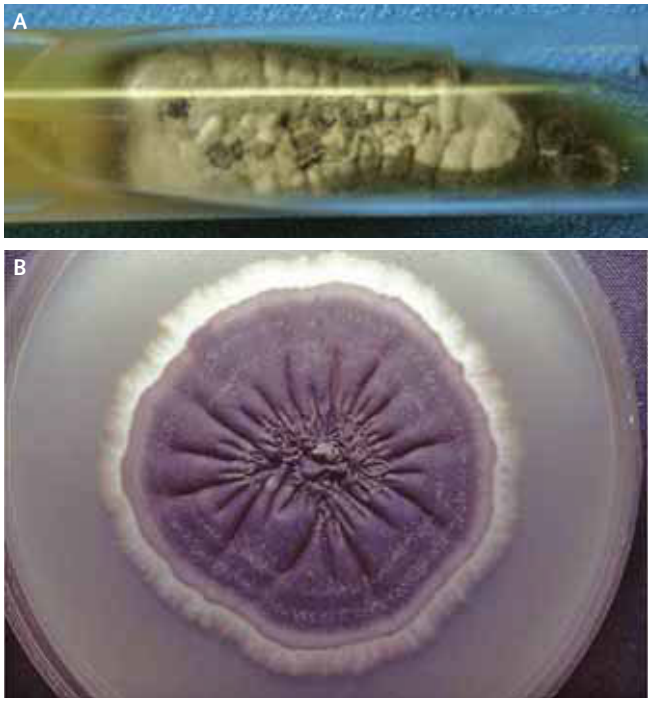


Figura 13-14. *S. schenckii*, aspectos de la colonia. **A)** plegada y pigmentada; **B)** presencia de coremios.

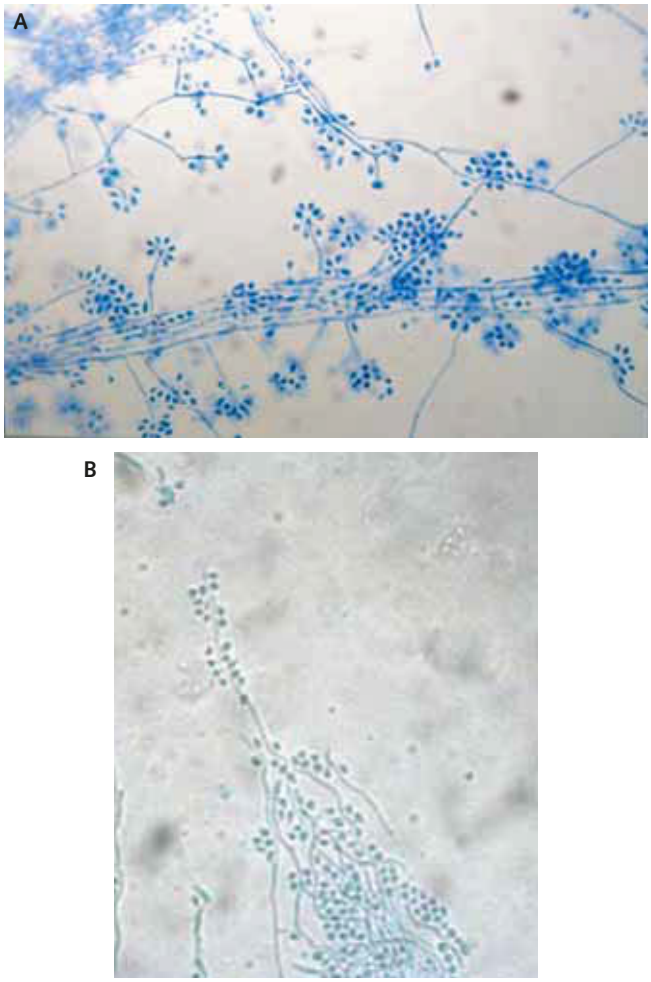


Figura 13-15. *S. schenckii*. **A)** simpodulosporas; **B)** radulosporas.

media o tuberculoide con linfocitos, células epitelioides y células gigantes tipo Langhans, y una capa externa o sifiloide formada por células plasmáticas, linfocitos y fibroblastos, con neoformación vascular. Es factible que se presente 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, de 3 a 5 micrómetros de diámetro (figuras 13-12 y 13-13). Se han observado grandes cantidades de estos elementos en microabscesos en pacientes que han recibido glucocorticoides con anterioridad. Los cuerpos asteroides 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 13-16). 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-Hoeppli. Con metenamina de plata, se tiñe de negro.

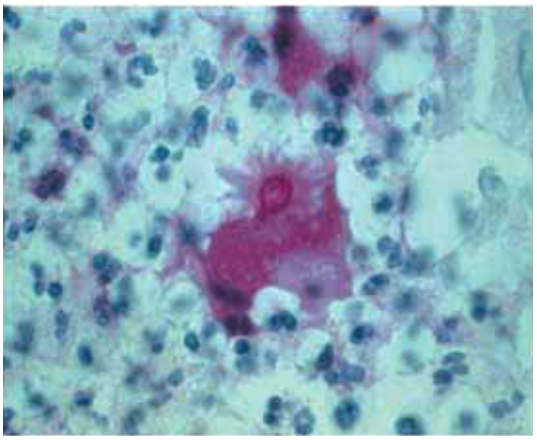


Figura 13-16. Cuerpo asteroide esporotricósico, levadura central y radiaciones PAS-positivas.

Datos de laboratorio

La intradermorreacción se lleva a cabo 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 13-17). 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.
- **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 antecedentes de enfermedad sugiere contacto previo con *Sporothrix*, quizá 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 *Ceratocystis* (*Ophiostoma*) por la presencia de manorramnosa.

En pacientes anérgicos, la intradermorreacción quizá resulte negativa, de forma independiente 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 muy específicas en comparación con las tinciones tradicionales (88 a 100%). También se han descrito pruebas de inmunohistoquímica; en algunos estudios, la inmunoperoxidasa ha sido más demostrativa que la inmunofluorescencia.



Figura 13-17. Esporotricosis en placa fija y respuesta positiva a la esporotricina en el antebrazo contralateral.

Estudios de imagen

Las alteraciones radiográficas en pulmones, huesos y articulaciones son inespecíficas (figura 13-18); 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 muy 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 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 4, 8, 5, 12, 9 y 13, 6, 7, 10 están muy cercanos unos de otros.

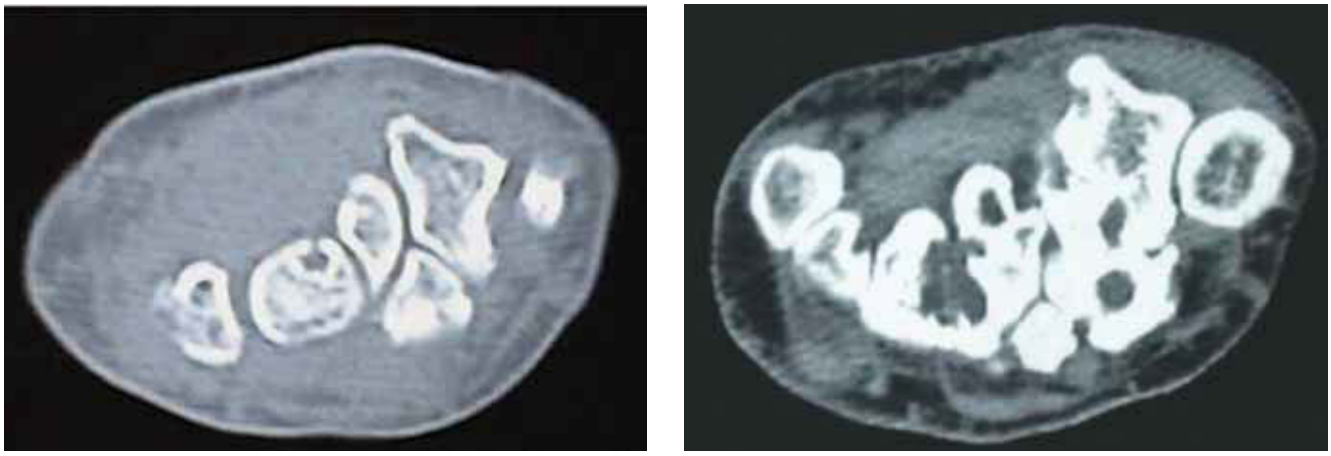


Figura 13-18. Esporotricosis osteoarticular con osteólisis progresiva (tomografía axial computarizada).

Más tarde 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 13-19).

El análisis del mtDNA ha permitido colocar a *Ceratocystis* en *Ophiostoma* y considerar a *S. schenckii* var. *luriei* una especie diferente. En los casos tipificados en México, existe 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 se ha encontrado correlación entre el tipo molecular y las formas clínicas.

En un estudio filogenético basado en el análisis de secuencias de los genes de quitina sintetasa, β-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) (véase figura 4-1).

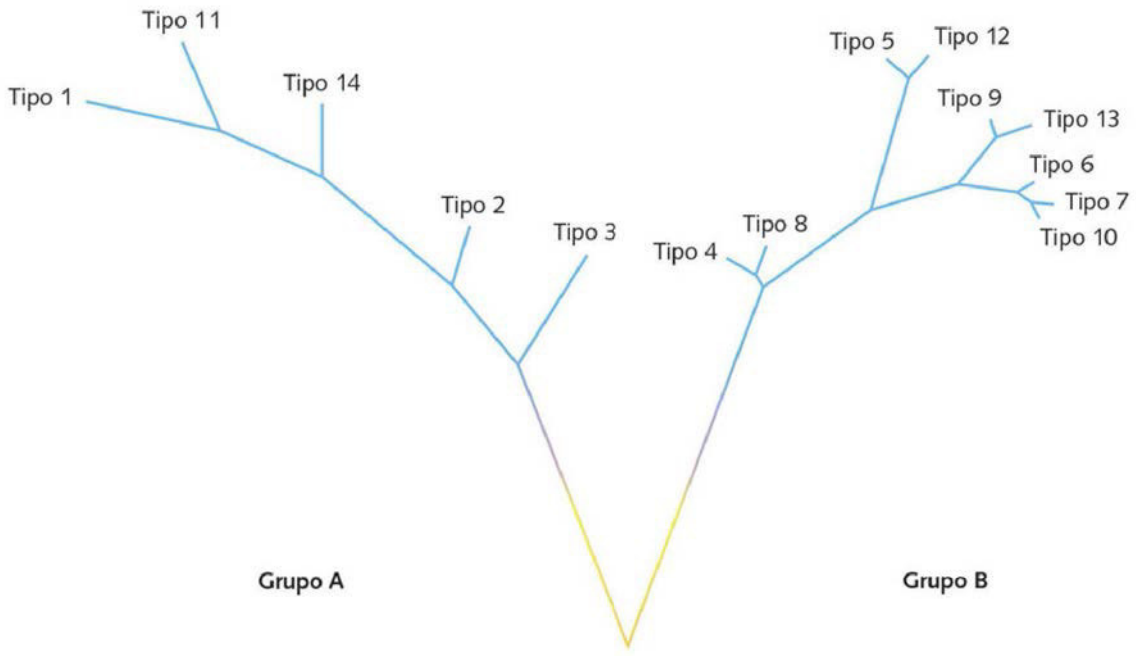


Figura 13-19. Árbol filogenético de *S. schenckii* (modificada de Ishizaki H, 1996).

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. Se ha desarrollado una técnica de PCR para identificación rápida en tejidos.

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 (véanse figuras 12-3, 12-4 y 12-13), cromoblastomicosis (véase 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 13-20).

Tratamiento

El mejor es el yoduro de potasio (KI); aunque en la base de datos en Cochrane no hay información que lo sostenga, la experiencia de muchos lo confirma; se desconoce el mecanismo 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 2 a 4 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 casi 1 g. También se usan soluciones saturadas en dosis progresivas de 5 a 6 gotas al día en tres dosis. Cada semana se aumentan cinco gotas hasta llegar a 25 o 40 en menores de 10 años de edad y hasta 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 a 10% en pacientes con intolerancia gástrica o en embarazadas (Campbell).



Figura 13-20. Epitelioma espinocelular en cicatriz de esporotricosis.

La intolerancia al yodo (náuseas, vómito, 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 e incremento del tamaño de la glándula tiroides. 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 suelen remitir, incluso el hipotiroidismo, en el transcurso de un mes (véase 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 (véase cap. 35); se puede usar sola o junto con otros fármacos, como 5-fluorocitosina. En modalidades sistémicas, también se debe considerar la posibilidad de usar anfotericina B liposomal y de complejos lipídicos.

Una alternativa es proporcionar griseofulvina, esporotricina en dosis progresivas, trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg cada 12 h) o los imidazoles orales, como ketoconazol, 400 mg/día; itraconazol, 200 mg/día o fluconazol, 150 mg/día; todos durante 3, 4 o 6 meses. En Japón y en otros lugares del mundo, el itraconazol se ha considerado de elección. La dosis diaria varía de 50 a 400 mg, por lo general de 100 mg en adultos y 50 mg en niños; en México se han utilizado dosis más altas. Los pulsos de 200 mg diarios por una semana de cada mes parecen tan efectivos

como la terapia continua y con menor incidencia de efectos colaterales. Se ha propuesto el uso de posaconazol.

Con el fin de prevenir cicatrices queloides, es posible emplear prednisona, 15 a 25 mg/día, varias semanas. También es eficaz la terbinafina, 250 a 500 mg, incluso 1 g/día, durante 3 a 6 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 la psoriasis, a la cual exacerba) y toma otros fármacos que le impiden tomar itraconazol, como los psicotrópicos, neurolépticos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, bloqueadores de los canales de calcio, anticonvulsivos, cardiotrópicos, antiparkinsonianos y antiácidos (véase cap. 35).

En pacientes con SIDA se ha usado con éxito el itraconazol. La infección se puede suprimir, pero no curar; es necesario mantener terapéutica antifúngica de por vida para evitar la recurrencia.

Pronóstico

Es benigno en formas cutáneas localizadas; puede ser incapacitante; las presentaciones linfangíticas, y sobre todo las fijas, pueden curar solas. Las modalidades que se presentan con poca frecuencia permanecen latentes o son fatales.

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

Arechavala A, Orduna T, Maiolo E *et al.* *Esporotricosis diseminada con compromiso cutáneo y visceral.* Rev Patol Trop 2011; 40(1):221.

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.

Arenas R. *Sporotrichosis.* In: Merz WG Hay R (eds.) 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):247-249.

Barba-Rubio J, López-Martínez R. *Estudio de 50 pacientes con esporotricosis. Evaluación clínica y de laboratorio.* Gac Méd 2001; 137(2):111-116.

Bastos de Lima Barros M, Oliveira Schubach A, de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira R *et al.* *Treatment of Cutaneous Sporotrichosis With Itraconazole—Study of 645 Patients. Clinical Infectious Diseases 2011; 52(12):e200-e206.*

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 *et al.* *Current research on the immune response to experimental sporotrichosis.* Mycopathologia 2009; 168(1):1-10.

Coles FB, Schuchat A, Hihbs 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 *et al.* *Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987-2007).* Vet Dermatol 2009; 20(4):249-259.

De Meyer EM, de Beer ZW, Summerbell RC *et al.* Taxonomy and phylogeny of new wood- and soil-inhabiting *Sporothrix* species in the *Ophiostoma stenoceras-Sporothrix schenckii* complex. Mycologia 2008; 100(4):647-661.

De Oliveira MM, de Almeida-Paes R, de Medeiros Muniz M *et al.* *Sporotrichosis caused by Sporothrix globosa in Rio De Janeiro, Brazil: case report.* Mycopathologia 2010; 169(5):359-363.

Espinosa-Texis A, Hernández-Hernández F, Lavalle P *et al.* *Polisacáridos del Sporotrichum schenckii. Datos inmunológicos. Intradermorreacciones en el diagnóstico de la esporotricosis.* Rev Inst Salub Enf Trop 1947; 8:143-153.

Falqueto A, Bravim S, Araujo-Ribeiro M. *Unusual clinical presentation of sporotrichosis in three members of one family.* Int J Dermatol 2012; 51, 434-438.

Fernández-Silva F, Capilla J, Mayayo E *et al.* *Efficacy of Posaconazole in Murine Experimental Sporotrichosis.* Antimicrobial Agen Chemother 2012; 56(5):2273-2277.

Francesconi G, Valle AC, Passos S *et al.* *Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(11):1273-1276.

Gutierrez-Galhardo MC, do Valle AC, Fraga BL *et al.* *Disseminated sporotrichosis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome.* Mycoses 2010; 53(1):78-80.

Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M *et al.* J Med Vet Micol 1996; 34:71-73.

Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M *et al.* *Mitochondrial DNA analysis of Sporothrix schenckii in North and South America.* Mycopathologia 1998; 142:115-118.

Lavalle P, Mariat F. *Sporotrichosis.* Bull Inst Pasteur 1983; 81:295-322.

Liu X, Zhang Z, Hou B *et al.* *Rapid identification of Sporothrix schenckii in biopsy tissue by PCR.* JEADV 2012.

López-Romero E, Reyes-Montes MR, Pérez-Torres A *et al.* *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, *an emerging health problem.* Future Microbiol 2011; 6(1): 85-102.

Madrid H, Cano J, Gené J, Bonifaz A *et al.* *Sporothrix globosa,* a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. Rev Iberoam Micol 2009; 26(3):218-222.

Madrid IM, Mattei A, Martins A *et al.* *Feline sporotrichosis in the southern region of Rio Grande do Sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects.* Zoonoses Public Health 2010; 57(2):151-154.

Madrid IM, Xavier MO, Mattei AS *et al.* *Role of melanin in the pathogenesis of cutaneous sporotrichosis.* Microbes Infect 2010; 12(2):162-165.

Marimon R, Cano J, Gené J *et al.* *Sporothrix brasiliensis, S globosa, and S. mexicana, three new Sporothrix species of clinical interest.* J Clin Microbiol 2007; 45:3198-3206.

Marimon R, Gené J, Cano J, Guarro J. *Sporothrix luriei: a rare fungus from clinical origin.* Med Mycol 2008; 46(6):621-625.

Marques SA, Pires de Camargo KM, Haddad-Junior V *et al.* *Human sporotrichosis: Transmited 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.* Med Mycol 2001; 39:339-344.

Reis RS, Almeida-Paes R, Muniz M de M *et al.* *Molecular characterization 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):769-774.

Roldán-Marín R, Contreras-Ruiz J, Arenas R *et al.* *Fixed sporotrichosis as a cause of a chronic ulcer on the knee.* Int Wound J 2009; 6(1):63-66.

Sassá MF, Saturi AE, Souza LF *et al.* *Response of macrophage Toll-like receptor 4 to a Sporothrix schenckii lipid extract during experimental sporotrichosis.* Immunology 2009; 128(2): 301-309.

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.

Song Y, Yao L, Zhong SX *et al.* *Infant sporotrichosis in northeast China: a report of 15 cases.* Int J Dermatol 2011;50:522-529.

Song Y, Zhong SX,Yao L *et al.* *Efficacy and safety of itraconazole pulses vs. continuous regimen in cutaneous sporotrichosis.* JEADV 2011; 25:302-305.

Tlougan BE, Podjasek JO, Patel SP *et al.* *Neonatal sporotrichosis.* Pediatr Dermatol 2009; 26(5):563-565.

Valentín-Berríos S, González-Velázquez W, Pérez-Sánchez L *et al.* *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; 24:161-163.

Xu TH, Lin JP, Gao XH *et al.* *Identification of Sporothix schenckii of various mtDNA types by Nested PCR Assay.* Med Mycol 2009:1-5.

Xue S, Gu R, Wu T *et al.* *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):355-356.

Yegneswaran PP, Sripathi H, Bairy I *et al.* *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):1198-1200.

CAPÍTULO 14

Cromoblastomicosis*

Antes que en 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 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 en realidad 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, Montpellier y 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 *Fonsecaea pedrosoi*. En 1940, M. Martínez Báez, mediante estudio histopatológico, realizó la primera observación en México en un individuo de Zacatecas. En 1941, Antonio González Ochoa identificó al hongo como *F. pedrosoi* var. *cladosparioides*. En 1944, Fernando Latapí informó el segundo caso en un paciente de Sinaloa (figura 1-13). En 1944, M. F. Pimentel-Imbert diagnosticó los primeros casos en República Dominicana, y hasta 2009, en el Instituto Dermatológico y de Cirugía de Piel Huberto 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 carrionii*. En 1950, Carrión clasificó esta micosis en cinco variedades clínicas: nodular, en placas, tumoral, cicatricial 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 Lavalle (figura 1-21) 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 1-16).

En 1972, Dante Borelli identificó *Acrotheca aquaspersa*, luego fue transferida a *Rhinocladiella* o a *Ramichloridium cerophilum* (De Hoog, 1977). En 1982, este mismo autor aisló *Botryomyces caespitosus*. En 1973, C. Bopp y C. D. Bernardi en Brasil investigaron 130 casos. En 1978, Lara, bajo la tutela de González Ochoa, recopiló 95 casos en México, y en 1980, Lavalle se refirió a 126 casos confirmados en el país (figura 1-21). En 1983, de nuevo C. Bopp, y E. Vetoratto publicaron una nueva especie, *Taeniolella boppi* 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, Eugenio 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; antes sólo se aislaba del ambiente, y en la actualidad también es un agente de cromoblastomicosis en China. En 2010, M.J. Najafzadeh, T. Sun, V. Vicente, L. Xi, A.H. Gerrits Van den Ende y de Hoog describieron con métodos de biología molecular *F. nubica*.

* Existe la tendencia a llamar "cromomicosis" a las enfermedades producidas por hongos negros. El término "cromoblastomicosis" debe reservarse para la forma verrugosa clásica con células fumagoides; en tanto que el de "feohifomicosis" aplica para otros cuadros clínicos con presencia de hifas o seudohifas y producidos por hongos feoides o dematiáceos (cap. 31).

Sinonimia

Cromomicosis, dermatitis verrugosa, enfermedad de Pedroso y Lane, enfermedad de Fonseca.

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, por lo regular 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, 1 por cada 480 (1 343 casos); en Sri Lanka, 71; en Gabón, 64, y en la región del Amazonas, 325. En México ocupa el tercer lugar entre las micosis profundas (6%).

Se observa en cualquier grupo étnico; se ha ubicado en Australia, Finlandia, Alemania del este, Rumania, África ecuatorial, República Checa, Rusia y Madagascar; en Asia, en India, Burma, Sri Lanka, Indonesia, Japón, China, Filipinas y Malasia, y en América predomina en la República Dominicana, Brasil y México. Afecta de preferencia a adultos de 30 a 60 años de edad (67%) y en adultos mayores, se ha relacionado con tratamientos inmunosupresores. 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. Es más usual en el medio rural y en campesinos (80%), sobre todo si andan descalzos o usan huaraches. Se considera una enfermedad ocupacional. En el medio rural de Texas, se presentaron tres casos tras desastres naturales (huracán Ike) en pacientes con historia de neoplasias. 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 presenta en perros, gatos, caballos, ranas, sapos y lobos marinos (*Bufo marinus*).

Fonsecaea pedrosoi es un agente endémico en zonas tropicales y húmedas de Latinoamérica; fuera de éstas, depende de migraciones. Hay una frecuencia relativamente alta en la población rural de Centroamérica (Costa Rica), así como en Brasil (96% en Río Grande do Sul), Colombia, Ecuador, Bolivia, Argentina, Cuba, Puerto Rico y República Dominicana. Es la especie observada más a menudo en México, por lo regular 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.

P. verrucosa se observa en tierras bajas, en las mismas condiciones que *F. pedrosoi* o en climas más fríos; sólo se ha



Figura 14-1. Distribución geográfica de la cromoblastomicosis.

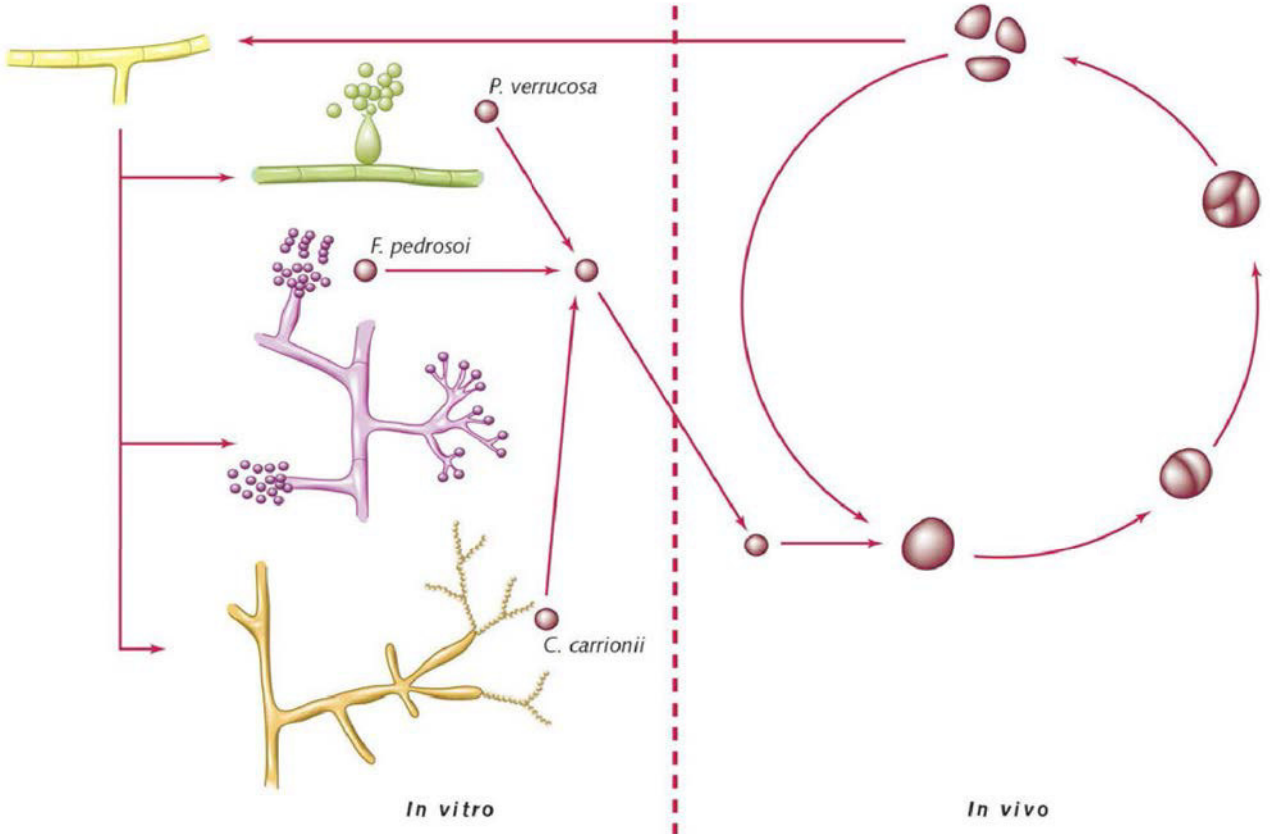


Figura 14-2. Representación esquemática de las formas de reproducción *in vitro* y células fumagoides *in vivo* en cromoblastomicosis (modificada de Drouhet, 1998).

aislado una vez en México. Existen casos comunicados en Brasil, Moscú, Finlandia, Japón y otros países.

Rhinocladiella aquaspersa se ha relacionado con cromoblastomicosis en Latinoamérica; de forma original se aisló de un enfermo mexicano como *Acrotheca aquaspersa; Rhinocladiella mackenziei* se relaciona con infecciones cerebrales.

F. monophora (detectada a partir de *F. pedrosoi*) causa feohifomicosis y es el principal agente causal de cromoblastomicosis en el sur de China.

F. nubica tiene distribución mundial.

C. yegresii 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. El género *Fonsecaea* es un ascomiceto anamorfo de la familia *Herpotrichiellaceae*, orden Chaetothyriales, que incluye tres especies: *F. pedrosoi*, *F. monophora* y *F. nubica*.

La clasificación y la nomenclatura de los hongos causales han sido cambiantes y controvertidas ; aún no se presenta acuerdo unánime respecto de la clasificación taxonómica.

Taxonomía

Phialophora verrucosa (Thaxter, Medlar, 1915).

Fonsecaea pedrosoi ([Brumpt, 1922] Negroni, 1936).

F. compacta (Carrión, 1935).

F. monophora (de Hoog, Atili-Angekis, Vicente, Gerrits Van den Ende, 2004).

F. nubica (Najafzadeh, Sun, Vicente, Xi, Gerrits Van den Ende, de Hoog, 2010).

Cladophialophora (*Cladosporium*) *carrionii* (Trejos, 1954).

Cladophialophora samoënsis.

Cladophialophora arxis (Tintelnot y colaboradores, 1995).

C. yegresii (de Hoog, Nishikaku, Fernández, Padín-González, Burger, Badali, Richard-Yegres, Gerrits Van den Ende, 2007).

Rhinocladiella (*Acrotheca*) *aquaspersa* ([Borelli, 1972] Schnell, McGinnis, Borelli, 1983).

También se han considerado agentes de cromoblastomicosis:

Exophiala (Phialophora) spinifera ([Nielsen, Conant, 1968] McGinnis, 1977, Barba-Gómez y colaboradores, 1992; Padhye y colaboradores, 1996).

Exophiala jeanselmei ([Langeron] McGinnis, Padhye, 1977).

Wangiella (Exophiala) dermatitidis ([Kano] McGinnis, 1977).

Botryomyces caespitosus (De Hoog-Rubio, 1982).

Phaeosolera dematioides (McGinnis, Mckenzie, Connole, 1985).

Sporothrix schenckii var. *luriei* (Padhye y colaboradores, 1992).

F. compacta se considera una variante mutante de *F. pedrosoi*, que se ha aislado menos de una docena de veces a nivel mundial.

R. aquaspersa es una especie distinta desde el punto de vista molecular; durante mucho tiempo se consideró un sinónimo o una variedad de *Fonsecaea*.

Aureobasidium pullulans, *Rhytidhysteron* sp., *Chaetomium funicola* y *Catenulostroma chromoblastomycosum* se han relacionado con lesiones tipo cromoblastomicosis 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. 32).

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 las 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 que presentan defectos en el sistema inmunitario se pueden considerar en riesgo.

El microorganismo penetra por medio de un traumatismo cutáneo, se desarrolla de modo local, y se extiende por contigüidad y casi nunca por vía linfática o hematógena. 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 cromoblastomicosis (cap. 13).



Figura 14-3. Células fumagoides. **A)** Examen directo (KOH 40×). **B)** Con filamentación.

Se ha demostrado que la incubación de *F. pedrosoi* con suero activa la vía alterna del complemento; aparece C5a, anafilotoxina quimiotáctica que origina migración de neutrófilos, que destruyen a los hongos. En los tejidos, se han encontrado 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.

Hay investigaciones que establecen que el factor de crecimiento transformante-β (TGF-β, del inglés *transforming growth factor-beta*) es una molécula que conduce tanto a fibrosis del tejido como a inmunosupresión local. Las mediciones de niveles del TGF-β como marcadores para evaluar respuesta a la terapéutica, muestran que los niveles elevados corresponden a lesiones activas, persistencia de



Figura 14-4. Cromoblastomicosis, forma verrugosa.

microorganismos y fibrosis; mientras que su disminución traduce destrucción micótica. Un aumento inicial, seguido de disminución indicaría respuesta al tratamiento, y un nuevo incremento, cicatrización de las lesiones.

La melanina de estos hongos tiene una función protectora mediante la interacción con el óxido nítrico. Este mecanismo disminuye la capacidad de respuesta inmunitaria, lo que dificulta la fagocitosis y eliminación de las células fúngicas por los macrófagos. La presencia de un transportador conocido como ABC (del inglés *ATP-binding cassette*) parece estar involucrado en la resistencia a múltiples fármacos.

Se ha señalado que la cromoblastomicosis 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	Cicatricial
Verrugosa o vegetante	Elefantiásica
Tumoral	Linfangítica esporotricoide
En placa o psoriasiforme	

Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación; de seguro 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 manos, antebrazos y brazos (18%) (figuras 14-5 y 14-6); casi nunca es diseminada (2%); se han observado casos localizados a tórax, abdomen, nalgas, cabeza, cara e incluso, un caso secundario a cirugía de catarata (figuras 14-7 y 14-8).

La lesión inicial es una pápula o nódulo eritematoso no pruriginoso que se extiende de manera lenta 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 a 14-6). El tamaño varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros o puede afectar todo un segmento. Los bordes son activos dada la extensión centrífuga, y quizá aparezca atrofia central; entonces la piel se torna acrómica con aspecto de "papel arroz" (de cigarrillo).

A veces las lesiones son muy superficiales, con aspecto de placas de psoriasis; pueden ser crateriformes, verrugosas o papilomatosas, y tener forma de coliflor, con aspecto tumoral (figura 14-9 y 14-10). Cuando se ulceran y presentan infección agregada, existe 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 se presenta periostitis y en alguna ocasión se han observado



Figura 14-5. Cromoblastomicosis en el dorso de la mano, infección secundaria.



Figura 14-6. Cromoblastomicosis. **A)** Aspecto psoriasiforme; **B)** etapa avanzada.



Figura 14-7. Cromoblastomicosis en la cabeza.

lesiones en las uñas por contigüidad. Es poco frecuente la diseminación hematógena y linfática (figuras 14-10 y 14-11). De las formas clínicas posibles (nodular, tumoral, verrugosa,





Figura 14-8. Cromoblastomicosis, lesiones faciales. **A)** Lesiones tempranas; **B)** caso avanzado.



Figura 14-9. Cromoblastomicosis, aspecto tumoral, infección agregada y linfostasis.

en placa y cicatricial), la forma verrugosa es la que se informa con mayor incidencia (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 esporotricoide (*R. aquaspersa*). Se han descrito úlceras fagedénicas, que corresponden a feohifomicosis, al igual que la forma cerebral.

Su clasificación en leve, moderada y grave, es imprácticca. 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 tar-

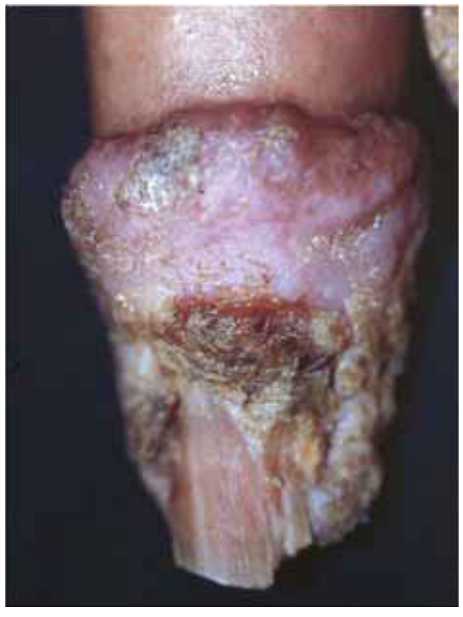


Figura 14-10. Cromoblastomicosis, afección del aparato ungueal.



Figura 14-11. Cromoblastomicosis, diseminación linfangítica y lesiones nodulares.

de 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 enfermos señalan dolor y prurito, no se encuentran huellas de rascado. La mayoría consulta 1 a 5 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 usa 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) o células muriformes (Matsumoto, 1984), en grupos de dos o más (figura 14-12A); son esféricas u ovaladas, miden de 4 a 8 micrómetros de diámetro, de color café amarillento, presentan membrana gruesa, y en ocasiones se observan divisiones o filamentos; se comparan con granos de café o con monedas de cobre (figura 14-12A). Para evitar confusión con casos de feohifomicosis (cap. 31), se debe recalcar que en ésta no existen células fumagoides. La sensibilidad de la observación no se aumenta con calcoflúor, pues al parecer esta sustancia carece de afinidad por melanina (Baran).

Los cultivos se llevan a cabo 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 superficie vellosa o algodonosa, de color negro o ligeramente gris verdoso, verde oscuro o café (figura 14-12B y C).

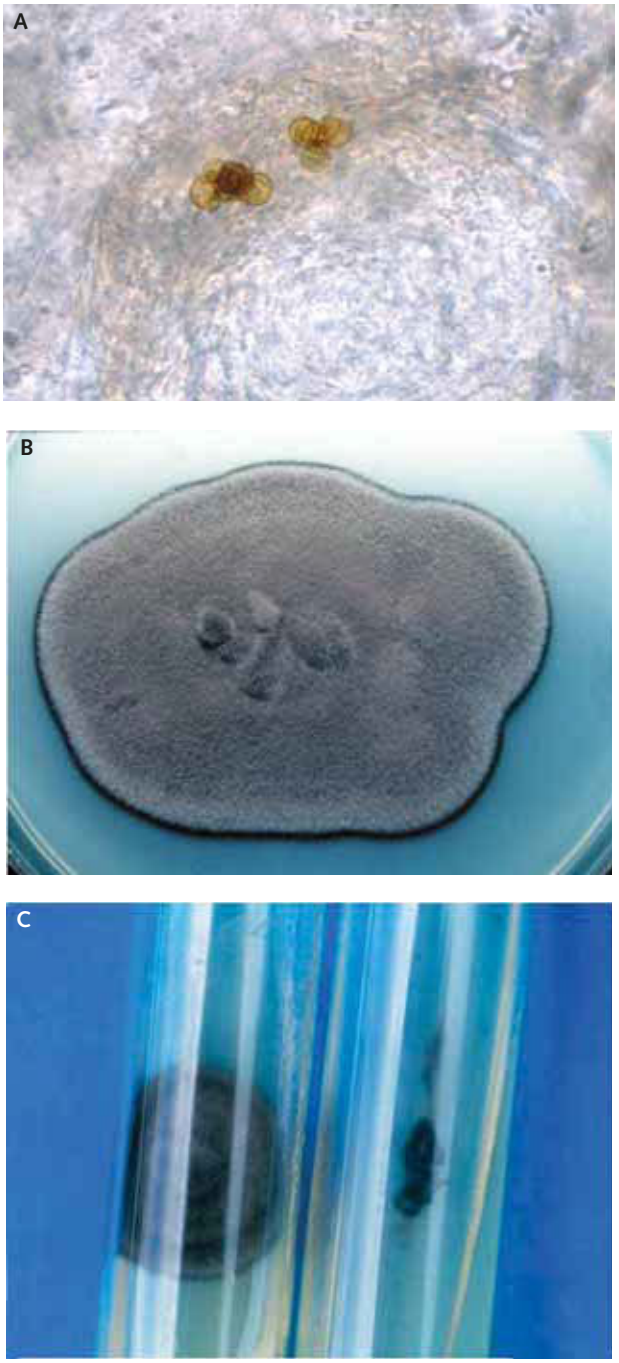


Figura 14-12. Células fumagoides, colonias. **A)** Examen directo de escamas (KOH 40×); **B)** *F. pedrosoi*; **C)** *F. compacta.*

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. 34 y figura 34-1).





Figura 14-13. *P. verrucosa*. Reproducción por fiálides.



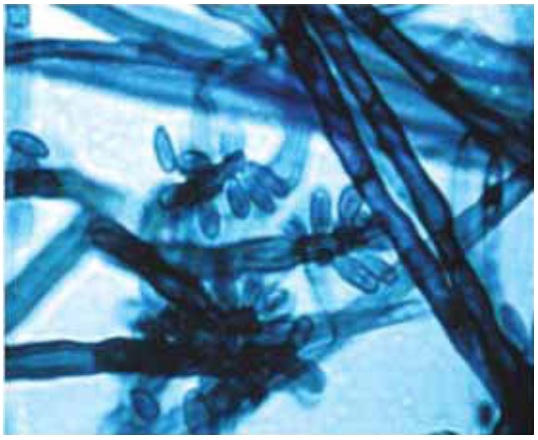


Figura 14-14. *F. pedrosoi*, reproducción por *Acrotheca* o *Rhinocladiella*.

El estudio al microscopio permite definir la especie con base en la identificación de los tipos de reproducción: *Phialophora, Rhinocladiella* y *Cladosporium* (figuras 14-13 a 14-16). El tipo *Phialophora* está dado por fiálides (figuras 14-13 y 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 collarete terminal donde 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* (figuras 14-14 y 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 en la parte terminal (en forma de escobillón); adoptan distribución simpodial, miden 4 a 8 micrómetros, son alargados u ovoides, tienen un pequeño dentículo, y dejan una pequeña cicatriz en el conidióforo (figura 14-14).

El tipo *Cladosporium*, *Hormodendrum* o cladophialophora (figuras 14-15 y 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 3 a 4 esporas, y son muy ramificadas, o quizá sean cadenas largas, hasta de 35 esporas, poco ramificadas y con conidios elípticos de tamaño constante (cuadro 14-1).

F. pedrosoi puede presentar los tres tipos de reproducción con predominio de *Cladosporium* corto, pero fundamentalmente de acrothecas y muy rara vez de fiálides. *F. compacta* es semejante, pero presenta menos conidios y más compactos (figuras 14-12 y 14-16). *Cladosporium carrionii* puede producir fiálides cuando se siembra en Lactrimel. *Rhinocladiella aquaspersa* en ocasiones genera fiálides y anélidos 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.



Figura 14-15. Reproducción tipo *Cladosporium*. **A)** Cadenas cortas; **B)** cadenas largas.

Datos histopatológicos

En epidermis, se observan hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis notoria, hiperplasia seudoepiteliomatosa 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 permite verlas con facilidad, por ello no se requieren tinciones especiales (figura 14-17); en algunos casos se detectan filamentos pigmentados (cap. 32). En casos crónicos predomina la fibrosis del tejido.

Datos de laboratorio

Se hallan anticuerpos precipitantes y fijadores de complemento que desaparecen con la terapéutica. Se encuentran en estudio una intradermorreacción y los análisis inmunitarios.

No ha prosperado el desarrollo de la cromomicina, un antígeno que evalúa hipersensibilidad retardada en *F. pedrosoi*; de manera experimental ha mostrado sensibilidad de 90% y especificidad de 98.8%, lo cual podría ayudar en estudios epidemiológicos en áreas endémicas. La microscopia electrónica no muestra datos relevantes; se observan las células fumagoides y la producción de filamentos. También se ha desarrollado la infección experimental en ratas.

Estudios de imagen

No se llevan a cabo estudios de manera sistemática; tal vez sea útil la linfografía que muestra vasos dilatados y edema;

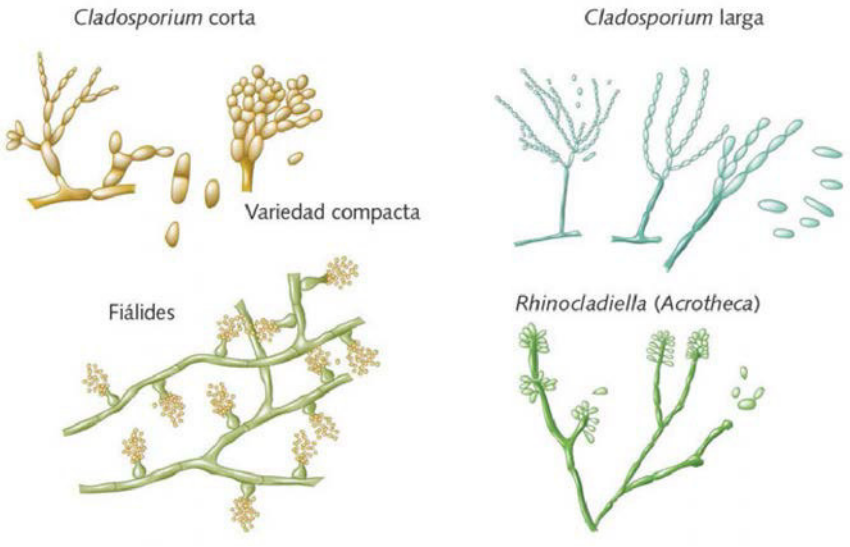


Figura 14-16. Formas de reproducción en hongos de cromoblastomicosis.

CUADRO 14-1. Agentes causales y formas de reproducción en cromoblastomicosis.

			Cladosporium	
	Rhinocladiella	***Phialophora***	**Corto**	**Largo**
P. verrucosa		•••		
F. pedrosoi	•••	±	••	
R. aquaspersa	•••	•		
C. carrionii		•		•••

• = escaso; •• = abundante; ••• = muy abundante; ± = leve.

la linfocentellografía revela de modo objetivo el diagnóstico de linfedema consecutivo a la cromoblastomicosis, que no se modifica por el tratamiento específico de la micosis.

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 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) y también, por análisis de genes de actina y β-tubulina. Esto ha llevado a colocar dichos hongos en dos grupos heterogéneos desde el punto de vista genético. Usando el espaciador interno transcrito (ITS, del inglés *internal transcribed spacer*) en aislados coreanos, se ha construido un árbol filogenético con dos grupos: en el A se colocó a *F. pedrosoi* y en el B, a *F. monophora*. Éstos a su vez se dividen en subgrupos A1 y A2 y en B1, B2 y B3. Mientras que por estudios de mtDNA 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). Usando secuencias de ITS en el complejo *Cladophialophora* se ha aislado *C. yegresii*.

Se ha desarrollado una nueva técnica llamada amplificación isotérmica mediada por asa (LAMP, del inglés *loop-mediated isothermal amplification*), en la que 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.

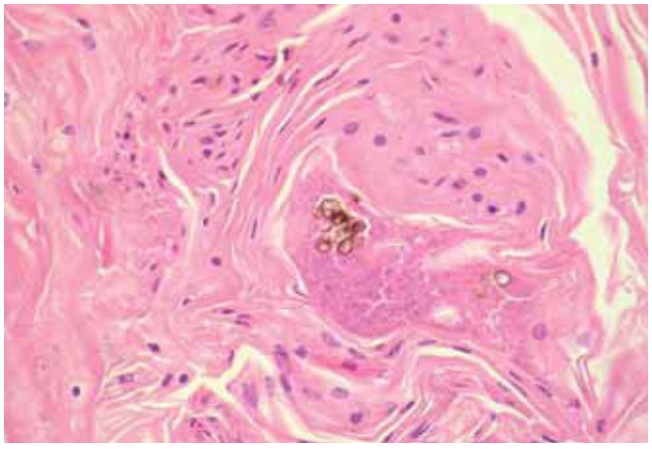


Figura 14-17. Células fumagoides. Estudio histopatológico (HE 40×).

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 12-13), linfostasis verrugosa, paracoccidioidomicosis (figura 18-4) y tiña del cuerpo (figura 6-10). En el estudio al microscopio no debe confundirse con feohifomicosis (cap. 32).

Complicaciones

Infección bacteriana agregada. En casos muy crónicos, linfostasis verrugosa y degeneración hacia carcinoma epidermoide (figura 14-21) o melanoma, esto debido a la inflamación crónica y fibrosis; la patogenia no es clara, pero se han logrado identificar mutaciones en el gen *Fas* debidas al proceso cicatricial crónico. La diseminación hematógena, puede originar abscesos cerebrales; si el hongo causal es *Cladophialophora* (*Xylohypha*) *bantiana* (*Cladosporium trichoides*) se denomina cladosporiosis cerebral. En Japón se han informado "metástasis". En las zonas endémicas de otras micosis, como micetoma, esporotricosis y paracoccidioidomicosis, se puede relacionar a éstas.

Tratamiento

Se considera una enfermedad huérfana, sin estudios controlados, dado lo prolongado de la terapia y cuyos tratamientos dependen de estudios abiertos o de la opinión de expertos. No existe tratamiento estándar, varía con la especie con diferentes grados de intensidad, infección bacteriana agregada, respuesta inmune individual, no hay modelos animales, puede haber absorción errática de triazoles, y los pacientes por lo general son de nivel socioeconómico bajo que viven en áreas rurales.

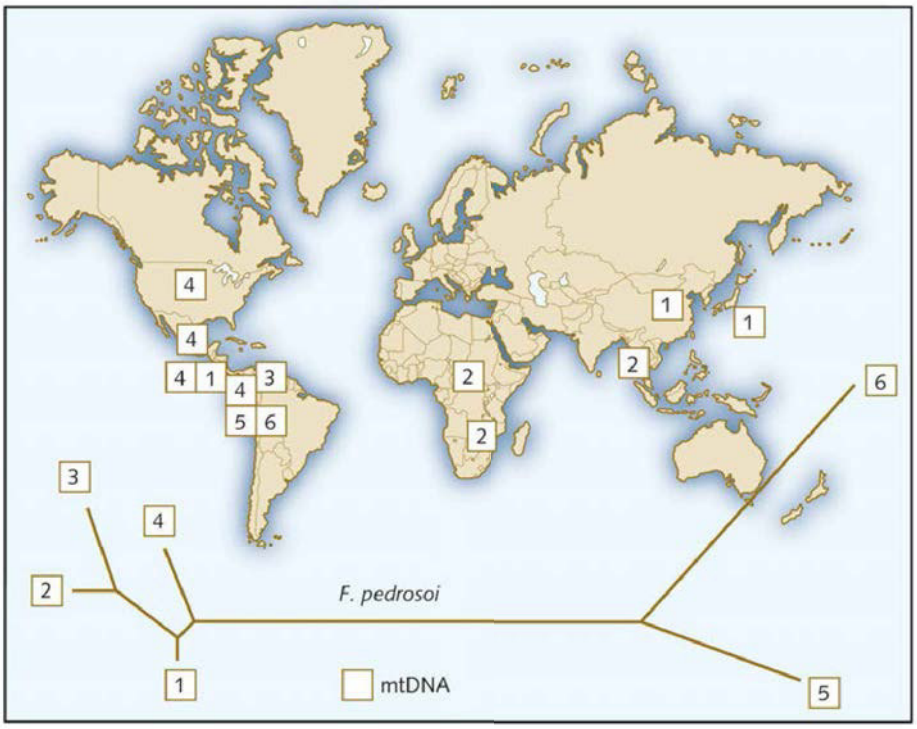


Figura 14-18. Distribución mundial de tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Fonsecaea pedrosoi* (modificada de Topley & Wilson, 1998).

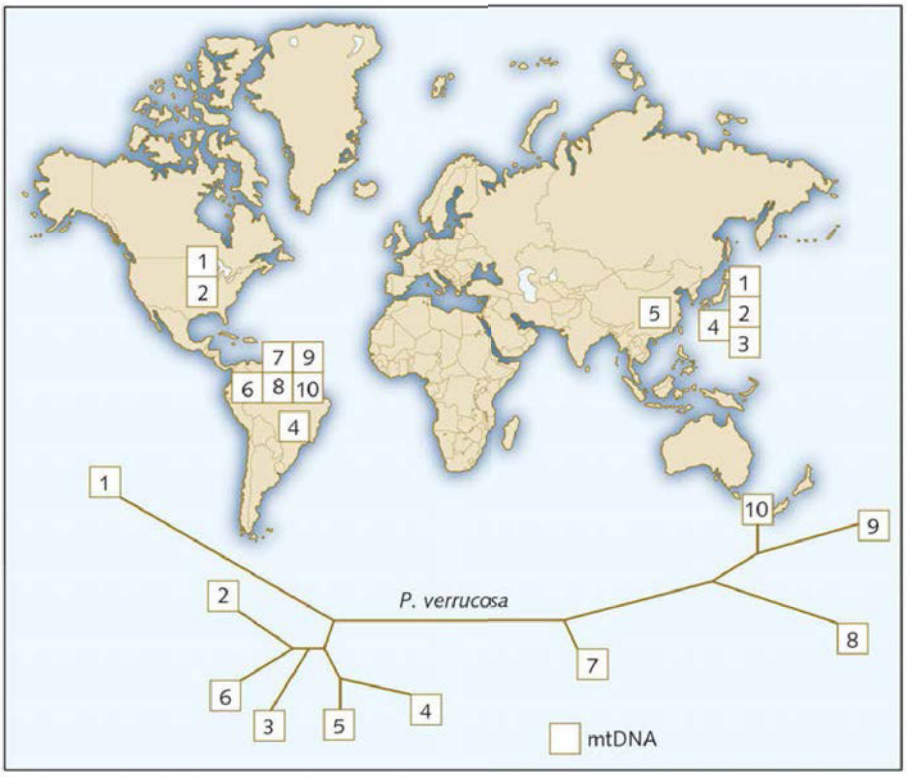


Figura 14-19. Distribución mundial de tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Phialophora verrucosa* (modificada de Topley & Wilson, 1998).

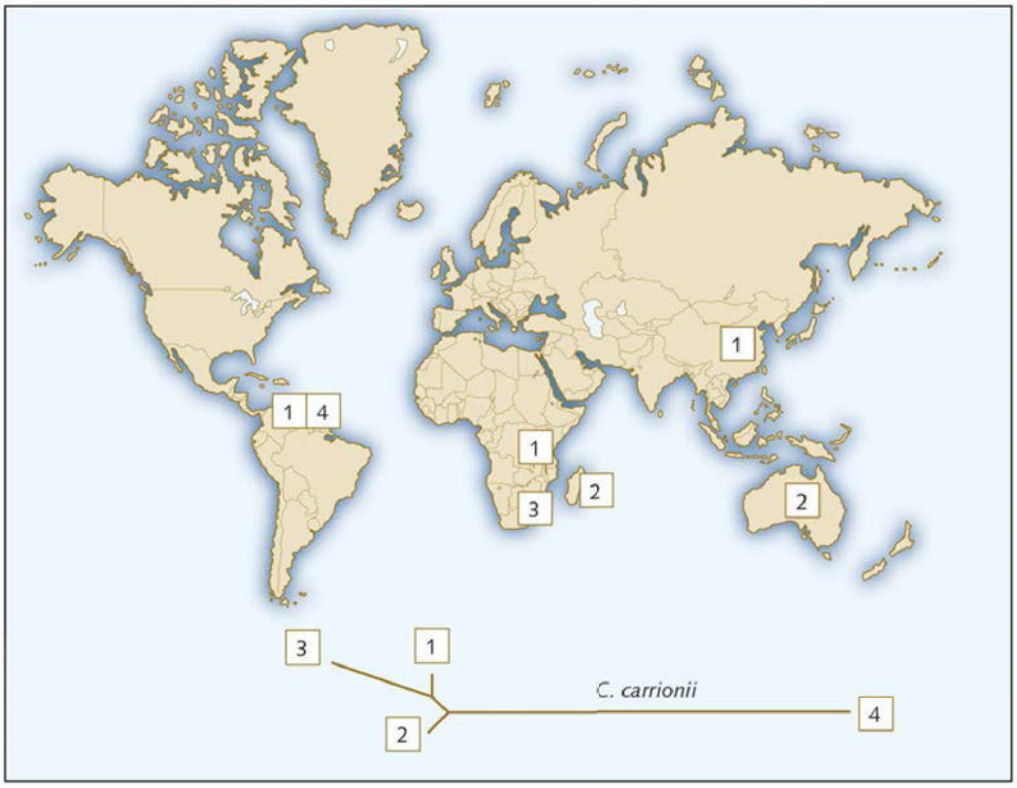


Figura 14-20. Distribución mundial de tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Cladophialophora carrionii* (modificada de Topley & Wilson, 1998).

Se presentan formas que mejoran en un principio 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_2 o radioterapia, solas o mejor combinadas. También se pueden emplear tratamientos 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.

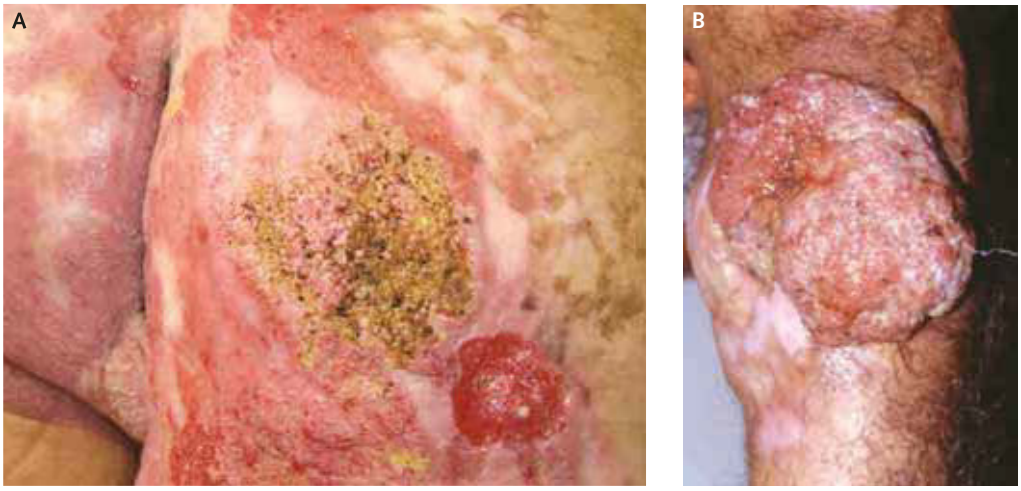


Figura 14-21. Carcinoma epidermoide en cromoblastomicosis. **A)** Lesión en glúteo; **B)** caso avanzado.

Desaparece de forma parcial 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; también en estos casos se ha utilizado 5-fluorouracilo en crema al 1%; ajoeno al 0.5% en gel en casos incipientes. Algunos pacientes mejoran con vitamina D (calciferol), 600 000 UI por vía oral o intramuscular, 1 o 2 veces por semana durante 4 a 6 meses, después cada 2 semanas otros 6 meses. Se han observado mejorías en 2 a 3 meses con tiabendazol, 25 mg/kg o hasta 2 g/día por vía oral, durante 6 semanas a 2 años. Dosis mayores a los 2 g/día producen efectos adversos, como anorexia, náuseas y cefalea.

Se ha empleado la anfotericina B en forma tópica o intralesional. Para la 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.

Por vía sistémica, la anfotericina B puede administrarse en forma intravenosa o intraarterial; dado que es nefrotóxica y hepatotóxica, deben vigilarse el nitrógeno ureico y la creatinina, así como las transaminasas séricas. Si se proporciona por vía intravenosa, la dosis se incrementa 0.1 a 0.25 mg/kg/día, y se mantiene una dosis de sostén (cap. 36). 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 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 mejorías; 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 1 o 2 veces al día durante 4 a 8 meses, ha resultado eficaz en casos por *F. pedrosoi* y *C. carrionii*; se ha empleado con magníficos resultados en dosis de 300 mg/día. En algunos casos, se ha usado tratamiento intermitente (pulsos) con 400 mg/día 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 hoy 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 los 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. Algunos estudios han mostrado que estos dos medicamentos, junto con posaconazol, isavuconazol, voriconazol y 5 fluorocitosina, presentan la mayor efectividad. 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 (particularmente 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 los casos por *C. carrionii* y *F. pedrosoi*, en especial cuando se combina con cirugía; se presenta poca información clínica sobre la eficacia del voriconazol, isavuconazol, caspofungina y anidulafungina. Se ha señalado la falta de eficacia de las equinocandinas contra hongos melanizados.

Está documentada la terapia fotodinámica para destruir a los agentes patógenos usando azul de metileno.

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. También se han ensayado inyecciones de glucano, y en estudios *in vitro*, los extractos alcohólicos de plantas del género *Pterocaulon* (*Asteraceae*). No se han esclarecido los mecanismos, pero tal vez en un futuro puedan emplearse como terapias adyuvantes.

Se ha visto que los inhibidores de proteasas (nelfinavir y saquinavir), tienen efecto fungistático, alteran la estructura de la pared fúngica, la capacidad de división de las células fumagoides y, cuando se les combina con anfotericina B, impiden su filamentación.

Pronóstico

La enfermedad es crónica y benigna; la respuesta al tratamiento es mejor en *C. carrionii*. La gran extensión en algunos de los 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):849-854.

Ameen M. *Managing chromoblastomycosis.* Trop Doct 2010; 40(2):65-67.

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.

Azevedo de M; Marques SG; Resende MA *et al.* *The use of glucan as immunostimulant in the treatment of a severe case of chromoblastomycosis.* Mycoses 2008; 51(4):341-344.

Badali H, Bonifaz A, Barrón-Tapia T, Vázquez-González D *et al.* *Rhinocladiella aquaspersa, proven agent of verrucous skin infection and a novel type of chromoblastomycosis.* Med Mycol 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 *et al.* *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, Saúl A, Paredes-Solís V *et al.* *Treatment of chromoblastomycosis with terbinafine: experience with four cases.* J Dermatol Treat 2005; 16:47-51.

Bonifaz A, Vázquez-González D, Perusquía-Ortiz AM. *Subcutaneous mycoses: chromoblastomycosis, sporotrichosis and mycetoma.* J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8: 619-627.

Criado PR, Careta MF, Valente NY *et al.* *Extensive long-standing chromomycosis due to Fonsecaea pedrosoi: three cases with relevant improvement under voriconazole therapy.* J Dermatolog Treat 2011; 22(3):167–174.

Cunha M, Franzen AJ, Seabra S *et al.* *Melanin in Fonsecaea pedrosoi: a trap for oxidative radicals.* BMC Microbiology 2010; 10:80.

Daboit TC, Stopiglia CD, von Poser GL, Scroferneker ML. *Antifungal activity of Pterocaulon alopecuroides (Asteraceae) against chromoblastomycosis agents.* Mycoses 2010; 53(3): 246-250.

da Silva JP, da Silva MB, Campelo SR *et al.* *TGF-beta plasma levels in chromoblastomycosis patients during itraconazole treatment.* Cytokine 2010; 51(2): 202-206.

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; 58:219-234.

Dos Santos A, Minelli L. *Melanoma in a long-standing lesion of chomoblastomycosis.* Int J Dermatol 2006; 45:1331-1333.

Drohuet E. *Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections*. Vol. 4, 9th ed. London. Arnold, 1998.

Dupont C, Duong TA, Mallet S *et al.* *Unusual presentation of chromoblastomycosis due to Cladophialophora carrionii in a renal and pancreas transplant recipient patient successfully treated with posaconazole and surgical excision.* Transpl Infect Dis 2010; 12(2):180-183.

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(Supp l46):33-36.

Esterre P. *Chromoblastomycosis.* In: Merz WG, Hay RJ (eds). Medical mycology. Topley's & Wilson's Microbiology and microbial infections. 10th ed. London. Arnold 2005:356-366.

Esterre P, Queiroz-Telles F. *Management of chromoblastomycosis: Novel perspectives.* Curr Opin Infect Dis 2006; 19:148-152.

Javad-Najafzadeh M, Sun J, Vicente VA, Klaassen CHW, Bonifaz A *et al.* *Molecular Epidemiology of Fonsecaea Species* Emerg Infect Dis 2011; 17 (3): 464-469.

Kumarasinghe SPW, Kumarasinghe MP. *Itraconazole pulse therapy in chromoblastomycosis.* European J Dermatol 2000; 10(3):220-222.

Lari HB, Mirani N, Chu DS. *Corneal chromoblastomycosis caused by Cladophialophora carrionii after cataract surgery*. J Cataract Refract Surg 2011; 37(5):963-966.

Lee MW, Hsu S, Rosen T. *Spores and mycelia in cutaneous chromomycosis*. J Am Acad Dermatol 1998; 39(5 Pt 2):850-852.

Lim SW, Suh MK, Kang GS *et al.* *Molecular phylogenetics of Fonsecaea strains isolated from chromoblastomycosis patients in South Korea*. Mycoses 2011; 54(5): e415-e420.

Lyon JP, Pedroso e Silva Azevedo C de M; Moreira LM *et al.* *Photodynamic antifungal therapy against chromoblastomycosis*. Mycopathologia 2011; 172(4): 293-297.

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.

Mouchalouat MF, Gutierrez Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM *et al.* *Chromoblastomycosis: a clinical and molecular study of 18 cases in Rio de Janeiro, Brazil*. Int J Dermatology 2011; 50: 981-986.

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; 48:800-810.

Najafzadeh MJ, Badali H, Illnait-Zaragozi MT, de Hoog GS, Meis JF. *In vitro activities of eight antifungal drugs against 55 clinical isolates of Fonsecaea* spp. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(4): 1636-1638.

Naveen KN, Shetty PC, Naik AS *et al.* *Chromoblastomycosis presenting as a phagedenic ulcer on the face.* Int J Dermatol 2012; 51: 576-578.

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.

Palmeira VF, Kneipp LF, Rozental S *et al.* *Beneficial effects of HIV peptidase inhibitors on Fonsecaea pedrosoi: promising compounds to arrest key fungal biological processes and virulence*. PLoS One 2008; 3(10): e3382.

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.* Med Mycol 2009; 47(1):3-15.

Queiroz-Telles F, de C L Santos DW. *Challenges in the Therapy of Chromoblastomycosis*. Mycopathologia 2013. En prensa.

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.

Rangel LP, Moreira OC, Livramento GN *et al.* *Putative role of an ABC transporter in Fonsecaea pedrosoi multidrug resistance.* Int J Antimicrob Agents 2012; 40(5): 409-415.

Riddel CE, Surovik JG Chon SY *et al.* *Fungal Foes: Presentations of Chromoblastomycosis Post-Hurricane Ike.* Cutis 2011; 87: 269-272.

Rosen T, Overholt M. *Persistent viability of the Medlar body.* Int J Dermatol 1996; 35(2):96-98.

Saeb M, Arenas R. *Cromoblastomicosis: 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, de Hoog GS *et al.* *Cerebral phaeohyphomycosis caused by Fonsecaea monophora.* Med Mycol 2005; 43:465-472.

Topley & Wilson´s *Microbiology and microbial infections.* Vol 4, 9th ed. London. Arnold, 1998.

Torres E, Gil-Berinstain J, Lievanos Z, Arenas R. *Carcinoma epidermoide como complicação letal de lesões crônicas de cromoblastomicose.* Ann Brasil Dermatol 2010; 85(2):267-271.

Vitale RG, Perez-Blanco M, de Hoog GS. *In vitro activity of antifungal drugs against Cladophialophora species associated with human chromoblastomycosis.* Med Mycol 2009; 47(1): 35-40.

Xi L, Sun J, Lu C *et al.* *Molecular diversity of Fonsecaea (Chaetothyriales) causing chromoblastomycosis in southern China*. Med Mycol 2009; 47(1):27-33.

Yang Y, Hu Y, Zhang J *et al.* *A refractory case of chromoblastomycosis due to Fonsecaea monophora with improvement by photodynamic therapy*. Med Mycol 2012; 50(6):649-653.

Zhang J, Xi L, Lu C *et al.* *Successful treatment for chromoblastomycosis caused by Fonsecaea monophora*: *a report of three cases in Guangdong, China*. Mycoses 2009; 52(2): 176-181.

Zhang JM. *Synergistic effects of terbinafine and itraconazole on clinical isolates of Fonsecaea monophora.* Eur J Dermatol 2009; 19(5):451-455.

SECCIÓN IV

Micosis sistémicas

Contenido

Capítulo 16 Coccidioidomicosis
Capítulo 17 Histoplasmosis
Capítulo 18 Paracoccidioidomicosis
Capítulo 19 Blastomicosis

CAPÍTULO 16

Coccidioidomicosis

Existen investigaciones de antropología forense del siglo XX que demuestran que individuos de la cultura Sinagua de Arizona, que datan de los años 1400-1000 a.C. sufrieron 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 1-9). Observaron un parásito que consideraron un protozoario del género *Coccidia*. La cabeza de este paciente, un soldado de las pampas de nombre Domingo Escurra, después 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, cuyo nombre era Yoas Furtado-Silveira, quien primero se estableció en el valle de San Joaquín (en la localidad de Modesto) en 1886 y más tarde se mudó a San Francisco, tras presentar lesiones nodulares en el cuello como consecuencia de haber trabajado en una granja en dicho valle. Poco tiempo después de la muerte del primer paciente, ambos médicos estudiaron el caso de otro inmigrante de las Azores, de nombre José Texeira Pereira, 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 protozoario del género *Sporozoa*, cercano al género de los coccidios y lo denominaron *Coccidioides immitis*; obtuvieron el moho en el cultivo, pero creyeron se trataba de un hongo contaminante; sin embargo, el Dr. Welch, de la Johns Hopkins University, puso en duda que el microorganismo fuera un protozoario.

En 1900, Wilhelm Ophüls, y sus ayudantes, Herbert Moffitt y May Ash, consideraron que era importante estudiar el moho en apariencia 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, demostraron la formación de hifas a partir de esferas de *Coccidioides* en el cultivo 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. Dickson señaló la importancia epidemiológica de la parte sur de California y revisó 40 casos conocidos. En 1926, S. E. Mazza y S. E. Parodi estudiaron un segundo caso en Argentina y lo publicaron en 1929; nombraron al microorganismo *Pseudococcidioides mazzani*.



Figura 16-1. Cabeza de Domingo Escurra.



Figura 16-2. Charles E. Smith, quien realizó importantes estudios epidemiológicos y estandarizó la coccidioidina.

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 a causa de coccidioidomicosis grave. En 1938, se publicaron los resultados del estudio cooperativo de 15 casos por el Dr. Ernest C. Dickson, de la Stanford University y la Dra. Myrnie A. Gifford, del Kern County Health Department, quienes señalaron diferentes modalidades clínicas de la enfermedad y la denominaron coccidioidomicosis, además de haber registrado la aparición de eritema nudoso en tres de ellos; más tarde 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.

En 1929, Harold Chape, un estudiante de medicina que trabajaba en el laboratorio de Dickson abrió una caja de Petri que contenía un cultivo envejecido de *Coccidioides*, inhalando una nube de esporas que le produjeron una grave neumonía con eritema nudoso. Durante su convalecencia, su lugar fue ocupado por un estudiante de Salud Pública llamado Charles E. Smith (figura 16-2), quien entre 1940 y 1956 emprendió, con fondos aportados por la Fundación Rosemberg, un estudio sistemático de las características epidemiológicas de la coccidioidomicosis; acudía al valle de San Joaquín cuatro días por semana en un Ford provisto por la Universidad de Stanford, al cual llamaba "clamidospora voladora", 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 campos de aviación situados al sur de California; documentó mediante estudios clínicos e inmunológicos, la infección en 39 500 reclutas que provenían de diferentes partes del país, lo cual le condujo a establecer que la primoinfección 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 infecciones al recomendar el uso de asfalto, reforestación y piscinas para modificar el ambiente.

Después, los discípulos de Charles Smith, Hillel Levine y Demosthenes Pappagianis, continuaron sus estudios. Levi-

ne usó 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 empleo 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 (figura 1-16) 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 1-13) 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 individuo 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 EUA y la zona fronteriza norte de México se consideran las regiones de más alta endemia en el mundo; por ello, A. González Ochoa (figura 1-16) llamó a la coccidioidomicosis "la micosis mexicana", pues la parte endémica de EUA 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 (HIV) y en trasplantados; las nuevas terapéuticas biológicas pueden predisponer a infección por este hongo. En el presente siglo se le reconoce como un agente potencial de bioterrorismo porque es muy infeccioso y esporula con facilidad en el laboratorio. En 2002 mediante estudios de polimorfismos genéticos, en el género *Coccidioides*, se incluyeron dos especies, una californiana *C. immitis,* y la no californiana *C. posadasii.*

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 zona. 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. En EUA se calculan 150 000 casos nuevos por año, 95% de los cuales ocurren en Arizona y California; 60% asintomáticos y 1% de formas diseminadas. Se presenta en cualquier sexo o edad; así como en embarazadas y niños. Las formas más graves predominan en diferentes grupos étnicos, en estudios en población caucásica del sureste estadounidense, se documentaron las proporciones de desarrollo de enfermedad diseminada, siendo tres veces más frecuentes en sujetos de origen mexicano, 14 veces en afroamericanos y 175 veces en filipinos. Entre los latinos la predisposición a enfermedad sintomática o diseminación muestra vínculo con los tipos sanguíneos A y B, respectivamente.

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 xerófito como cactáceas, arbustos y matorrales; la temperatura promedio es de 28 °C en verano y de 7 °C en invierno y puede variar en un mismo día de 0 a 45 °C, esta particularidad limita a *Coccidioides* spp., de ahí que se considere hongo mesófilo. Además se ha aislado de madrigueras de los roedores nativos (ratones), zarigüeyas (*Perognathus*) y ardillas de tierra (*Citellus*), que son vectores indirectos de la enfermedad; 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. Toda persona que visita áreas endémicas o las habita está expuesta. 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 en Arizona, California, Nevada, Nuevo México, Utah y Texas. En Arizona, la incidencia se ha triplicado de 1999 a 2007, estimándose hasta 2011, en 53 casos por cada 100 000 habitantes afroamericanos y 37 casos por cada 100 000 habitantes caucásicos. En California en el periodo de 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 se presenta en épocas con mayor precipitación pluvial; sin embargo, las epidemias se relacionan con cambios ambientales, como las tolvaneras, las tormentas, los temblores y las sequías. existen 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 16-3). 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 (figura 16-4), 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, se presentan 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; existe 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 años de edad. En el estado de Sinaloa se han descrito 16 casos de la forma cutánea primaria, la mayor parte con úlceras, predominando en campesinos y amas de casa.



Figura 16-3. Zonas endémicas de coccidioidomicosis en América.



Figura 16-4. Zonas desérticas de la frontera norte de México.

Etiopatogenia

De modo original se describió un solo agente causal, *Coccidioides immitis* (Rixford, Gilchrist, 1896) (*Coccidioides* significa "que se parece a coccidias" [familia de protozoos esporozoarios parásitos]; *immitis* = "grave"), se considera dimorfo imperfecto o bifásico. Por estudios moleculares se ha demostrado diversidad genética y geográfica, y ahora es considerada una especie californiana (CA o II), mientras que *Coccidioides posadasii* se clasifica como especie no californiana (No-CA o I), *C. posadasii* (Fisher, Koening, Ehite, 2002), aunque algunos investigadores lo consideran una variante: *C. immitis* variedad *posadasii*. Sin embargo, presentan diferencias genotípicas, con diferente secuenciación nucleotídica y distribución alélica.

Coccidioides tiene características de Zygomycete (dado que la fase parasitaria se puede considerar un esporangio con esporangiosporas), sin embargo 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 se presentan variaciones fenotípicas en el ácido desoxirribonucleico (DNA) de acuerdo a análisis de restricción enzimática.

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 relacionado con sus huéspedes animales muertos en el suelo, lo cual mantiene la interrelación entre los ciclos de las fases "saprofita" y parasitaria.

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 (figura 16-4). 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 humano.

En su modalidad parasitaria, constituye una esférula con endosporas, y en la forma saprofítica, un moho de micelio tabicado (figura 16-5) que produce artroconidios tálicos que alternan con células degeneradas y vacías o disyuntoras (figuras 3-23E, 3-29 y 3-41). Esta conidiogénesis es tálica-ártrica de tipo enteroártrica y libera artroconidios por rexólisis. No se ha encontrado su estado teleomorfo.

Es el más virulento de los hongos que ocasionan micosis en 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 (figura 16-5); las hifas se fragmentan en cadenas de artroconidios que pueden dispersarse en el aire y son en potencia infecciosos 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 lisarlos, 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.

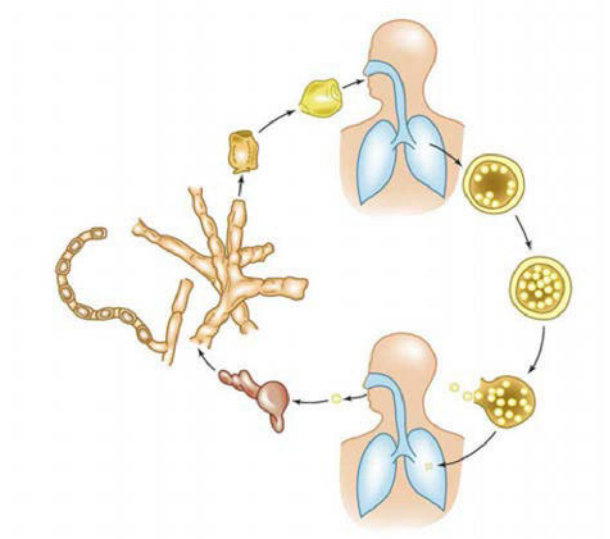


Figura 16-5. Ciclo de *Coccidioides* sp.

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, glucosidasa (glucanasa) y quitinasa, que son antígenos vinculados con la inducción de anticuerpos. No se transmite de una persona a 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 con una primoinfección, no se presentan síntomas y hay recuperación espontánea con inmunidad específica a la reinfección. En el 40% restante, ocurren síntomas respiratorios, de 1 a 3 semanas a partir de la inhalación de las artrosporas, 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. De forma experimental, el interferón-γ se ha relacionado con resistencia, y la interleucina 4, con susceptibilidad.

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, caballos, llamas y primates tienen enfermedad grave. Los perros presentan padecimiento osteoarticular moderado. No existe explicación satisfactoria para la presencia de la enfermedad en animales marinos, como leones marinos y delfines.

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 metaloproteinasa conocida como MEP1, la cual 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 ésta 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 la cual 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 endos-

poras 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.

En experimentos *in vivo* se ha comprobado la síntesis de melanina por este microorganismo.

Las formas 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-α (TFN-α, del inglés *tumor necrosis factor-α*) [infliximab y etanercept], y el embarazo (sobre todo en el tercer trimestre). 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 SIDA, se comporta como micosis oportunista; el riesgo de enfermedad activa es muy alto en sujetos con infección por HIV 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 se presenta 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 de 1 a 3 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. 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, puede haber afección miliar (19%) y en un caso se ha documentado neumotórax espontáneo, secundario a rotura de una cavitación. Se presenta fiebre de hasta 40 °C, dolor retrosternal, tos seca o con esputo blanquecino o purulento con estrías sanguinolentas, malestar general con anorexia y reducción de peso. Entre 14 y 33% de estos pacientes además presentan alguna manifestación cutánea, como son: eritema nudoso o multiforme, exantema morbiliforme o conjuntivitis flictenular; se han descrito dermatosis neutrofílicas (síndrome de Sweet) y dermatitis granulomatosa intersticial que semeja granuloma anular o necrobiosis lipoídica. A veces se presentan dolor articular e inflamación o flogosis (motivo por el que también se conoce a la enfermedad como "reumatismo del desierto") (figura 16-6).

CUADRO 16-1. Clasificación de la coccidioidomicosis.

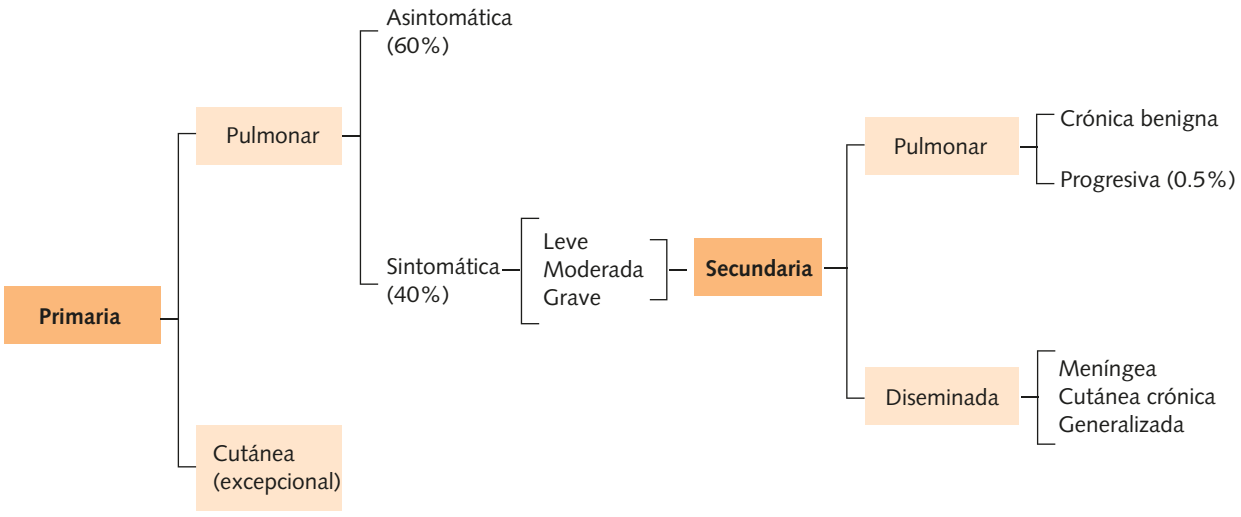




Figura 16-6. Coccidioidomicosis; fístulas en pierna.

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 cara, brazos y piernas; se presenta 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% de los casos afectan meninges y puede haber meningitis, meningoencefalitis o meningomielitis con extensa destrucción del parénquima cerebral. Llegan a observarse 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, tratamientos inmunosupresores, trasplante de órganos sólidos, neoplasias hematológicas y en sujetos infectados con HIV.

En piel, las lesiones relacionadas con el microorganismo causal son granulomatosas, ulceradas, verrugosas o vegetantes; cuando hay diseminación hematógena aguda tal vez aparezcan pústulas, papulopústulas, nódulos, gomas, abscesos y placas (figuras 16-7 y 16-8). Las localizaciones más frecuentes son en cabeza, cuello y tórax; es posible que



Figura 16-7. Coccidioidomicosis. **A)** lesión nodular aislada; **B)** lesiones diseminadas.

haya fístulas consecutivas a lesiones en huesos y articulaciones por las que drena un exudado purulento que contiene el hongo en su fase parasitaria (figura 16-6), y siempre se presentan cicatrices. En casos diseminados se ha descrito la localización del hongo en sitios de traumatismo, fenómeno

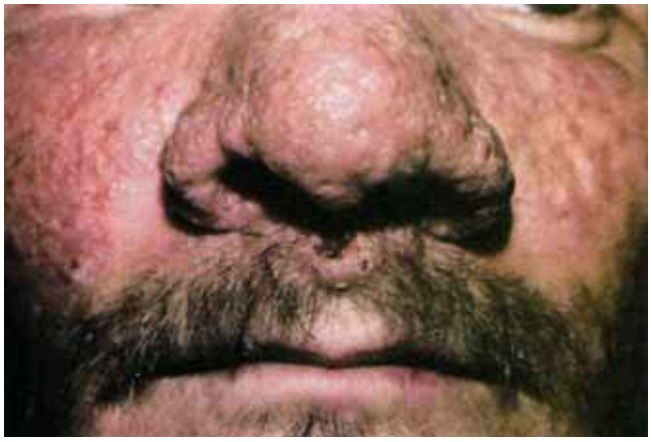


Figura 16-8. Coccidioidomicosis, nódulos centrofaciales y destrucción del tabique nasal.



Figura 16-9. Coccidioidomicosis diseminada. **A)** Lesiones verrugosas faciales; **B)** lesiones nodulares.

conocido como *locus minoris resistentiae*. La diseminación se puede generalizar a ganglios linfáticos (con mayor frecuencia se observa afección de las cadenas ganglionares cervicales, axilares y supraclaviculares), bazo, hígado, piel y otros órganos (figura 16-9). También es posible que exista afección de la tráquea y los bronquios, pero la alteración del aparato digestivo y el endocardio es rara. Se considera a esta enfermedad como una gran imitadora por sus manifestaciones clínicas tan polimorfas.

En especial, los pacientes con SIDA presentan formas graves, y se ha comunicado un caso con adenopatías y síndrome de reconstitución inmunológica. La fungemia es excepcional; se puede presentar tanto en sujetos con infección por HIV sin tratamiento, como en los que reciben tratamiento con corticosteroides, ciclosporina y antagonistas del TNF-α (infliximab y etanercept), en receptores de trasplante de órgano sólido, y en embarazadas; hay diseminación extrapulmonar en 86%, en especial a 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 16-10). 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 2 a 3 días; entonces se observa la producción de hifas a partir de la esférula. Las esférulas pueden teñirse con PAS, tinción de Gomori-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

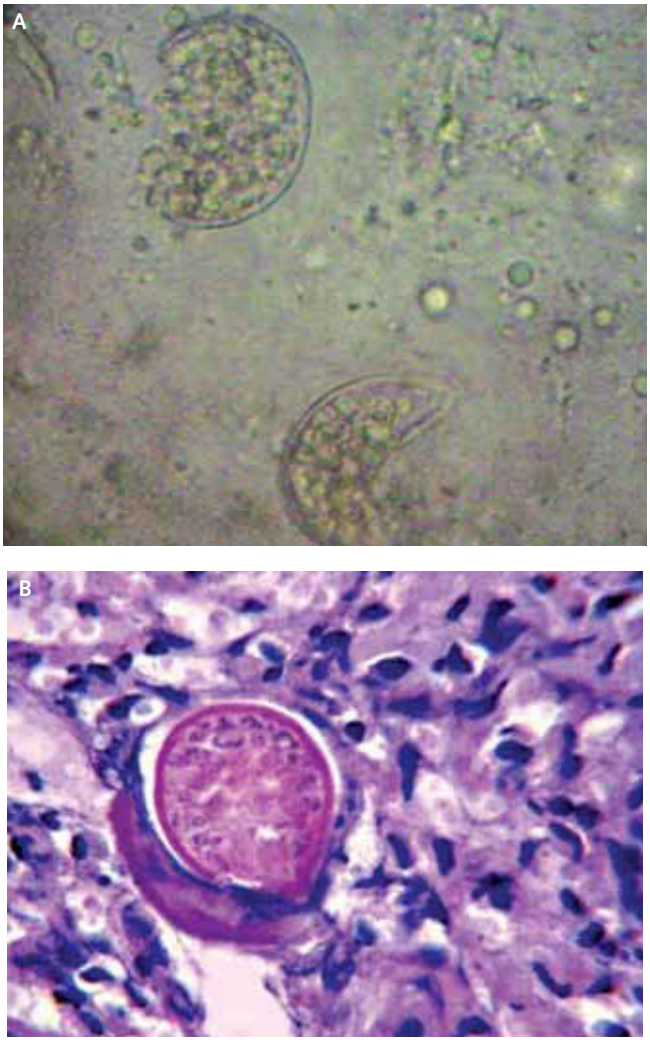


Figura 16-10. Esférula de *Coccidioides* sp. **A)** Examen directo (KOH 40×); **B)** biopsia (PAS 40×).

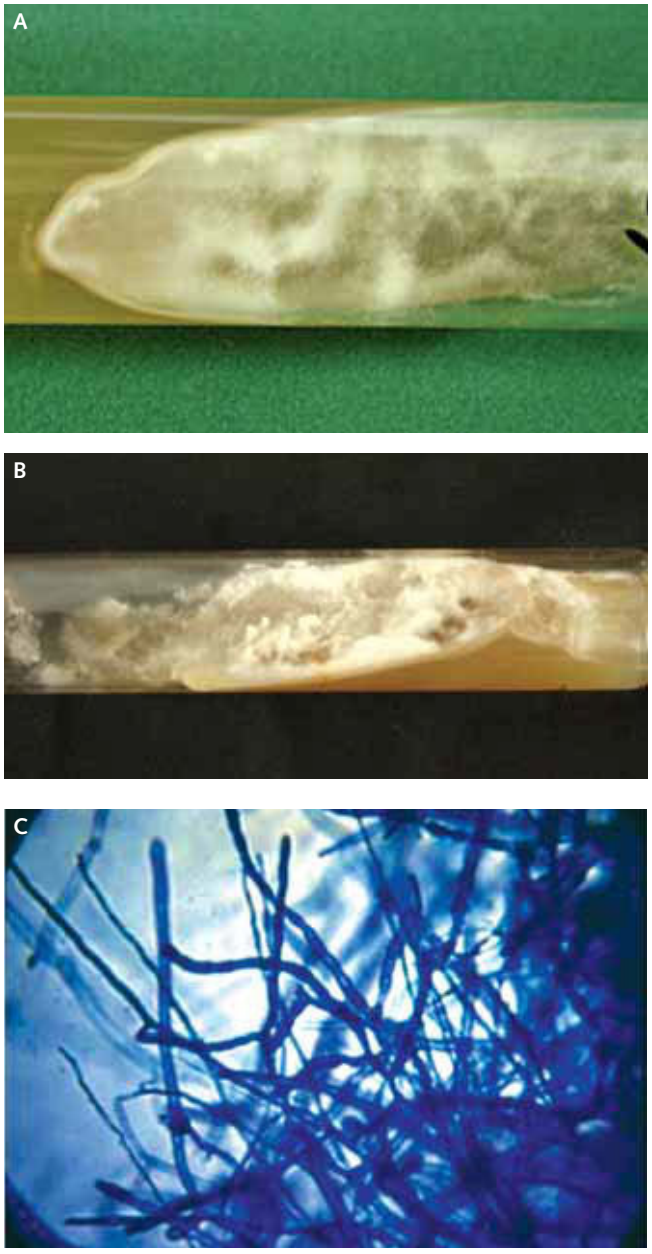


Figura 16-11. *Coccidioides* sp. **A)** Cultivo temprano; **B)** cultivo tardío; **C)** filamentos en el examen microscópico del cultivo.

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 16-11). 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 se presentan artroclamidosporas, que son las artrosporas de pared gruesa y con órganos disyuntores (figuras 16-11 y 16-12). 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. En pacientes mexicanos se han registrado formas hifales en 60% de 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 desproteinizado) tienen mayor grado de especificidad, por lo que su uso debe restringirse a pruebas de alta sensibilidad como el enzimoinmunoanálisis 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 existe 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 hallarse esférulas e incluso filamentos. En lesiones pulmonares localizadas se señalan granulomas que mues-



Figura 16-12. *Coccidioides* sp. Artrosporas enteroártricas, producidas por rexólisis (azul de lactofenol 40×).

tran linfocitos T auxiliares en la parte central, y supresores en la periferia. Las lesiones en otros órganos también son granulomatosas, no caseificantes, y en piel se acompañan además de hiperplasia seudoepiteliomatosa 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 seudoepiteliomatosa con infiltrado intenso de neutrófilos, formación de abscesos, presencia de histiocitos epitelioides y eosinófilos escasos, pero con abundantes esférulas. Los vasos sanguíneos muestran aumento del tamaño de las células endoteliales e infiltrados perivasculares intensos (13.7%).
2. Hiperplasia seudoepiteliomatosa con ulceración e infiltración inicial con linfocitos y células plasmáticas en dermis superficial y media; más tarde 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 16-13A), miden de 30 a 60 micrómetros, y tienen pared gruesa y citoplasma eosinófilo; posiblemente 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, y con PAS, de color rojo (figura 16-10B y 16-13B). La observación de formas variadas hace indispensable el cultivo o técnicas genéticas.

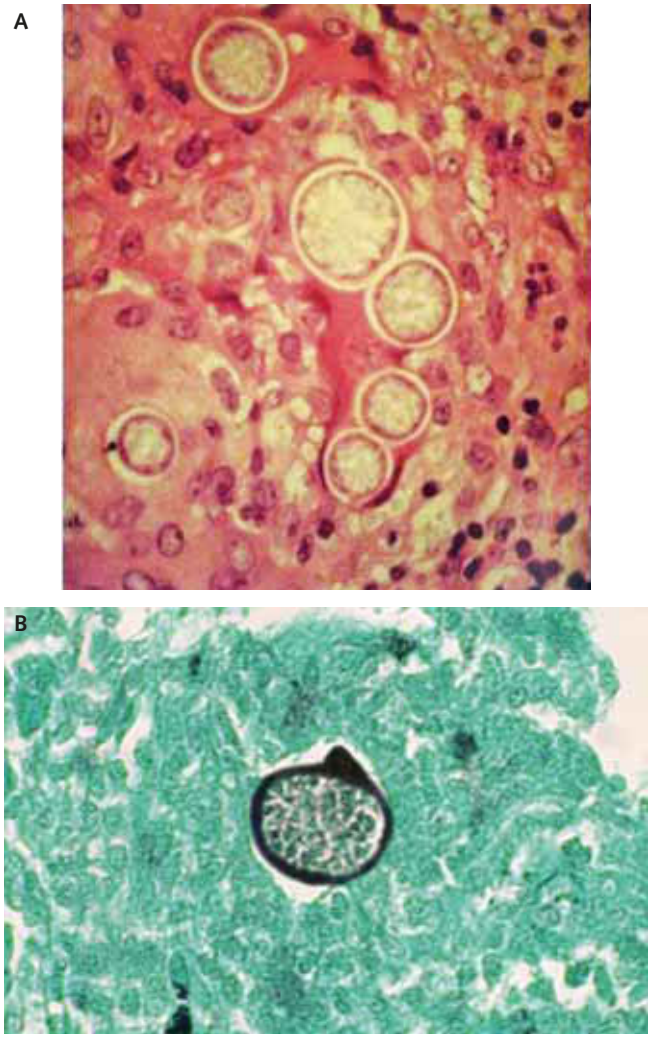


Figura 16-13. Biopsia de coccidioidomicosis. **A)** Hematoxilina y eosina 20×; **B)** esférulas (Gomori-Grocott 40×).

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 esférulas cultivadas y rotas por ultrasonido. En áreas endémicas, se observan poblaciones con reacciones positivas que varían de 10 a 90% (históricamente, entre 1961 y 1965; 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 con facilidad 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 6 a 8 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 falsas negativas ocurren sobre todo en sujetos con alteraciones inmunitarias, con una frecuencia de 86 a 96 por ciento.

Otros métodos para el diagnóstico son las técnicas de anticuerpos fluorescentes (que permiten detectar esférulas *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. Se ha identificado una proteína (del tipo *colectina*) conocida como lectina de unión 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 se observa 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.

Se estudian las mediciones de (1-3) β-D glucano como marcador de progresión en casos de infección diseminada.

Estudios de imagen

No se conoce un patrón radiológico 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 (con más frecuencia en lóbulos superiores), consolidación, linfadenopatía hiliar, 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 16-14); es muy útil la broncoscopia fibróptica. En enfermedad pulmonar aguda sintomática, la radiografía demuestra anormalidades parenquimatosas en 75% de los casos. Cuando se presentan 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. Estudios tomográficos y de resonancia magnética de columna vertebral,

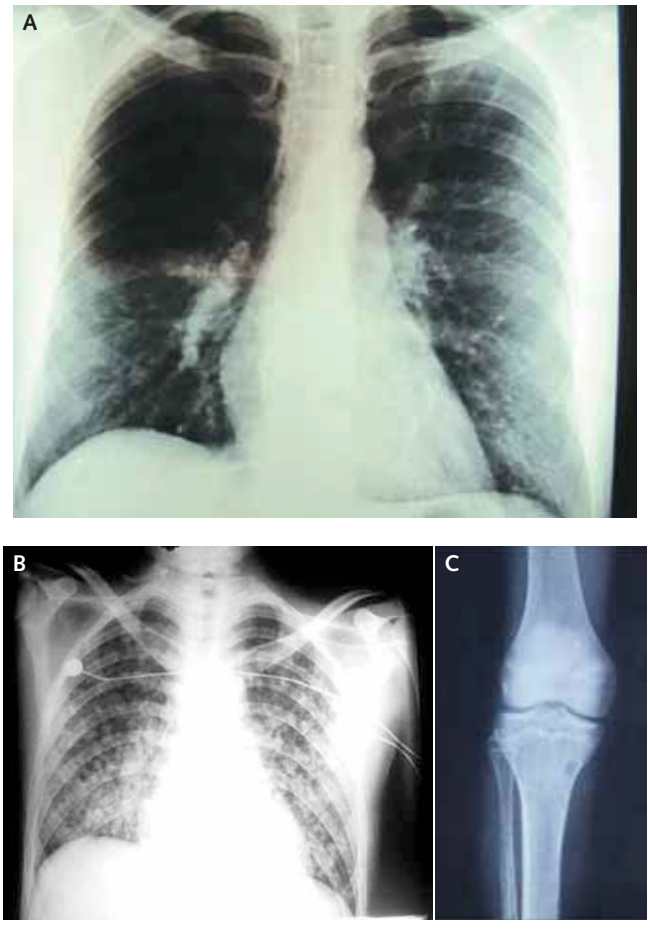


Figura 16-14. Coccidioidomicosis. Radiografía: **A)** lesiones pulmonares; **B)** patrón nodular difuso. **C)** lesiones osteolíticas en sacabocado en tibia (caso de la figura 16-6).

revelan masas o "flemones" en espacios epidurales y en ocasiones, compresión medular. Además existe periostitis, tenosinovitis y procesos líticos o cavidades (figura 16-14C). También son útiles centelleografía, tomografía axial computarizada y resonancia magnética.

Diagnóstico diferencial

Si hay síntomas respiratorios: con resfriado común, bronquitis, neumonías bacterianas, tuberculosis, paracoccidioidomicosis (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, blastomicosis (figura 19-2), tularemia, sífilis, osteomielitis y epiteliomas.

Las esférulas 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 fármacos sintomáticos, como los analgésicos, antipiréticos y antitusígenos (o expectorantes en caso de tos productiva). Si se presentan síntomas pulmonares localizados y graves se recomienda entonces lobectomía o resección segmentaria, sobre todo ante hemoptisis por cavernas.

En presentaciones graves, el tratamiento más adecuado es la anfotericina B (cap. 36). 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 horas, 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 usar 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, vómito 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 clorofeniramina, 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 de modo gradual 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 después se intenta reiniciar con la dosis inmediata anterior.

Si hay meningitis, se puede administrar por vía intratecal, 1 mg cada 2 a 3 días; antes de inyectar el fármaco se diluye en la jeringa con 5 ml de LCR.

Se ha visto que en casos de enfermedad diseminada y con afección del sistema nervioso central que no responden a anfotericina, el posaconazol, a dosis de 800 mg/día, es una buena alternativa.

En embarazadas con enfermedad diseminada, el mejor tratamiento es la anfotericina B la cual 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. 36).

Otra opción es el miconazol, 80 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 existen 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 emplean 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 nikomicina 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 humanos en dosis de 50 a 70 mg/día como monoterapia, o combinada con derivados azólicos. También se han probado en 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 se observa recuperación espontánea. Sólo 1 a 2 por 1 000 enfermos de coccidioidomicosis presentan 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 migratorias al sudoeste del país. 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-nitropropano; incluso se ha llegado a asfaltar aplicando aceites minerales en el suelo. Se calculan enormes pérdidas financieras, especialmente en sujetos con SIDA. En pacientes inmunodeficientes, como los individuos con infección por HIV 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 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 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 de modo reciente otra que manipula genéticamente los genes que codifican para quitinasa.

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):241-251.

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 coccidioidomicosis en México.* Rev Iberoam Micol 2007; 24:100-105.

Baua AJ, Negroni R, Arechavala A *et al.* *Estudio de ocho casos de coccidioidomicosis en un hospital en Buenos Aires.* Rev Iberoam Micol 1999; 16:11-13.

Bonifaz A. *Micología médica básica*. 3a ed. México. McGraw-Hill 2009:223-239.

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. *Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país.* Rev Fac Med UNAM 2004; 47(4):145-148.

Castañón-Olivares LR, Elizalde DG, González-Martinez 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.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Increase in Coccidioidomycosis-California, 2000-2007.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58(5):105-109.

Coster ME, Ramos-Vara JA, Vemulapalli R *et al.* *Coccidioides posadasii keratouveitis in a llama (Lama glama).* Vet Ophthalmol 2010; 13(1):53-57.

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):507-511.

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):226-235.

Graybill JR. *Treatment of coccidioidomycosis.* Curr Top Med Mycol 1993;5:151-179.

Keckich DW, Blair JE, Vikram HR. *Coccidioides Fungemia in Six Patients, with a Review of the Literature.* Mycopathol 2010; 170(2):107-115.

Langner S, Staber PB, Neumeister P. *Posaconazole in the management of refractory invasive fungal infections.* Ther Clin Risk Manag 2008; 4(4):747-758.

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. *Coccidioidomicosis.* 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):283-285.

Muñoz B, Castañón LR, Calderón I *et al.* *Parasitic mycelial forms of Coccidioides* species *in Mexican patients.* J Clin Microbiol 2004; 42:1247-1249.

Negroni-Briz R. *Coccidioidomicosis.* 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 sobre los conocimientos de los aspectos clínico-epidemiológicos de la coccidioidomicosis 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):2517-2521.

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.* In: Merz GM, Hay RJ (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Arnold 2005:502-518.

Poncio-Mendes R, Negroni R, Bonifaz A, Pappagianis D. *New aspects of some endemic mycoses.* Med Mycol 2000; 38(Suppl 1):237-241.

Ruddy BE, Mayer AM, Ko MG, Labonte HR, Borovansky JA, Boroff ES, Blair JE. *Coccidioidomycosis in African Americans.* Mayo Clin Proc 2011; 86(1):63-69.

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.

Simental- Lara F, Bonifaz A. *Coccidioidomicosis en la Región Lagunera de Coahuila, México.* Dermatología Rev Mex 2011; 55(3):140-151.

Stern NG, Galgiani JN. *Coccidioidomycosis among Scholarship Athletes and Other College Students, Arizona, USA.* Emerg Infect Dis 2010; 16(2):321-323.

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):919-923.

Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, Catanzaro A *et al.* *Posaconazole Therapy for Chronic Refractory Coccidioidomycosis.* Chest 2007; 132 (3): 952-958.

Szeiko LA, Taljanovic M, Dzioba R *et al.* *Vertebral coccidioidomycosis: Presentation and multidisciplinary management.* Am J Med 2012; 125:304-314.

Thompson GR III, Bays D, Cohen SH, Pappagianis D. *Serum (1→3)-β-d-Glucan Measurement in Coccidioidomycosis.* J Clin Microbiol. 2012; 50(9): 3060-3062.

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.

Vázquez-Lamadrid J, Íñiguez-Rodríguez MR, Criales-Vera SA. *Spontaneous pneumothorax due to pulmonary coccidioidomycosis.* Gac Méd Méx 2011; 147(2):169-171.

Wheat LJ. *Approach to the diagnosis of the endemic mycoses.* Clin Chest Med 2009; 30(2):379-389.

White FN, Zedek DC, Collins DL, Boswell JS. *Granuloma annulare arising in association with pulmonary coccidioidomycosis.* Dermatol Online J 2012; 18(3):7.

Xue J, Chen X, Selby D *et al.* *A genetically engineered live attenuated vaccine of Coccidioides posadasii protects BALB/c mice against coccidioidomycosis.* Infect Immun 2009; 77(8): 3196-3208.

CAPÍTULO 17

Histoplasmosis

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 necropsia 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* (figura 1-11). 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 llevaron a cabo 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 D. J. Zarafonetis comunicaron siete casos y recopilaron 71 estudiados de 1905 a 1945. En 1948, en Bethesda, se presentó el primer seminario de histoplasmosis, donde se confirmó la presencia de la enfermedad en animales silvestres, y la utilidad diagnóstica de la intradermorreacción y la fijación del complemento.

Durante 1940, Pablo Negroni estudió el primer caso en Argentina, y en 1948, Chester Wilson Emmons aisló el microorganismo de madrigueras de rata (figura 1-18). En 1947 se detectó una epidemia en Oklahoma. En 1943, Tomás G. Perrín 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; efectuaron 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 clínicopatológicas de la infección inicial. En 1972, Kwon-Chung descubrió la forma teleomorfa como *Emmonsiella capsulata*; más tarde, 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 P. 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 *farciminosum*

En 1873, S. Rivolta notó la presencia de organismos levaduriformes; en 1883, el mismo autor e I. Micelloni llamaron al agente *Cryptococcus farciminosum* 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.

Definición

La histoplasmosis americana o *capsulati* es una micosis sistémica que afecta el sistema reticuloendotelial (fagocítico-mononuclear). 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 hallan 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. Se han estimado 40 millones de enfermos y se calculan 200 000 nuevos casos 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 (figura 17-1).



Figura 17-1. Distribución geográfica de la histoplasmosis.

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 observado 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 siete 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 existe 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 de inmunosupresores, biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF-α, del inglés *tumor necrosis factor-α*), así como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se ha informado relación con HLA-B7 y HLA-B22, pero no está probado claramente 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 se presentó 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 de igual modo 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 *farciminosum* 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 *farciminosum* ([Rivolta, 1873] Weeks, Padhye, Ajello, 1985) y ocasionan histoplasmosis americana, africana y farciminosa. El estado perfecto o teleomorfo es *Emmonsiella 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* e *H. duboisii*) tienen cepas idénticas, sólo difiere esta última por su ausencia de actividad de ureasa; tienen los mismos patrones de restricción del ácido desoxiribonucleico 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* (Δ9 desaturasa de ácido graso) y *TUB1* (tubulina-α).

H. capsulatum es un hongo dimorfo con fase saprofítica 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 observado *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 micófagos que se alimentan de los hongos existentes en el guano y que tal vez desempeñan una función 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 biogeo-

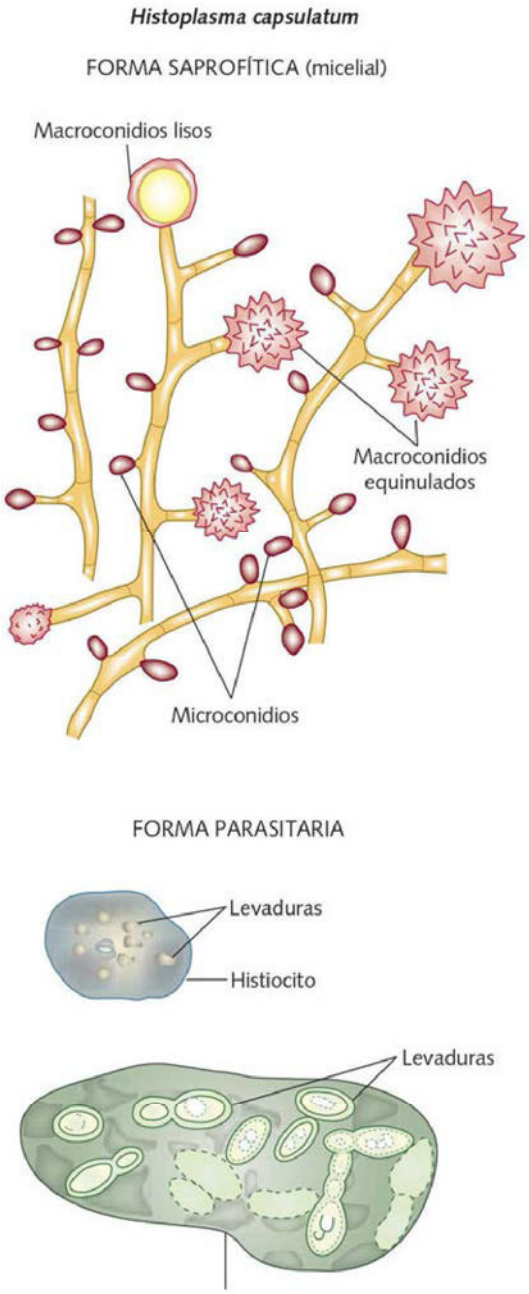


Figura 17-2. Histoplasmosis, fases parasitaria y saprofítica. (Modificada de Segretain G, 1979.)

grafía 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).

Existe enfermedad natural en perros, gatos y otros animales, como los 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 dichas 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 estación de mayor reproductividad del hongo es el verano, cuando la humedad es más alta; empero, es en las épocas secas cuando se adquiere la mayor parte de las infecciones.

La enfermedad endémica ocurre por la exposición a pequeños números de conidios y por lo general es asintomática; la modalidad epidémica depende de la 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 relacionados a las diferentes fases del dimorfismo de *H. capsulatum*, entre ellos el que codifica para la actina; los que codifican para la α- y β-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 sus funciones no se han esclarecido por completo.

El reconocimiento de las células fúngicas por los fagocitos se lleva a cabo mediante carbohidratos de la pared celular del hongo, tales como homopolímeros y heteropolímeros de glucosa. Los 1-3 α glucanos le confieren virulencia, mientras que los 1-3 β glucanos participan mediando la respuesta inmune a través de un efecto de tipo lecitina, que interactúa con la membrana de las células inmunes.

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 α glucanos en la pared, los cuales se relacionan con mayor virulencia, porque esta molécula tiene un efecto depresor sobre la producción de TNF-α y además puede abatir la respuesta inmunitaria del huésped por medio del bloqueo de un receptor de β-glucano conocido como *Dectina-1*. Estos microorganismos fagocitados pueden observarse en el bazo, la médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y suprarrenales (figura 17-2); existe 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 (oportunista); por lo general predispone un defecto anatómico o una deficiencia de la inmunidad celular, como en presencia de linfomas, trasplante renal, SIDA; y se considera que la terapia con biológicos inmunosupresores, como el infliximab predispone para adquirir la enfermedad, 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; quizá la fase saprofítica sea similar. Se ha encontrado en mandriles y ha sido 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 (histoplasmoma, fibrosis mediastínica y síndrome ocular) (cuadro 17-1).

Cuadro clínico

El periodo de incubación dura 5 a 18 días. La forma subclínica ocurre en 95% de los infectados y no genera síntomas específicos. La modalidad sintomática suele presentarse sobre todo en menores de 10 años de edad y en mayores de 60; genera manifestaciones como 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

CUADRO 17-1. Clasificación de la histoplasmosis.

- **Benigna**
  - Endémica
    - Subclínica (positiva para histoplasmina)
    - Pulmonar sintomática
    - Cutánea primaria (accidental)
  - Epidémica
    - Pulmonar aguda
      - Primaria
      - Reinfección
    - Diseminada
- **Oportunista**
  - Diseminada
    - Fulminante infantil
    - Crónica de adultos
    - Fulminante en inmunodeficientes
  - Pulmonar crónica
    - En SIDA
    - Relacionada con neumopatía
    - Cavitaria
- **Fibrosis aberrante e hipersensibilidad**
  - Histoplasmoma
  - Fibrosis mediastínica



Figura 17-3. Histoplasmosis pulmonar. Sintomática, lesiones diseminadas.

acompaña de fiebre, disnea, malestar general, mialgias, artralgias, sudación, 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 se presenta afección de los ganglios linfáticos mediastínicos, sin alteraciones del parénquima pulmonar; la calcificación de los ganglios puede suscitar compresión de las vías respiratorias, esófago, vena cava superior y arterias pulmonares. 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 (figura 17-3).

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 moluscoides, verrugosas o purpúricas; úlceras; abscesos; celulitis, y paniculitis; en 75% existen 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; a veces hay meningitis, endocarditis, úlceras intestinales o genitales y enfermedad de Addison por afección de las glándulas suprarrenales. Puede haber manifestaciones poco frecuentes como rotura colónica, formación de empiemas y se ha documentado una lesión semejante a carcinoma basocelular.



Figura 17-4. Histoplasmosis con úlceras orales.

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, que puede iniciar como una faringitis crónica. 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 se presentan manifestaciones específicas; se observan pápulas umbilicadas, nódulos, úlceras, abscesos fríos y placas eritematoescamosas o verrugosas, especialmente en cara y pecho (figuras 17-5 y 17-6).

La afección del sistema nervioso central 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, aracnoiditis e hidrocefalia.



Figura 17-5. Histoplasmosis en un paciente con SIDA. **A)** Lesiones papulares; **B)** acercamiento.



Figura 17-6. Histoplasmosis en un paciente con SIDA. **A)** Lesiones faciales; **B)** Acercamiento de lesiones moluscoides.

Otras veces, las alteraciones clínicas dependen del órgano afectado y pueden simular otros padecimientos. No se ha demostrado de modo pleno el origen por *Histoplasma* del llamado síndrome de histoplasmosis ocular presuntiva (SHOP) que es una coriorretinitis que afecta a las 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 por *Histoplasma duboisii* puede generar lesiones relativamente benignas y localizadas en la piel, el tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos y huesos, o ser grave y afectar pulmones, médula ósea, hígado y bazo.

Estudio micológico

El examen directo con hidróxido de potasio casi siempre resulta negativo. Se realiza un frotis con sedimento de espu-

to 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 por lo regular 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).

El cultivo con aislamiento de *H. capsulatum* es el criterio diagnóstico absoluto (figura 17-7). Previo 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 conserva durante 6 a 12 semanas.

En general, las colonias aparecen junto a otros contaminantes, por lo que deben resembrarse. Al principio las colonias son lisas, cerebriformes, blanquecinas o de color rosado; después son vellosas y de color blanco o café 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 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, histoplasmosis vinculada con SIDA; y 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%.

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 existen microconidios esféricos o piriformes de 2 a 4 micrómetros de diámetro, sésiles o unidos por pequeños pedículos. Lo más característico 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 17-7A y B).

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 elevar la presión del CO_2; al principio aparece micelio o seudomicelio y la colonia es lisa, blanca y

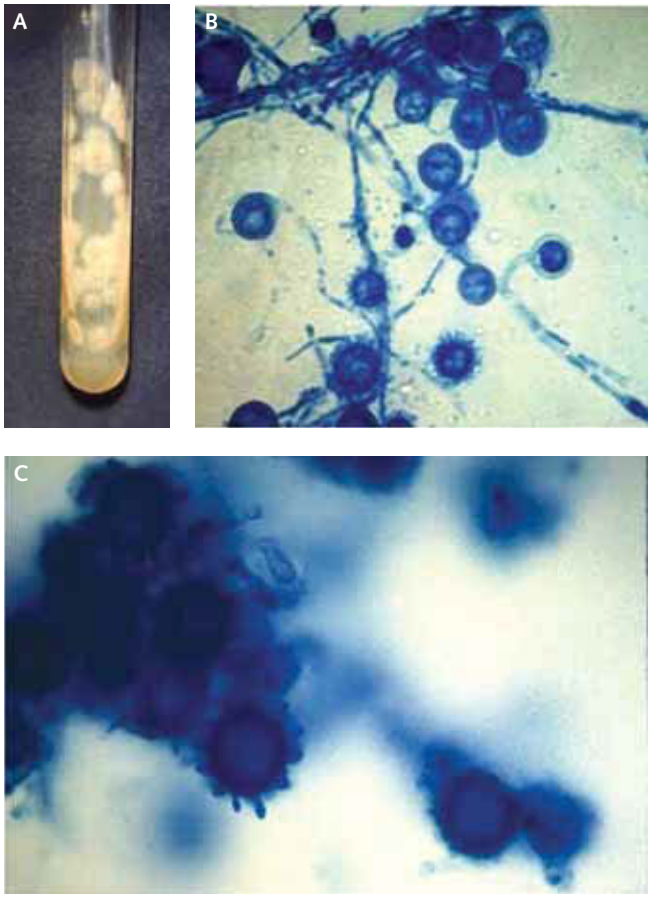


Figura 17-7. *H. capsulatum*. **A)** Cultivo; **B)** macroconidios redondos y equinulados; **C)** macroconidios equinulados.

pequeña; después 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 necropsia 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

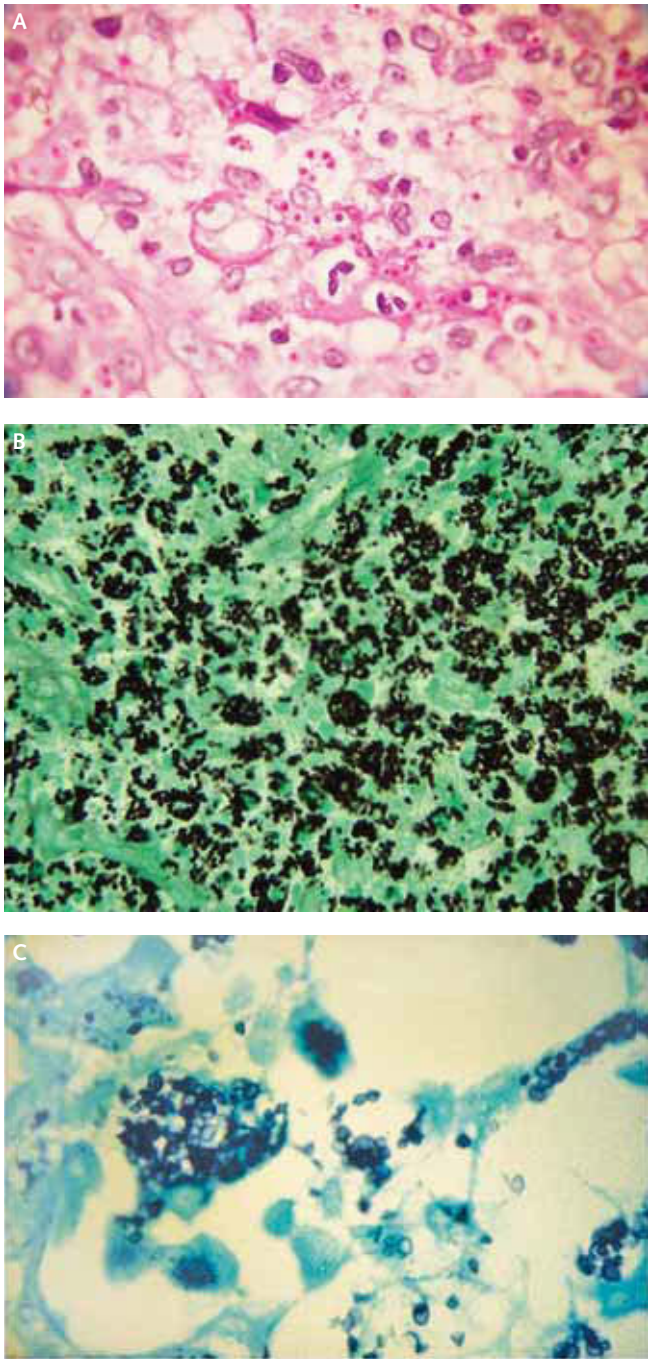


Figura 17-8. *Histoplasma capsulatum*. **A)** Levaduras pequeñas (PAS 100×); **B)** histiocitos con abundantes levaduras (Gomori-Grocott 100×); **C)** detalle de las levaduras.

aguda se observan numerosas levaduras que miden tres 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 observa rodeada por un halo claro que da la impresión de una cápsula. Se tiñen con rojo Congo, parcialmente con PAS, y en 50% con Ziehl-Neelsen (figura 17-9).

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.

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 4 a 8 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 existe 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, que pueden mostrar reacción cruzada con *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis* y *Penicillium marnefeii*,

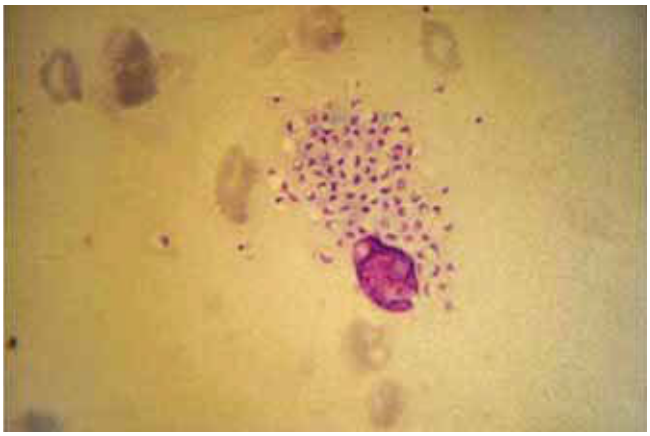


Figura 17-9. *Histoplasma capsulatum*. Levaduras pequeñas (observación con Giemsa 100×).

y para valoración de antígenos polisacáridos, el inmunoensayo enzimático (*enzime immunoassay*) que se puede llevar a cabo en líquidos corporales, como sangre, orina, líquido de lavado broncoalveolar y LCR.

Debido a que los antígenos de *H. capsulatum* presentan reacción cruzada con los galactomananos séricos de *Aspergillus*, se ha propuesto su determinación como método de monitoreo cuando no se dispone de otras herramientas.

La fijación del complemento es positiva a las 2 a 4 semanas de la infección. Deben tomarse en cuenta títulos de 1:8 a 1:16; éstos aumentan si se presenta 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 3 o 4 semanas de la infección y se hace negativa con la curación o en dos años; 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 enfermedad activa, existe una banda H muy cercana al suero, sólo demostrada en 25%; la banda C también puede depender de *B. dermatitidis* (figura 17-10).

En *H. duboisii* se pueden determinar fijación de complemento e inmunodifusión radial.

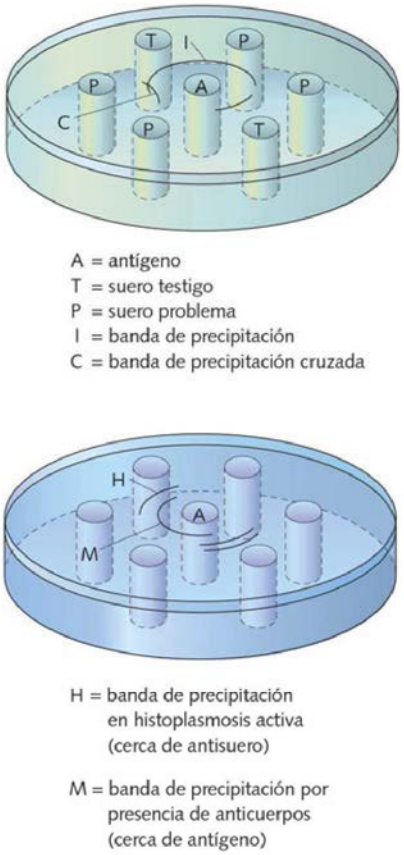


Figura 17-10. Representación esquemática de la inmunodifusión en histoplasmosis (modificada de Velasco O, 1979).

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 enzimoinmunoanálisis 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 emplear 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. Aun constituyen un problema los resultados falsos positivos en pacientes expuestos con anterioridad al hongo, y los falsos negativos 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.

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.

Biología molecular

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 el virus de inmunodeficiencia humana, y se ha demostrado su utilidad al identificar una proteína de 100 kDa (Hc100) en muestras sanguíneas de pacientes con SHOP. Sólo se requieren 2.5-3 ml, que se tratan con liticasa extraída de *Trichoderma harzianum* y proteinasa K.

Estudios de imagen

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 más tarde microcalcificaciones. En los casos graves se observan infiltrados en los lóbulos superiores, cavitación, y fibrosis difusa y extensa. En las formas crónicas, hay nódu-

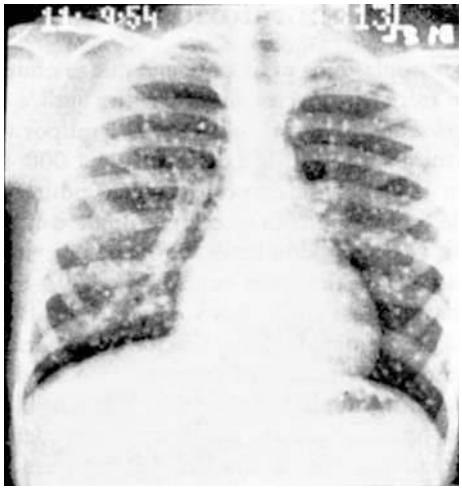


Figura 17-11. Histoplasmosis pulmonar. Moteado fino.

los asintomáticos, quizá con cavitación, y en formas diseminadas, moteado miliar (figura 17-11). Mediante tomografía computarizada, se ha descrito un signo conocido como del "halo invertido", el cual consiste en una zona de opacidad en **vidrio despulido**, rodeada de un anillo denso de consolidación.

La aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido es de utilidad cuando se evidencian masas a nivel adrenal.

La tomografía de coherencia óptica y la angiografía fluorescente pueden demostrar neovascularización a nivel coroideo.

Cuando existe afección encefálica sin alteraciones por estudios de laboratorio, la neuroendoscopia con toma de biopsia resulta de utilidad para evidenciar la afección, siempre que esté disponible.

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis pulmonar, coccidioidomicosis (figura 16-14), 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 16-10 a 16-13) y *B. dermatitidis* (figura 19-7); las colonias, con *B. dermatitidis* (figura 19-5), *C. immitis* (figura 16-11), *Scepedonium* y *Chrysosporium* (cap. 31).

Complicaciones

El padecimiento se relaciona con tuberculosis. Las formas agudas pueden generar granulomatosis mediastínica con afección 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, se observa enfermedad de Addison; las úlceras intestinales ocasionan síndrome de absorción intestinal deficiente y la pericarditis puede generar estenosis valvular.

Tratamiento

El 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, por 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 mediastínicos) 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 4 a 6 semanas, y después algún derivado azólico durante un año (cap. 36).

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 el fluconazol son eficaces; el itraconazol se proporciona 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 fotocoagulación, bevacizumab, ranibizumab

(agentes antiangiogénicos por vía intravítrea), e inyecciones de factor de crecimiento endotelial antivascular (anti-VEFG, de inglés *intravitreal anti-vascular endothelial growth factor*).

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 mayor parte 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 con rapidez y no hay recurrencias.

Prevención

En áreas contaminadas, el 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 HIV, 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 clara la función de la quimioprofilaxis con itraconazol (200 mg/día durante tres meses).

Bibliografía

Ahuja A, Mathur SR, Iyer VK *et al.* *Histoplasmosis presenting as bilateral adrenal masses: cytomorphological diagnosis of three cases.* Diagn Cytopathol 2012; 40(8): 729-731.

Antonello VS, Zaltron VF, Vial M *et al.* *Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature.* Rev Soc Bras Med Trop 2011; 44(1):26-29.

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):481-486.

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, Hiremath 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 *et al.* *Histoplasmosis in children.* Paediatr Respir Rev 2009; 10(4):172-177.

Freifeld A, Proia L, Andes D *et al.* *Voriconazole use for endemic fungal infections.* Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(4):1648-1651.

Galandiuk S, Davis BR. *Infliximab-induced disseminated histoplasmosis in a patient with Crohn's disease.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; 5(5):283-287.

Gaugani HC, Mutoc F *et al.* *Natural focus of Histoplasma capsulatum var. duboisii in a bat cave*. Mycopathol 1994; 127:151-157.

Gorocica P, Taylor ML, Alvarado-Vásquez N, Pérez-Torres A *et al.* *The interaction between Histoplasma capsulatum cell wall carbohydrates and host components: relevance in the immunomodulatory role of histoplasmosis.* Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104(3):492-496.

Hernández JM, Muñoz-Cadavid CO, Hernández DL *et al.* *Detection of Histoplasma capsulatum DNA in peripheral blood from a patient with ocular histoplasmosis syndrome.* Med Mycol 2012; 50(2):202-206.

Holbrook E, Rappleye CA. *Histoplasma capsulatum pathogenesis: making a lifestyle switch*. Curr Opin Microbiol 2008; 11(4):318-324.

Kadaria D, Muthiah MP, Sinclair SE. *Unusual presentations of disseminated histoplasmosis.* Tenn Med 2012; 105(3): 39-40.

Kauffman CA. *Histoplasmosis*. Clin Chest Med 2009; 30(2):217-225.

López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio* 3a ed. México. Trillas 2012:77-80.

Loulergue P, Bastides F, Baudouin V *et al.* *Literature review and case histories of Histoplasma capsulatum* var. *duboisii infections in HIV-infected patients.* Emerg Infect Dis 2007; 13(11):1647-1652.

Marchiori E, Melo SM, Vianna FG *et al.* *Pulmonary histoplasmosis presenting with the reversed halo sign on hight-resolution CT scan*. Chest. 2011; 140(3):789-791.

Merin MR, Fung MA, Eisen DB, Lin LK. *Histoplasmosis presenting as a cutaneous malignancy of the eyelid.* Ophthal Plast Reconstr Surg 2011; 27(2): e41-e42.

Negroni R, Taboada A, Benetucci J *et al.* *Manifestaciones cutaneomucosas de la histoplasmosis en pacientes con SIDA.* Rev Arg Darin 1990; 71:71-78.

Nielsen JS. *Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for choroidal neovascularization secondary to ocular histoplasmosis syndrome.* Retina 2012; 32(3):468-472.

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 *et al.* *The syndrome of presumed ocular histoplasmosis in Mexico: A preliminary study.* J Med Vet Mycol 1994; 32(2):83-92.

Rachwalski EJ, Wieczorkiewicz JT, Scheetz MH. *Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity.* Ann Pharmacother 2008; 42(10):1429-1438.

Rangel-Castilla L, Hwang SW, White AC, Zhang YJ. *Neuroendoscopic diagnosis of central nervous system histoplasmosis with basilar arachnoiditis.* World Neurosurg 2012; 77(2):399. E9-E13.

Reyes M, Arenas R, Pichardo P *et al.* *Histoplasmosis cutánea y SIDA.* Gac Méd Méx 2003;139(3):270-275.

Riviére S, Denis B, Bougnoux ME *et al.* *Serum Aspergillus galactomannan for the management of disseminated histoplasmosis in AIDS.* Am J Trop Med Hyg 2012; 87(2):303-305.

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.

Segretain G, Mariat F, Drouhet E. *Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale.* Paris. Maloine, 1979.

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):268-273.

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; 24:164-166.

Taylor ML, 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; 45:45-48.

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; 45:435-441.

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.

Toranzo AI, Tiraboschi IN, Fernández N *et al.* *Molecular diagnosis of human histoplasmosis in whole blood samples.* Rev Argent Microbiol 2009; 41(1):20-26.

Velasco-Castrejón O, González-Ochoa A. *Primary pulmonar epidemic histoplasmosis in an abandoned mine.* Mykosen 1977; 20:393-399.

Velasco O, Tay Zavala J. *Micología médica.* México. Méndez Cervantes, 1979.

Wheat LJ. *Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas.* Mycoses 2006; 49:274-282.

CAPÍTULO 18

Paracoccidioidomicosis

En 1908, Adolfo Lutz, en Brasil, describió como granuloma seudococcidioidal 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 (figura 1-12).

Entre 1909 y 1912, Alfonso Splendore, un italiano que trabajaba en Sao Paulo, describió los datos clínicos y las características histológicas del 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 (figura 1-20), 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 usaron 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 llevado a cabo 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 de manera definitiva este término. En 1986, R. D. Naiff y colaboradores aislaron al hongo en armadillos (*Dasypus novemcinctus*) en el estado de Pará en Brasil, y más tarde 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 1-16) y Esquivel describieron el primer caso en México y, poco después, el primero comunicó otros dos, y demostró que la vía de entrada era 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.

En 2006, Matute, McEwen, Puccia y colaboradores han agrupado a *Paracoccidioides* en cuatro especies filogenéticas, la última *P. lutzii* comparte un ancestro común desde hace 32 millones de años.

Sinonimia

Blastomicosis sudamericana, blastomicosis latinoamericana, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, granuloma paracoccidioidal.

Definición

Micosis sistémica causada por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis* que consta de cuatro especies filogenéticas: 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 existen 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 ha 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 a cualquier edad, grupo étnico o sexo; predomina en varones con una proporción de 9:1 (en

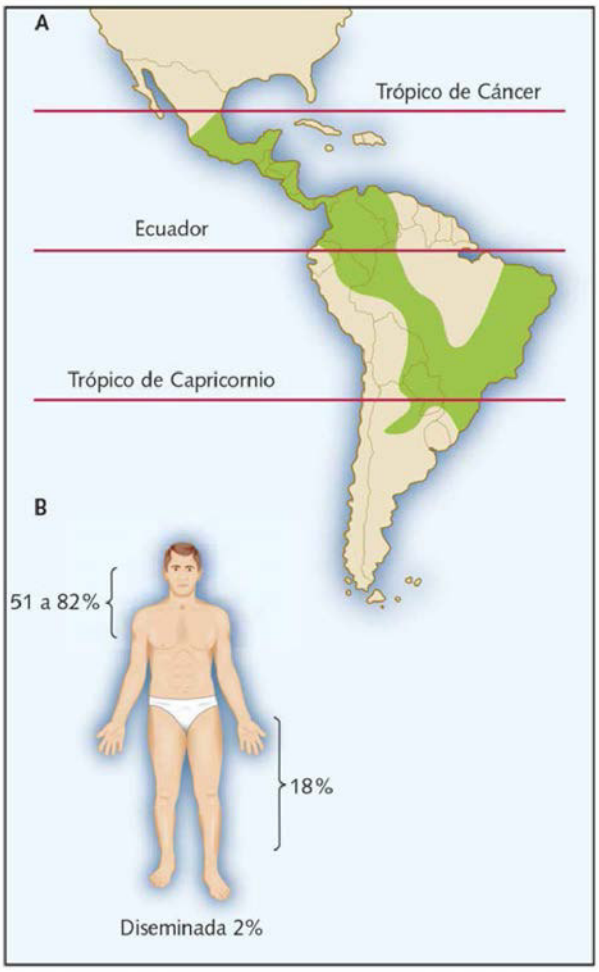


Figura 18-1. **A)** Distribución de la paracoccidioidomicosis en América; **B)** topografía de paracoccidioidomicosis.

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 los 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 transmite de un humano a otro, se ha aislado del armadillo de nueve bandas *Dasypus novemcinctus*, cuya distribución geográfica es similar a la de la paracoccidioidomicosis. En zonas endémicas se ha relacionado 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 paracoccidioidomicosis 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 se conocen dos casos 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 un hongo ascomiceto anamorfo y 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, no se conoce la fase teleomorfa, está filogenéticamente cercano a *Ajellomyces*, un género que también hospeda *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis.*

Por estudios moleculares *Paracoccidioides* consta de cuatro especies filogenéticas: *P. brasiliensis* (S1), PS2, PS3 y la cuarta, *P. lutzii*, más lejana y referida antes como Pb01-like. Las técnicas actuales incluyen elementos como Trem (*Transposable element mariner*) que representan una fracción de genomas eucariotes que han sido encontrados virtualmente en 20% de hongos filamentosos.

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 α-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 β-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 vitro*, que modifican la composición de la pared celular, con transformación de β-glucanos en α-glucanos.

El gen *Pbgapdh* y la proteína que codifica, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH, del inglés *glyceralde-*

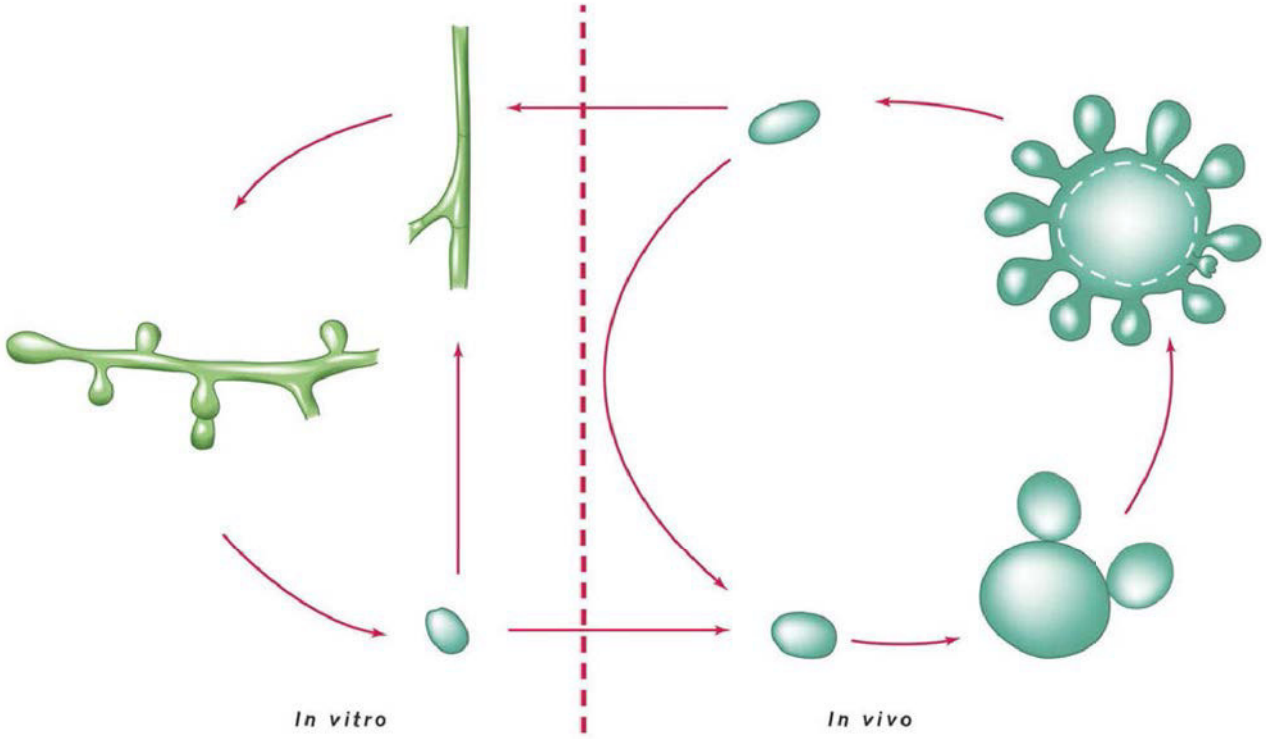


Figura 18-2. Fases parasitaria (*in vivo*) y saprofítica (*in vitro*) de *Paracoccidioides brasiliensis* (modificada de Drouhet E, 1998).

hyde 3-phosphate dehydrogenase), tienen una mayor expresión en la fase parasitaria, así como durante la transición de micelio a levadura y viceversa.

Se ha obtenido un exoantígeno que contiene una glucoproteína con peso molecular de 43 kDa (PbGP43); es el antígeno más 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 β-glucanos y proteasas (Gp43). La Gp43 tiene capacidad de hidrolizar caseína, colágeno y 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 existe 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 hematógena.

Origina infección primaria pulmonar. Al principio se observa alveolitis con infiltrados de macrófagos que pueden diseminar el microorganismo en todo el sistema reticuloendotelial. Se localiza de preferencia en pulmones, vasos linfáticos y glándulas suprarrenales; en la mayor parte 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 glucomananos favorecen la respuesta inmunitaria defensiva e inespecífica.

La inmunidad celular es fundamental en los mecanismos de defensa. Según algunos autores está alterada antes de la infección, pero para otros dicha alteración es una consecuencia. También se sabe que el hongo posee receptores (citosólicos) para β-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 granuloma. Si la infección evoluciona a enferme-

dad, se presenta un 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-γ e inmunosupresión, disminución de factor de necrosis tumoral-α (TNF-α, del inglés *tumor necrosis factor-α*), 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-β); en ganglios linfáticos en la forma juvenil, incremento 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, quizá por razones hormonales. La reinfección puede ser pulmonar o diseminada.

Clasificación (cuadro 181A 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 18-1. **A)** Clasificación de 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

Cuadro clínico

El periodo de incubación puede durar desde unas semanas hasta 60 años. En 51 a 100% de los pacientes aparece afección pulmonar. 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%; existe 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 18-3). Estas lesiones se localizan en el velo del paladar, encías, carrillos, piso de la boca, lengua y 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 se presenta 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 faringe, laringe y tráquea; se encuentra disfonía y, en casos avanzados, destrucción del velo del paladar y la epiglotis.

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 18-4). 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 18-5). Puede afectar ganglios mediastínicos, bazo, y aparatos urinario y osteoarticular.

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, vómito, diarrea, fiebre y 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. Son muy raras las afecciones genital y anorrectal (figura 18-6).

La evolución subaguda transcurre con rápida alteración del estado general y muerte, aunque existen casos crónicos. Resultan 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 de menos de 200 linfocitos T CD4 y

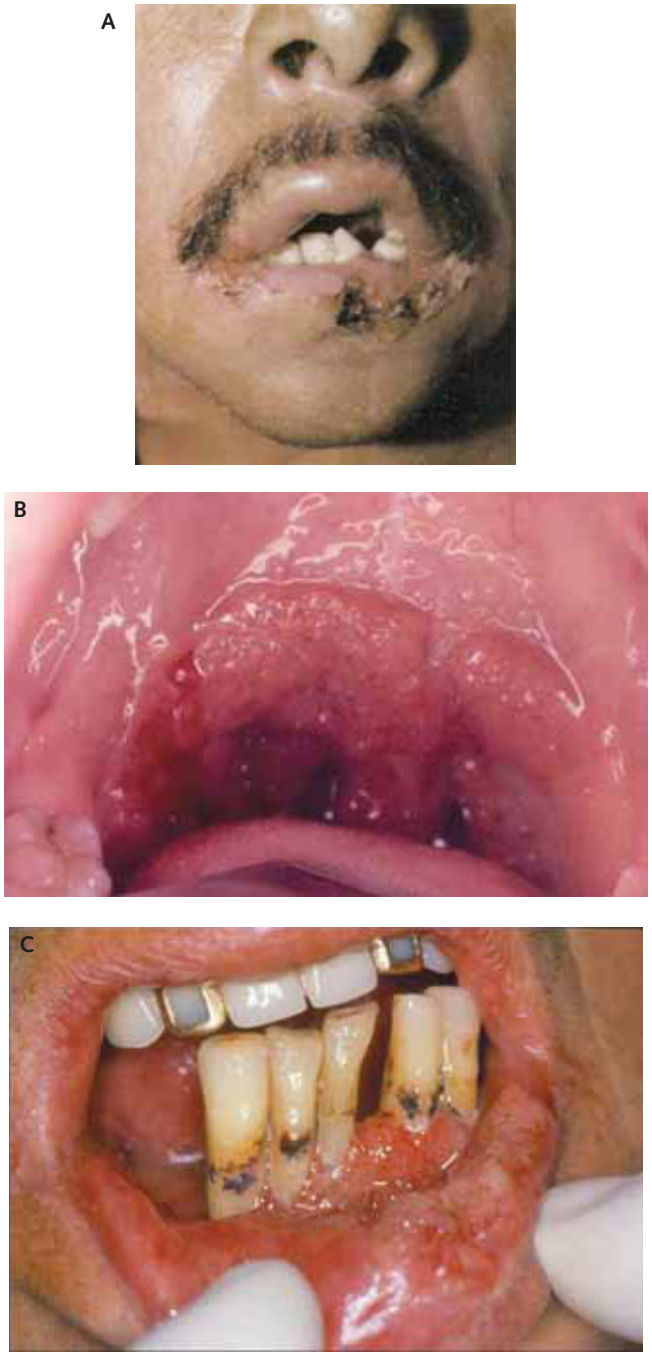


Figura 18-3. Paracoccidioidomicosis. **A)** Afección bucal, "boca de tapir"; **B)** estomatitis moriforme; **C)** lesiones en encías y labios.

en sujetos que no usan profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para infecciones por *Pneumocystis jirovecii*. 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

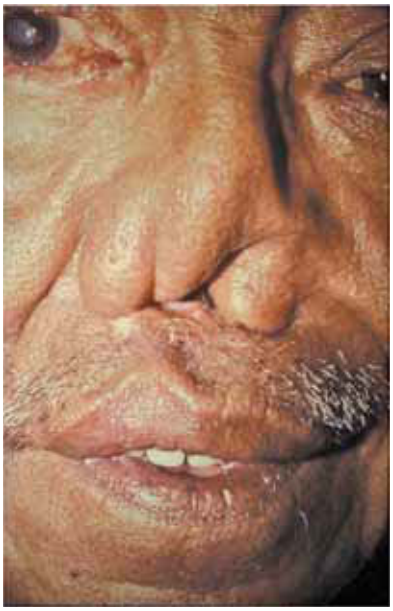


Figura 18-4. Paracoccidioidomicosis. Afecciones ocular y de tabique nasal.



Figura 18-5. Paracoccidioidomicosis. **A)** Afección ganglionar; **B)** lesiones necróticas diseminadas.

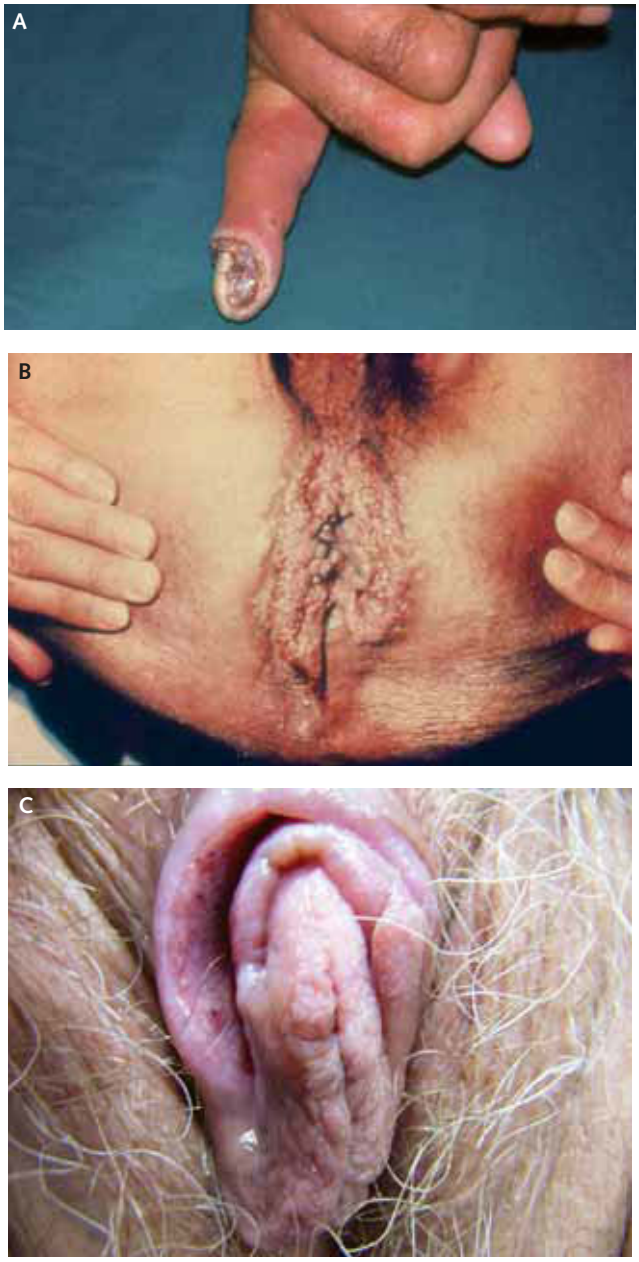


Figura 18-6. Formas atípicas. **A)** Dactilitis; **B)** localización anal; **C)** afección vulvar.

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 afección de costillas, acromion y el tercio proximal del húmero.

La afección del SNC ocurre ante enfermedad diseminada; se manifiesta como meningoencefalitis, meningitis, meningorradiculitis y síntomas de seudotumor cerebral con aumento en la presión intracraneana (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 lleva a cabo en esputo, exudado o triturado del material de biopsia. Se observan levaduras esféricas u ovales de doble pared, de 30 a 60 micrómetros de diámetro y con gemación múltiple (figuras 18-2 y 18-7). 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.

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 1 a 3 meses. Al principio, la colonia es glabra y de color blanco-amarillento; luego es plegada y aterciopela-

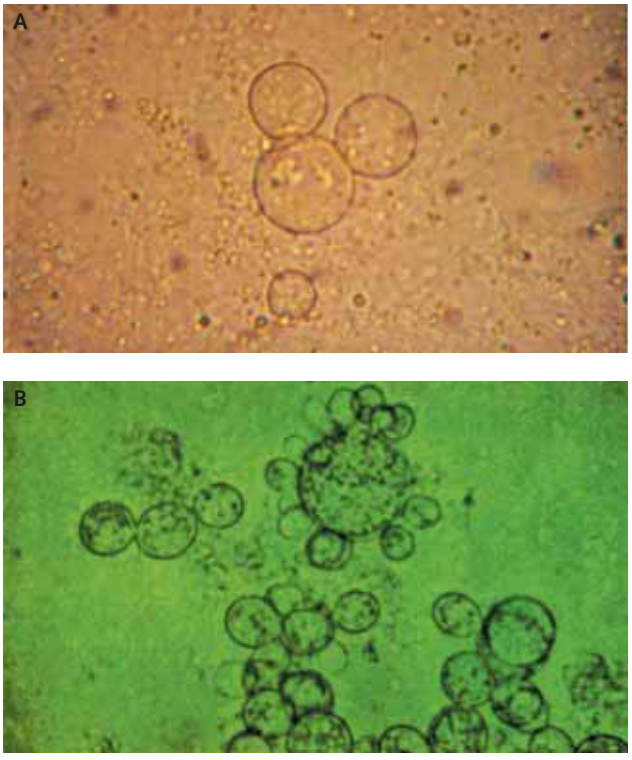


Figura 18-7. Levaduras multigemantes. **A)** En "orejas de Mickey Mouse"; **B)** en "rueda de timón" y esporas en cadena.

da, de color rosado, beige o ligeramente café; el reverso es café-amarillento (figura 18-8).

Para obtener la fase de levadura, se incuba a 37 °C en gelosa chocolate, agar sangre o agar cerebro-corazón (Kelley) (figura 18-9). 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 microaleuriosporas no características; en medios con bajo contenido de glucosa se producen artroconidios (figura 18-8). En la fase de levadura, se encuentran las células multigemantes (figura 18-7).

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 usa la vía intraperitoneal en hámsteres y ratones, y con menor frecuencia la vía aérea, intravenosa o intracerebral.

Datos histopatológicos

En lesiones mucocutáneas, existe hiperplasia epidérmica con hiperqueratosis; a veces es evidentemente seudoepiteliomatosa; hay espongiosis y exocitosis con microabscesos de polimorfonucleares. Se observa 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 18-10). Los microorganismos multigemantes se observan con hematoxilina y eosina, se visualizan mejor con tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) o de Gomori-Grocott. 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.



Figura 18-8. *P. brasiliensis*. **A)** Colonia filamentosa; **B)** filamentos y clamidosporas en el estudio microscópico.

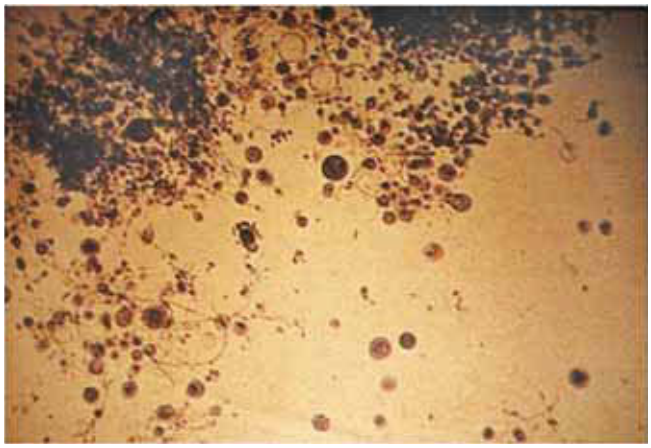


Figura 18-9. *P. brasiliensis*, cultivo en fase de levadura.

Datos de laboratorio

Como estudios de laboratorio iniciales se pueden solicitar: biometría hemática, sedimentación globular, pruebas de función hepática (con cifras de α-glutamiltransferasa), pruebas de función renal, electrólitos 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 falsos positivos en histoplasmosis y coccidioidomicosis.

Se puede usar 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 sujetos con enfermedad reciente, las concentraciones de IgE, IgG y las fracciones β y α_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 los pacientes con SIDA. Los antígenos que se derivan de la pared dan mucha reactividad cruzada, por los galactomananos; son más útiles los antígenos derivados de cultivos filtrados o citoplasmáticos. Los antígenos de cultivos filtrados (metabólicos) E1 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*.

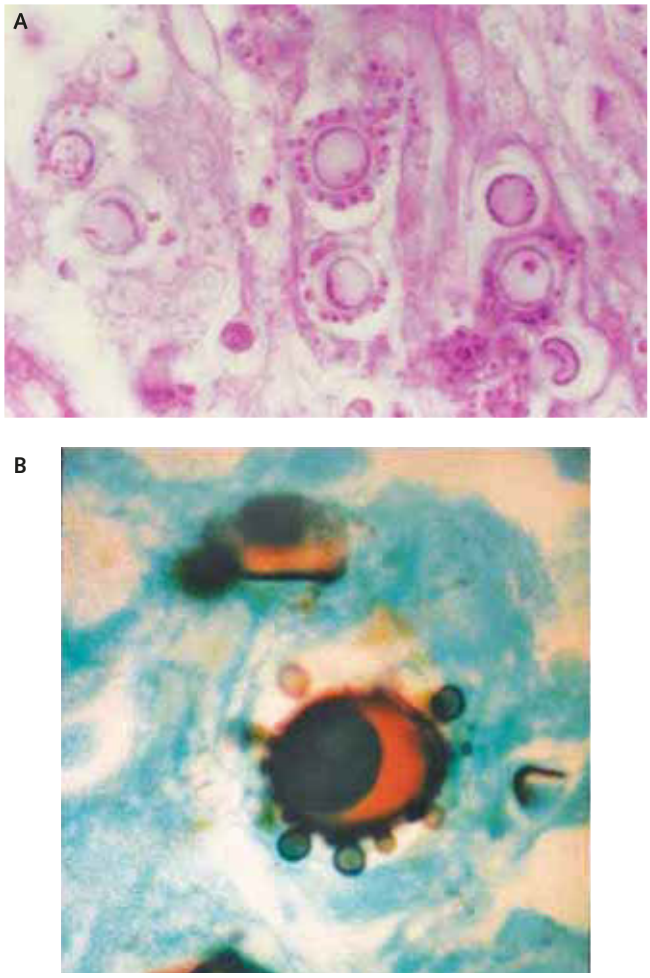


Figura 18-10. Paracoccidioidomicosis. **A)** Granuloma tuberculoide con levaduras PAS-positivas, en "rueda de timón"; **B)** levaduras multigemantes (Gomori-Grocott 40×).

Las pruebas de precipitación aparecen en etapas tempranas y se negativizan con el tratamiento. La fijación del complemento es de aparición tardía, en individuos 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 casi 80%; luego de su disminución con la mejoría, 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 18-11); una prueba positiva indica infección activa aun en ausencia de síntomas. Se presentan 1 a 3 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*), contrainmunoelectroforesis, 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 contrainmunoelectroforesis 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.

Biología molecular

El análisis molecular por RAPD (del inglés, *random amplification of polymorphic DNA*), RFLP (del inglés, *restriction fragment length polymorphism*) y cariotipificación electroforética tienen una gran variabilidad genética.

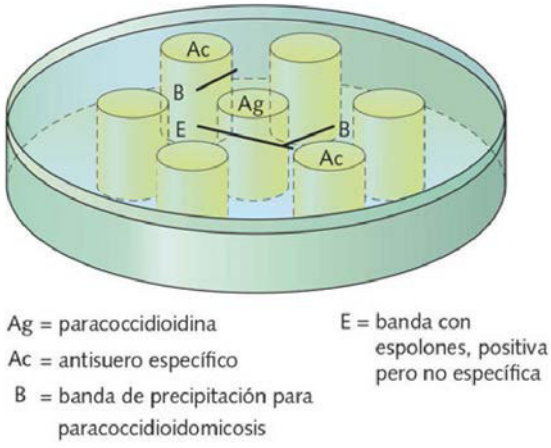


Figura 18-11. Representación esquemática de la inmunodifusión.

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.

Estudios de imagen

Las radiografías de tórax muestran infiltrados alveolares intersticiales (70%) o micronodulares bilaterales (25%); el infiltrado moteado bilateral se compara con "copos de nieve"; también se puede presentar enfisema, cavitación, adenopatía hiliar o fibrosis (15%) (figura 18-12); Las formas progresivas afectan más a los lóbulos inferiores, y se observa fibrosis intersticial en 50% de los casos crónicos y progresivos. 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 17-4 y 17-11) y coccidioidomicosis (figura 16-14). Las lesiones ganglionares, con linfoma de Hodgkin así como tuberculosis colicuativa. Las lesiones cutáneas centrofaciales, con leishmaniasis cutaneomucosa o espundia, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Hodgkin, linfomas, osteomielitis, neoplasias intestinales, sarcoidosis, actinomicosis (figura 24-1), rinoescleroma, blastomicosis norteamericana (figura 19-2), coccidioidomicosis (figura 16-7), epiteliomas, 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 16-10 a 16-13) y *L. loboi* (figura 15-7).

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 cicatricial en boca, laringe y 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 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.

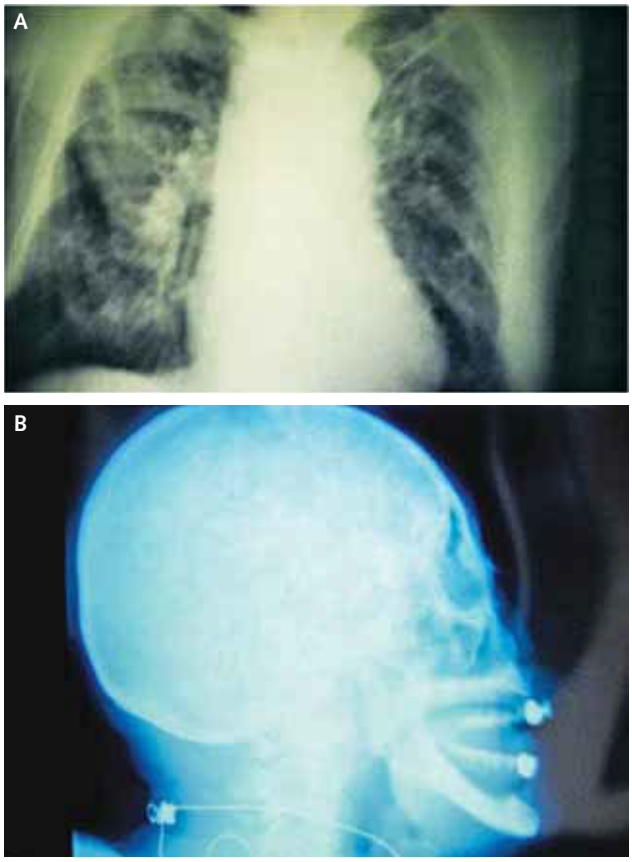


Figura 18-12. Paracoccidioidomicosis diseminada; **A)** pulmonar; **B)** lesiones óseas.

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. 36). En casos cerebrales resistentes se recurre a la anfotericina B por vía intratecal. Se ha empleado 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 sólo 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 benéfica. Es esperanzadora la administración coadyuvante de linfocinas e inmunomoduladores, y de un inmunoestimulante por vía intravenosa a base de glucanos, el cual promueve la síntesis de TNF-α.

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 discapacidad por las estenosis mencionadas. En casos diseminados juveniles, la enfermedad es grave y suele ser mortal.

Bibliografía

Ameen M, Talhari C, Talhari S. *Advances in paracoccidioidomycosis.* Clin Exp Dermatol 2009;(6):576-580.

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 *et al.* *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.* *Paracoccidioidomicosis: 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 hyporreactivity 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 *et al.* *Diagnosis of paracoccidioidomycosis by a dot blot assay using a recombinant Paracoccidioides brasiliensis p27 protein.* Mycoses 2007; 50(1):41-47.

Drouhet E. *Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections.* Vol 4. 9th ed. London. Arnold, 1998.

Fernández R, Arenas R. *Paracoccidioidomicosis. Actualización.* Dermatología Rev Mex 2009; 53(1):12-21.

González-Ochoa A, Domínguez-Soto L. *Blastomicosis sudamericana. Casos mexicanos.* Rev Inst Salud Enf Trop 1957; 17:97-101.

Kalmar EM, Alencar FE, Alves FP *et al.* *Paracoccidioidomycosis: an epidemiologic survey in a pediatric population from the Brazilian Amazon using skin tests.* Am J Trop Med Hyg 2004; 71(1):82-86.

Marjorie M, Marini MM, Zanforlin T *et al.* *Identification and characterization of Tc1/mariner-like DNA transposons in genomes of the pathogenic fungi of the Paracoccidioides species complex.* BMC Genomics 2010; 11:130.

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.

Matute DR, McEwen JG, Puccia R *et al.* *Cryptic speciation and recombination in the fungus Paracoccidioides brasiliensis as revealed by gene genealogies.* Mol Biol Evol 2006, 23(1):65-73.

Morejón KM, Machado AA, Martínez R. *Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study.* Am J Trop Med Hyg 2009; 80(3):359-366.

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 paracoccidiodomycosis.* Med Mycol 2008; 46(5):435-442.

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):161-165.

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):1462-1469.

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.

San-Blas G, Prieto A, Bernabé M *et al.* *Alpha-galf I -->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):153-159.

Shikanai-Yasuda MA, De Queiroz Telles Filho F, Pôncio Mendes R *et al.* *Consenso em paracoccidioidomicose.* 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.

Teixeira MM, Theodoro RC, de Carvalho MJ *et al.* *Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the Paracoccidioides genus.* Mol Phylogenet Evol 2009, 52(2):273-283.

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.* In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London. Arnold 1998:396-407.

CAPÍTULO 19

Blastomicosis

En 1894, el patólogo Caspar Gilchrist del Johns Hopkins Hospital en Baltimore, Maryland, creyó encontrar un protozoario en la biopsia de un paciente con diagnóstico de escrofulodermia de la mano; más tarde 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 usó 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, 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 llevaron a cabo 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



Figura 19-1. Distribución geográfica de la blastomicosis norteamericana.

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 se observan 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, San Lorenzo 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 a veces en países del este de Europa, Israel, India y Polonia. Se ha puesto en duda la existencia en Centroamérica y Sudamérica, y en México sólo se han diagnosticado seis casos, cuatro no autóctonos, uno de origen desconocido y uno no publicado; en EUA se diagnóstico un caso mexicano en un paciente con lupus. 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 humanos; es probable que se adquiera de una fuente común. Es excepcional en otros animales, como en gatos.

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 un término 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 se presentan ascas con ocho ascosporas. Este género también hospeda *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis.*

La forma micelial se ha tratado de incluir en el género *Chrysosporium*; tiene una pared constituida por 60% de α-glucanos y 40% de β-glucanos y elabora más enzimas proteolíticas. 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 saprofítica; 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 individuos inmunocompetentes el hongo se adquiere por inhalación de los conidios, los cuales 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 existir 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 denomina 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-β (TGF-β, del inglés *transforming growth factor-β*) 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; sin embargo, en pacientes con inmunodeficiencia sólo se han diagnosticado 34 casos en 35 años; también se ha relacionado con la administración de medicamentos biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral-α.

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

CUADRO 19-1. Clasificación de la blastomicosis.

Primaria	Pulmonar	Asintomática Sintomática resolutiva Progresiva
	Cutánea (?)	
Secundaria	Crónica tegumentaria	Cutánea Ósea
	Sistémica generalizada	



Figura 19-2. Blastomicosis. Lesión verrugosa nasal.

pulmonar existe 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. Se manifiesta por tos productiva mucopurulenta y hemoptoica con dolor torácico que se acompaña de fiebre, mialgias, artralgias y pérdida de peso. Muy rara vez se acompaña de eritema nudoso.

Hay lesiones cutáneas en 50 a 80% de los afectados; son localizadas o diseminadas. Afectan cara, manos, muñecas, extremidades inferiores o áreas mucocutáneas, como boca, lengua, esófago y laringe. En estas localizaciones pueden simular un carcinoma espinocelular. 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 (figuras 19-2 y 19-3); 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 se observa 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 epidídimo, testículos, próstata y escroto; del SNC en 3 a 10%, y casi nunca de las glándulas suprarrenales, hígado, bazo y aparato digestivo; sólo en 10 pacientes se han informado lesiones en ojos, y varían desde queratitis y uveítis hasta panoftalmitis. 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 existen adenopatías; la diferenciación puede ser muy difícil (figura 19-3). 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 hematógena 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.

En aquellos 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 con rapidez 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

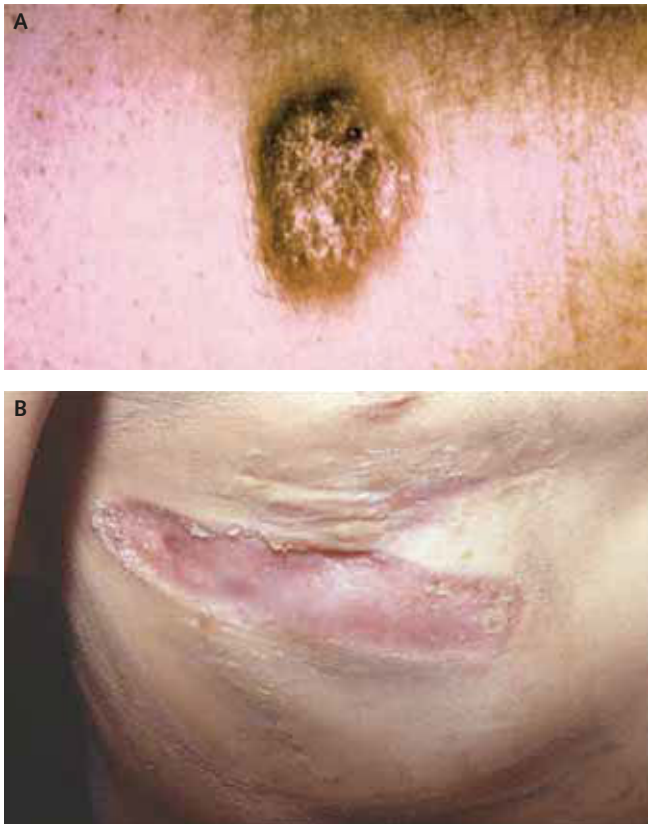


Figura 19-3. Blastomicosis. **A)** Lesión temprana en antebrazo; **B)** lesión ulcerosa infantil, segundo caso mexicano.

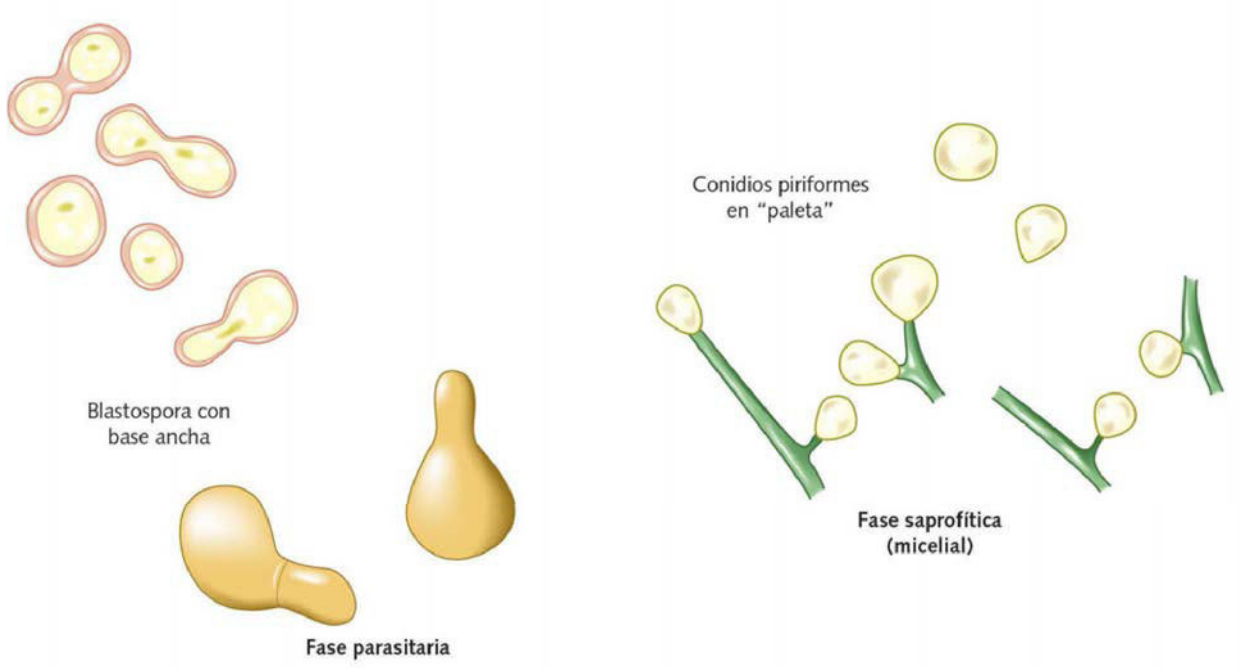


Figura 19-4. *Blastomyces dermatitidis*, fases parasitaria y saprofítica.

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 llevar a la práctica citodiagnóstico y tinción de Papanicolaou.

La intradermorreacción por lo regular 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 estreptomicina) y pocos azúcares, o en Lactrimel o agar sangre a temperatura ambiente (25 °C), de preferencia en cajas de Petri; crece de forma lenta entre 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, 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. Con el tiempo, se producen clamidosporas y existe pleo-



Figura 19-5. *B. dermatitidis*, fase micelial.

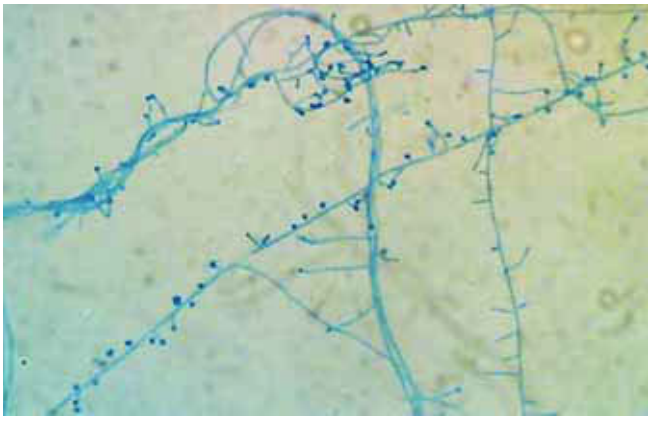


Figura 19-6. *B. dermatitidis*, cultivo a 25 °C, filamentos y conidios en "paleta".

morfismo. 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 filamentosa 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 harina 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 3 a 4 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.

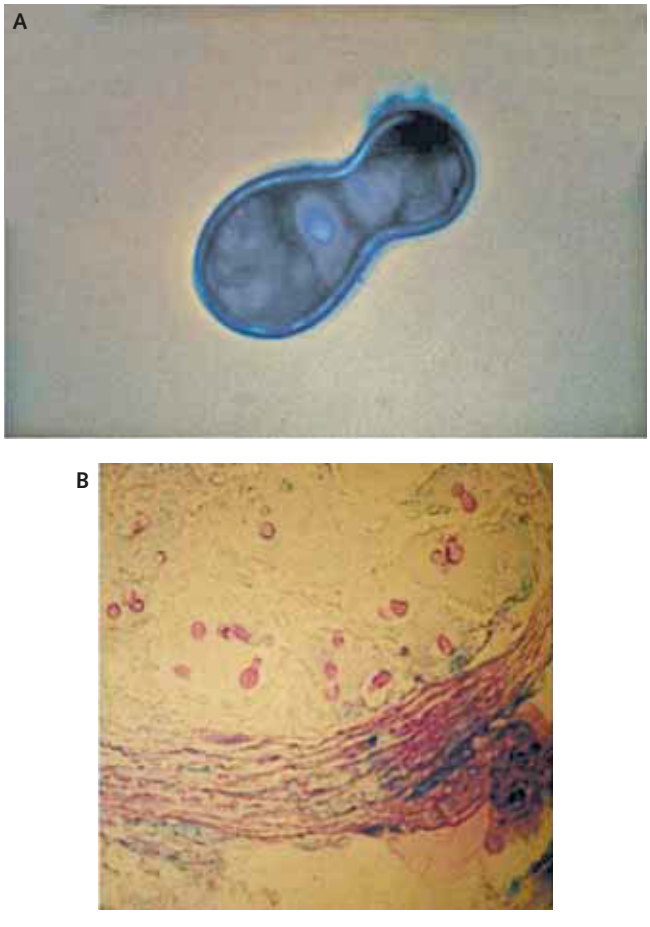


Figura 19-7. *B. dermatitidis* en fase de levadura. **A)** levaduras de base ancha (aspecto de "huella de zapato"); **B)** biopsia (PAS 40×).

Datos histopatológicos

Es probable que se presente hiperplasia seudoepiteliomatosa 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 existe necrosis. Las levaduras miden 8 a 15 micrómetros, tienen tamaño uniforme, son multinucleadas y muestran pared gruesa con doble contorno; lo más característico corresponde a las blastosporas de base ancha, las cuales 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 falsos positivos) 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 enzimoinmunoanálisis 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 también se puede realizar 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 (no es específico, cruza con histoplasmosis), β-glucanos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) (fragmento r26S), ITS1, ITS4, D1 y D2.

Existen 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%.

No hay pruebas cutáneas estandarizadas; por lo general muestran reacción cruzada con *Histoplasma capsulatum*, y en EUA no están disponibles. La detección de BAD-1, que es una proteína y no un carbohidrato, no presenta dicha reacción cruzada.

Estudios de imagen

Las alteraciones radiográficas pulmonares dependen del estadio y de las formas de infección; en la forma neumónica, el aspecto radiográfico dependiente de su extensión se conoce como en "pinzas de cangrejo". Se presentan 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.

Diagnóstico diferencial

La presentación pulmonar, con neumonías bacterianas, tuberculosis, histoplasmosis (figuras 17-3 y 17-11), silicosis, sarcoidosis, coccidioidomicosis (figura 16-14), nocardiosis y, sobre todo, neoplasias. Las lesiones cutáneas, con tuberculosis colicuativa o luposa (lupus vulgar), micobacteriosis, bromoderma y yododerma, sífilis tardía, leishmaniasis, granuloma inguinal, coccidioidomicosis (figuras 16-7 y 16-8), esporotricosis (figura 13-7), cromoblastomicosis (figura 14-7) y pioderma gangrenoso. Las formas óseas, con tuberculosis y coccidioidomicosis (figura 16-14C).

En los estudios micológicos debe distinguirse de *Coccidioides* sp. (figuras 16-10 a 16-12), *C. neoformans* (figura 21-8), *P. brasiliensis* (figura 18-7), *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 broncógeno.

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 existe afección meníngea, se aplica por vía intratecal (cap. 36); 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, vómito, 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, aunque 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; se observan 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 fármaco 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 usa 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.

No hay suficiente experiencia con el posaconazol.

En animales existe 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 resulta fatal en 92%, en 2 a 7 años. La forma cutánea es benigna.

Bibliografía

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.

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):741-748.

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; 61:355-358.

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):541-545.

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):1001-1002.

Hidron A, Franco-Paredes C, Drenkard C. *A rare opportunistic infection in a woman with systemic lupus erythematosus and multiple skin lesions*. Lupus 2009; 18: 1100-1103.

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. *Blastomycosis.* Clin Dermatol 2012; 30: 36-372.

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. *Blastomicosis 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):824-830.

McKinnell JA, Pappas PG. *Blastomycosis: new insights into diagnosis, prevention, and treatment.* Clin Chest Med 2009; 30(2):227-239.

Rodríguez-Mena A, Mayorga J, Solís-Ledesma G, Barba-Gómez J. *Blastomicosis: reporte de un caso importado en México, sólo con lesiones cutáneas*. Rev Iberoam Micol 2010; 27(4):210-212.

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.

Salas-Alanís JC, Martínez MF, Garcia-Melendez M *et al.* *Blastomycosis imported to Monterrey, Mexico: fifth case reported in Mexico.* Mycoses 2013 Feb 3. En prensa.

Smith JA, Kauffman CA: Blastomycosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7(3):173-180.

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):1696-1700.

Tarr M, Marcinak J, Mongkolrattanothai K *et al.* *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.

Werner A, Norton F. *Blastomycosis*. Compend Contin Educ Vet 2011; 33(8):E1-E5.

Wineland A, Siegel E, Francis C *et al.* *Fine needle aspiration diagnosis for thyroid blastomicosis.* Endocr Pract 2008; 14(2):224-228.

SECCIÓN V

Micosis oportunistas

Contenido

Capítulo 20 Candidosis (candidiasis)
Capítulo 21 Criptococosis
Capítulo 22 Zigomicosis
Capítulo 23 Aspergilosis

Desde hace más de 30 años se emplea 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 humanos. Son termotolerantes, y tienen la propiedad de presentar cambios bioquímicos y morfológicos cuando están 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 incremento 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 necropsia.

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*) (infliximab 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%.

Las micosis oportunistas pueden ser cutáneas, subcutáneas y sistémicas; estas últimas generan alta mortalidad 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 las cuales 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 en la aspergilosis, salvo en infecciones por *Fusarium*. En presencia de fiebre persistente, neutropenia y sospecha de infección micótica por lo regular se ofrece terapéutica antifúngica empírica. Hasta el momento se dispone de anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol, ravuconazol, posaconazol, equinocandinas como caspofungina, micafungina y anidulafungina, y nuevos antifúngicos que parecen prometedores.

CAPÍTULO 20

Candidosis (candidiasis)

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 caso 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 día 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 diseminación hematógena. En 1875, D. Haussmann 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 día 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 años y medio 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. En 1954, en el VIII Congreso de Botánica, se aceptó de manera oficial el género *Candida*. Es interesante indicar que tan sólo N. J. W. Kreger-van Rij en su libro *The yeasts* (1984), un tratado de levaduras, lista por lo menos 100 sinónimos para *C. albicans*. 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 (HIV). En 2005, A. Tavanti, D. Davidson y N. A. Gow describieron el complejo *C. parapsilosis*. En 2005 y 2006 se identificaron *C. nivariensis* y *C. bracanensis,* respectivamente.

Sinonimia

Candidiasis, moniliasis, muguet, algodoncillo.

Definición

Micosis primaria o secundaria ocasionada por levaduras endógenas y oportunistas del género *Candida*, en especial *C. albicans*. Las manifestaciones clínicas son localizadas, diseminadas o sistémicas; puede 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 humanos. La incidencia se ha elevado 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 onicomicosis sin paroniquia, en los 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 en mujeres.

C. albicans, la especie más importante, es parte de la flora normal de las vías gastrointestinales, las mucosas bucal (31 a 55%) y vaginal (13% de 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, 57.45% (86.1% uñas de manos y 13.99% uñas de pies); mucosas, 15.3%; intertrigos, 12%, e infección sistémica 0.98%.

Las formas profundas y sistémicas son poco comunes. Se presentan en 80 a 90% de aquéllos con SIDA y predominan en boca y esófago. En 1 a 16% de los sujetos 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 existe 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 200 especies, de las cuales las principales especies patógenas son *C. albicans* (*C. stellatoidea*), *C.* (*Torulopsis*) *glabrata*, *C. krusei* y su teleomorfo *Issatchenkia orientalis*; *C. kefyr* 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

Originalmente se describieron como clase Blastomycetes; orden Moniliales; familia Cryptococcaceae. *Candida albicans* ([Robin] Berkhout, 1923). Con la actual taxonomía basada en secuenciaciones de genes, se clasifican dentro de la clase Ascomycetes, subclase Hemyascomycetes; orden *Saccharomycetales*. Están emparentadas con el género *Saccharomyces*; y de manera particular, *C. glabrata*.

Levaduras del género *Candida*

C. albicans ([Robin] Berkhout, 1923).
C. krusei ([Castellani] Berkhout, 1923).
C. tropicalis ([Castellani] Berkhout, 1923).
C. kefyr (*pseudotropicalis*) ([Castellani] Basgall, 1931).
C. glabrata (*Torulopsis glabrata*) (Anderson, 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, Westerneng, Haynes, Bennett, Coleman, 1995).
C. parapsilosis complex: *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis* (Tavanti, 2005).

Los recientes cambios en la nomenclatura de estas levaduras se basan en estudios de biología molecular y análisis de isoenzimas. Se han identificado por genes 26S rRNA, tres genotipos de *C. albicans*: A, sin intrones; B, con contenido de intrones, y C, mixto, con y sin contenido de éstos. La relevancia de éstos 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.

C. guilliermondii tiene una variedad *guilliermondii* y una variedad *carpophila*. *C. glabrata* (*Torulopsis glabrata* [Anderson, Lodder & de Vries, 1938]) es una levadura no dimórfica, comensal y patógena que produce levaduras pequeñas y a 37 °C no genera seudofilamentos; 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, tomando como base la similitud de fracciones de DNA, y su compatibilidad antigénica, han permitido reclasificarla como *Candida glabrata*.

Son especies gemelas de esta última, *Candida nivariensis* y *Candida bracarensis*, la primera es menos sensible a los azoles. *C. pseudotropicalis* fue transferida a *C. kefyr* 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.

Por medio de técnicas moleculares como RAPD, ITS, secuencias de mtDNA, secuencias de gen DNA topoisomerasa II y sondas de oligonucleótidos, se identificaron diferencias genéticas en cepas previamente clasificadas como *Candida parapsilosis*, lo cual resultó en la conformación de un complejo constituido por tres especies: *Candida parapsilosis sensu stricto* (grupo I), *Candida orthopsilosis* (grupo II) y *Candida metapsilosis* (grupo III).

Estos hongos se encuentran muy 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 los 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 mayor parte 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 humanos, también se ha aislado *C. lusitaniae*. Se presenta un número considerable de especies fenotípicamente similares a especies conocidas de *Candida*, pero que son genéticamente distintas, como *Candida dubliniensis*, una especie muy próxima a *C. albicans*, que causa infecciones orofaríngeas en pacientes de SIDA y puede presentar resistencia al fluconazol.

Estos hongos son oportunistas y se convierten en patógenos: cuando existen 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 diabetes, inmunodepresión (corticosteroides, 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 la interleucina (IL)-12 y la 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, de seguro relacionada con las dosis bajas y los ciclos cortos de tratamiento tópico o sistémico; también se ha encontrado en ubicaciones esofágicas, urinarias y sistémicas a menudo nosocomiales, pero no se ha probado mayor susceptibilidad en pacientes positivos para HIV.

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 onicomicosis de manos, con humedad, contacto con alimentos que tienen alto contenido de azúcares (como en pasteleros, cocineros, "despatadoras" manuales 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. albicans* serotipos 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 son cepas en particular virulentas, lo cual explica la menor virulencia de *C. albicans* serotipo B. *C. guilliermondii* se ha aislado de las manos del personal de hospitales; *C. kefyr*; casi nunca genera enfermedad en humanos.

El tubo digestivo, es un reservorio para las vaginitis y las infecciones del área del pañal; pero también puede haber diseminación hematógena después de daño de la mucosa gastrointestinal inducido por tratamientos anticancerosos (como radioterapia o quimioterapia) o intervención quirúrgica mayor; inclusive puede cruzar la mucosa por un fenómeno de "perabsorción". Se cree que en la candidosis sistémica se liberan antígenos indefinidos, tal vez glucoproteínas, y se producen también antígenos específicos, como

CUADRO 20-1. Factores que predisponen a candidosis.

Estados fisiológicos	Infección por HIV
Infancia y vejez	Enfermedades relacionadas con HIV
Embarazo	SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)
Factores locales	**Medicamentos y otros tratamientos**
Humedad	Hormonas sexuales (anticonceptivos)
Exposición ocupacional	Antibióticos de amplio espectro
Oclusión cutánea	Glucocorticoides
Prótesis	Inmunosupresores
Heridas y quemaduras	Citotóxicos
Hemostasis	Radioterapia
Endocrinopatías y enfermedades metabólicas	**Intervenciones quirúrgicas y otras medidas**
Diabetes	Intervención quirúrgica
Obesidad	Hiperalimentación parenteral
Hiperuricemia	Cateterismo
Síndrome de Cushing	Traqueostomía
Insuficiencia tiroidea	**Consumo de drogas IV**
Acrodermatitis enteropática	Heroína
Deficiencia de hierro	
Poliendocrinopatía	
Enfermedades debilitantes	
Neoplasias	
Infecciones	
Inanición	

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 cardiacas, 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 éste 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.

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, manoproteínas y quitina.

Aunque *in vivo* la situación es más compleja que en estudios experimentales, se han postulado los mecanismos siguientes 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 β-(1,3)-D-glucano (50 a 70%), manano (20%), quitina (10 a 20%), proteínas (3 a 6%) y lípidos (1 a 5%). Estudios con microscopia electrónica muestran diferencias en la organización y la composición de la pared celular en las dos diferentes formas morfogenéticas 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 neutró-

CUADRO 20-2. Relación entre especie de *Candida* y localización específica.

Especie	Oniquia	Paroniquia	Vaginitis	Endocarditis	Otras
C. albicans	+	+	+	+	+
C. parapsilosis		+		+	
C. tropicalis	+		+		Otitis externa, intestinal, broncopulmonar, sistémica
C. guilliermondii	+			+	Cutánea
C. pseudotropicalis			+		
C. krusei			+	+	
C. zeylanoides	+				
C. stellatoidea			+		

filos 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.

Además de lo anterior, *Candida* es capaz de formar biopelículas (*biofilms*), mediante polímeros que les permiten una fuerte unión, y les confieren capacidad defensiva y mayor resistencia a los antifúngicos. Las forman principalmente *C. albicans* y *C. parapsilosis*.

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 citocinas o ambas. También existe 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 los polimorfonucleares, la cual involucra mieloperoxidasa, superóxidos o proteínas catiónicas. Dichas 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-α, 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 citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras por parte de las células epiteliales. Estas citocinas 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; IgA se ubica en el suero y las secreciones vaginales en la vulvovaginitis, y la IgE se relaciona con alergia. La inmunidad celular tiene acción sobresaliente en la defensa en la candidosis mucocutánea, los macrófagos poseen un efecto candidicida después de activación con interferón-γ (IFN-γ) producido por los linfocitos CD4+ Th1. La fagocitosis y la muerte de *Candida* incluyen complemento, anticuerpos y citocinas como IFN-γ y TNF-α.

La candidosis mucocutánea se ha relacionado con un defecto genético de la dectina-1, un receptor de β-glucano, vinculada 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.

La mayor parte de las especies de *Candida* son susceptibles al fluconazol, pero *C. glabrata* y *C. krusei* tienen una susceptibilidad hereditaria reducida. *C. parapsilosis* es resistente a anfotericina B y a fluconazol; *C. metapsilosis* y *C. orthopsilosis*, tienen CMI más bajas y son sensibles a las equinocandinas y la última está implicada en brotes nosocomiales. 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 por lo regular 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 heterozigosidad (como pérdida de heterozigosidad [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 existen 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, carrillos y 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, resequedad 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 con facilidad desprendibles en un epitelio infiltrado; se acompaña de dificultad para la deglución (figura 20-1).
- Seudomembranosa crónica. Es una forma semejante a la anterior, pero persistente; se observa en pacientes con SIDA y muestra resistencia al tratamiento.

CUADRO 20-3. Clasificación de candidosis.

Localizada	Mucocutánea	Bucal	Estomatitis, glositis, queilitis y queilitis angular
		Digestiva	Faringoamigdalina, esofágica, gástrica, entérica, peritoneal y perianal
		Vaginitis y balanitis	
		Bronquial y pulmonar	
	Cutánea	Intertrigos	Grandes pliegues
			Pequeños pliegues
		Paroniquia y onicomicosis, zona del pañal y vesiculopustular y folicular	
Diseminada y profunda		Candidosis mucocutánea crónica (CMCC)	
		Granuloma candidósico	
Sistémica		Aparato genitourinario y riñones, endocarditis, meningitis, sepsis, candidemia yatrógena y otros órganos	
Alérgica		Candídides	
		Eccema	
		Asma	
		Gastritis	

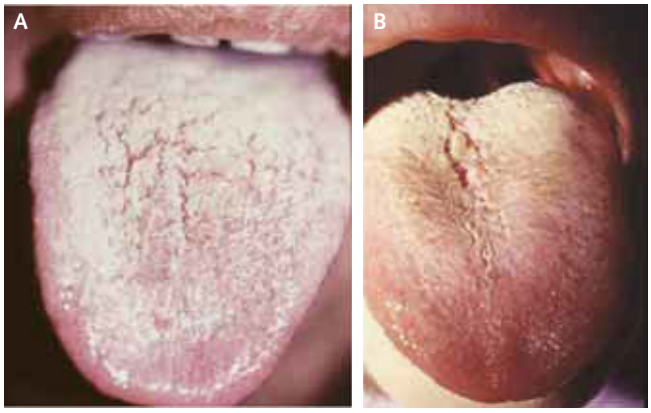


Figura 20-1. Glositis por *Candida*; **A)** seudomembranosa; **B)** lengua negra vellosa.

- 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 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 20-1B).
- 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; se presenta descamación fina o grandes escamas blanquecinas de aspecto micáceo (figura 20-3). La candidosis bucal puede ser primaria o aparecer ante anormalidades del epitelio, como hiperqueratosis y ulceración, o relacionarse 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 se observa dolor y dispareunia. La mucosa vaginal muestra placas blanquecinas, amarillentas o seudomembranosas. La evolución de la enfermedad es impredecible, casi siempre ocurre un episodio aislado, otras veces puede haber episodios recurrentes o la enfermedad



Figura 20-2. Queilitis angular por *Candida*, favorecida por pérdida del espacio interdentario.

puede ser persistente. Se han descrito una forma aguda seudomembranosa 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, existe 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,



Figura 20-3. Queilitis micácea por *C. albicans*; en diabético.



Figura 20-4. Vaginitis por *Candida*, afección perigenital.



Figura 20-5. Balanopostitis candidósica.



Figura 20-6. Intertrigo candidósico.

como axilares (figura 20-6), submamarios (figura 20-7), inguinales, o el surco interglúteo, o los pequeños espacios interdigitales de manos y pies (*erosio interdigitale blastomycetica*) (figura 20-8). Se caracterizan por eritema, des-



Figura 20-7. Candidosis submamaria ante hiperhidrosis.



Figura 20-8. *Erosio interdigitale blastomycetica*.

camación y piel macerada, bordes marcados por un collarete 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 se presenta 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 20-9. Candidosis inguinal, pápulas y pústulas satélite.

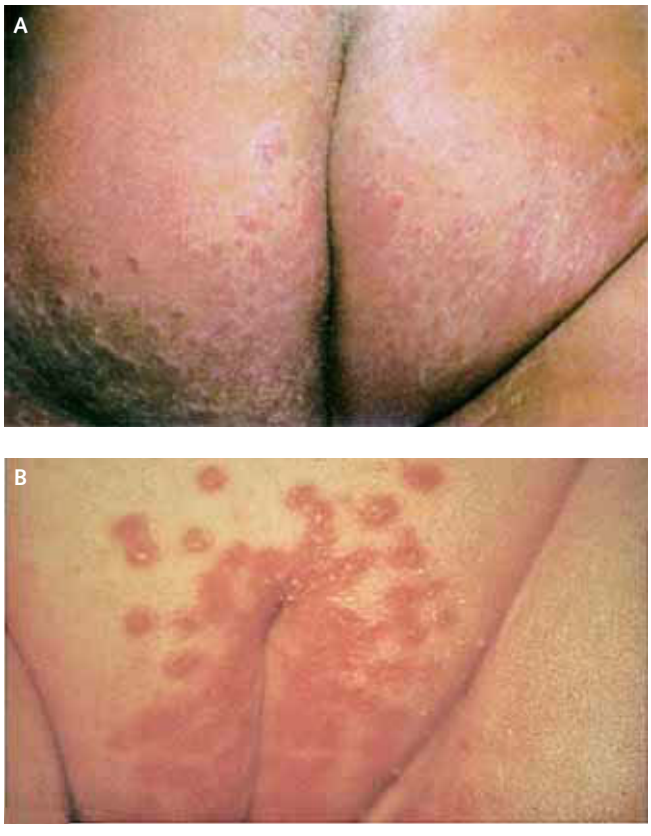


Figura 20-10. Candidosis de la zona del pañal; **A)** lesiones en nalgas; **B)** lesiones en genitales.

* Síndrome autosómico recesivo, con dermatitis seborreica, afección del estado general y deficiencia funcional de C5.

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" a partir de 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 muy bajo al nacer (menor de 1 000 g).

Existen dos formas clínicas: una sistémica invasiva mortal que se observa sobre todo en recién nacidos con un recuento de neutrófilos menor a 1 500 células/mm^3 y una cutánea de evolución benigna, que se manifiesta 3 a 7 días posparto con candidosis bucofaríngea 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 se presenta *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 se observa inmunosupresión.

El granuloma glúteo infantil (Teppeiner, 1971) afecta nalgas, muslos o 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 (drogas) por vía intravenosa predominan las lesiones pustulosas foliculares en la cabeza, cara y extremidades inferiores; también existen formas secundarias en grandes quemaduras.

La perionixis (paroniquia) es una inflamación periungueal dolorosa, a veces con salida de pus a la presión; después 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 o negro (figura 20-12); puede haber hiperqueratosis y destrucción, sobre todo en individuos que padecen fenómeno de Raynaud o síndrome de Cushing.



Figura 20-11. Paroniquia candidósica con afección ungueal.



Figura 20-12. Uña negra y onicólisis por *Candida*.

La localización en esófago es consecuencia de extensión a partir de la cavidad bucal; se presenta estenosis, disfagia, náuseas y vómito; 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 personas 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 mucoide sanguinolenta, 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 cama; 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 vías urinarias, riñones, 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).

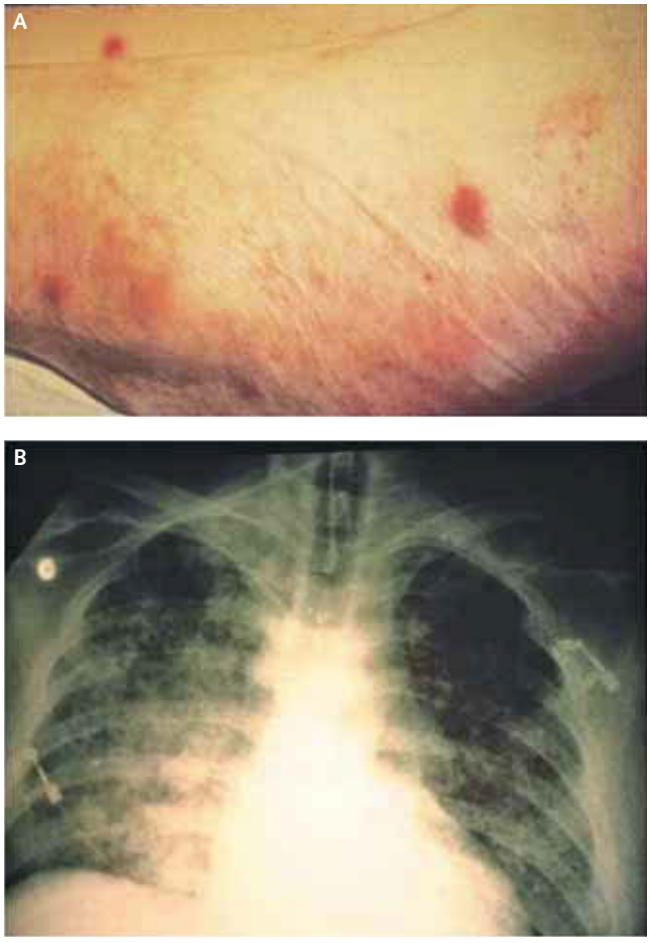


Figura 20-13. Candidosis sistémica. **A)** Lesiones cutáneas diseminadas; **B)** afección pulmonar.



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 relacionan a traumatismo ocular, herpes o tratamiento con glucocorticoides y antibióticos.

La candidosis mucocutánea crónica (CMCC) se inicia en la lactancia o la niñez; las lesiones pueden aparecer en piel, mucosas y uñas; en la boca existen lesiones seudomembranosas o en placa; en la piel surgen lesiones escamocostrosas, verrugosas o de aspecto nodular, sobre todo en cabeza y cara, y se conocen como granuloma candidósico (figura 20-14); en las uñas de las manos se observa afección de pliegues ungueales y la región periungueal, y se presenta una verdadera onicomicosis grave que se acompaña de dedos en palillo de tambor; puede ser congénita y heredada en forma autosómica dominante o recesiva. Quizá se relacione 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 también 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, se observan bronquiectasias y, en las etapas avanzadas, se puede relacionar con tuberculosis pulmonar. La CMCC puede clasificarse en cuatro tipos: 1) relacionada con inmunodeficiencia mortal, por lo general 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: vinculada a endocrinopatía, y granuloma candidósico; 3) tardía, relacionada con timoma, y 4) relacionada con SIDA. Existen pacientes que tienen mejorías espontáneas; en otros, la muerte depende principalmente del padecimiento fundamental.

Las presentaciones alérgicas no están bien estudiadas; pueden ser candídides, 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 llevar a cabo 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 ovales 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 usar blanco de calcoflúor y un microscopio de fluorescencia, dada su afinidad de este fluorocromo por quitina y glucanos.

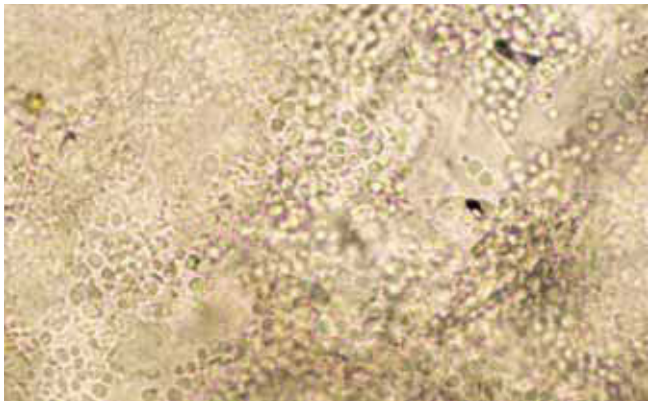


Figura 20-15. Blastosporas en examen directo.



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 comunes, como medio de Sabouraud simple o con cloranfenicol y cicloheximida (Actidione) [figura 20-16], o en extracto de malta; 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 hacen 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 saprofítica; lo mismo sucede en una muestra de sangre o de orina obtenida con técnica estéril; en estos casos, tiene significado patológico.

Los hongos crecen con rapidez 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 ve 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 seudomicelio 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 seudohifas y es una levadura muy pequeña. Todavía no existe un consenso para la identificación de *C. dubliniensis;* en CHROMagar, produce

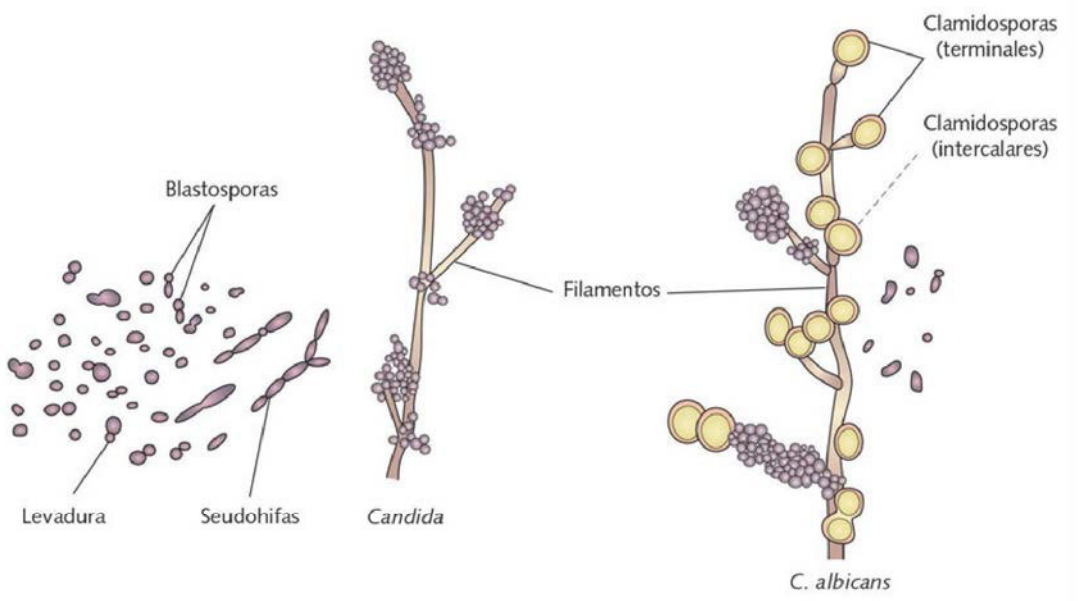


Figura 20-17. Identificación microscópica de *Candida* (modificada de Segretain G, 1979).

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 mayor parte, la única manera válida de identificación de ésta y otras especies 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:

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* gene-

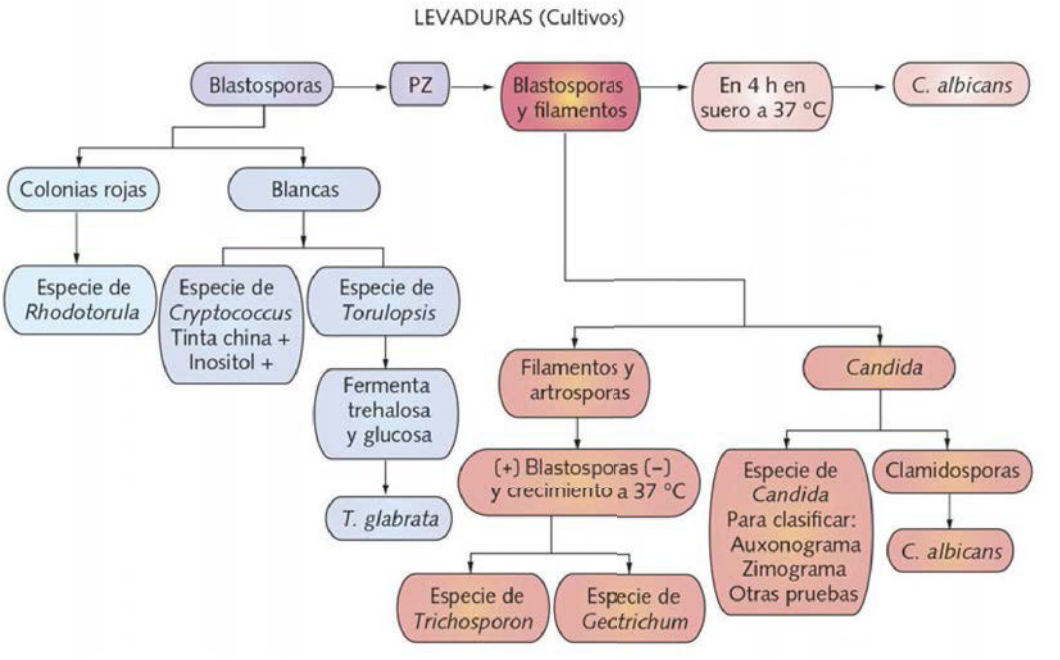


Figura 20-18. Algoritmo para la identificación de levaduras (modificada de *Cours Superieur de Mycologie Médicale*, 1980.)

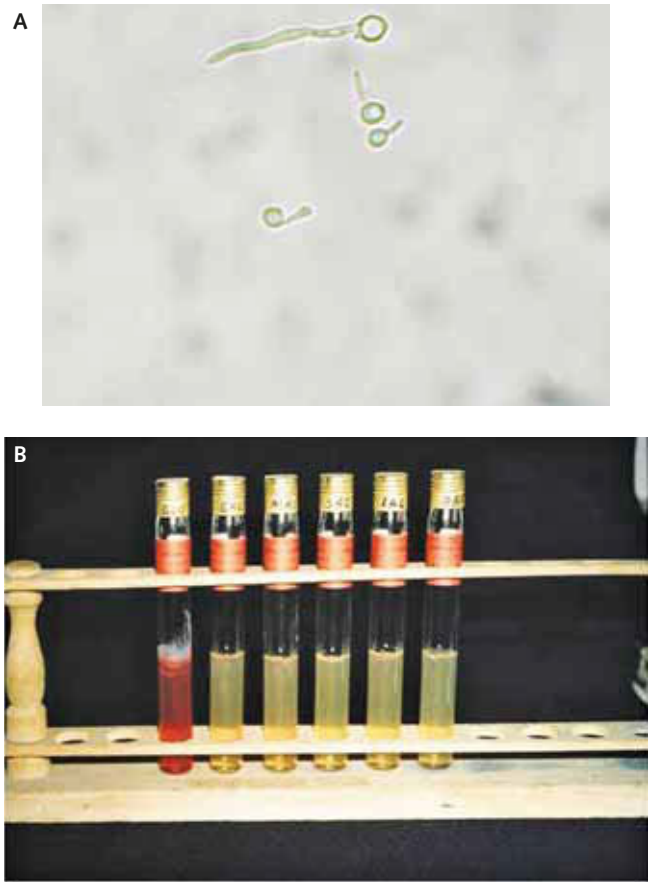


Figura 20-19. **A)** Filamentación en suero; **B)** zimograma, fermentación de azúcares.

ran tubos germinativos en 2 a 4 h. Otras especies lo hacen, pero en un mayor tiempo (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 con rapidez seudohifas 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 morfología macroscópica y microscópica de *Candida* es simple y uniforme: colonias blancas y brillantes que producen levaduras, hifas o seudohifas.

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 cerca de los bordes del cubreobjetos para observar 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

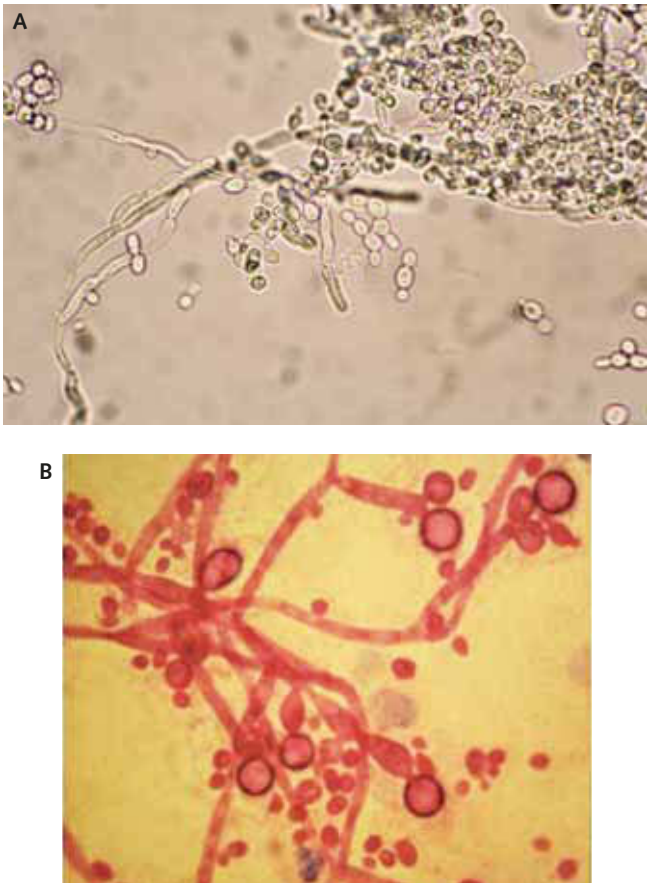


Figura 20-20. Identificación de *Candida*. **A)** Levaduras y seudofilamentos; **B)** levaduras, filamentos y clamidosporas en *C. albicans*.

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 turbidez, 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 más recientes (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 mayor parte 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, hasta negro; depende de apreciación subjetiva, por lo que no parece útil ni práctico.

Existen 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); iden-

CUADRO 20-4. Características fisiológicas para la identificación de *Candida*.

	Morfología			Auxonograma										Zimograma							Otras características		
				Indispensable							Electivo												
	Micelio o seudomicelio	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 tetrazolio	Resistente a cicloheximida (Actidione) (crecimiento)	Utilización de KNO^3
Candida albicans	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	+	+	+	+	±	+	−	−	−	B	+	−
C. stellatoidea	+	±	±	+	+	−	+	−	−	−	−	+	+	+	+	−	−	−	−	−	R	+	−
C. tropicalis	+	−	−	+	+	+	+	−	−	−	V	+	+	+	+	+	+	−	−	−	Vi	−	−
C. parapsilosis	+	−	−	+	+	+	+	−	−	−	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−	R	−	−
C. krusei	+	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	B	−	−
C. pseudotropicalis	+	−	−	+	−	+	+	+	+	−	+	V	−	+	−	+	+	+	+	−	R	+	−
C. guilliermondii	+	−	−	+	+	+	+	−	+	−	+	+	+	+	−	+	+	−	+	−	R	+	−
C. zeylanoides	+	−	−	+	+	+	V	−	−	−	−	−	+	V	−	−	−	−	−	−	R	−	−

+, positivo; −, negativo; ±, casi siempre es positivo; B, blanco; R, rosado; V, variable; Vi, violeta.



Figura 20-21. Identificación de levaduras con MicroScan®.

tifican *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 CHROMagar-Candida® usando platos impregnados de fluconazol para de forma simultánea 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 segundo, 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 día se cuenta con sistemas de cultivos sanguíneos muy 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

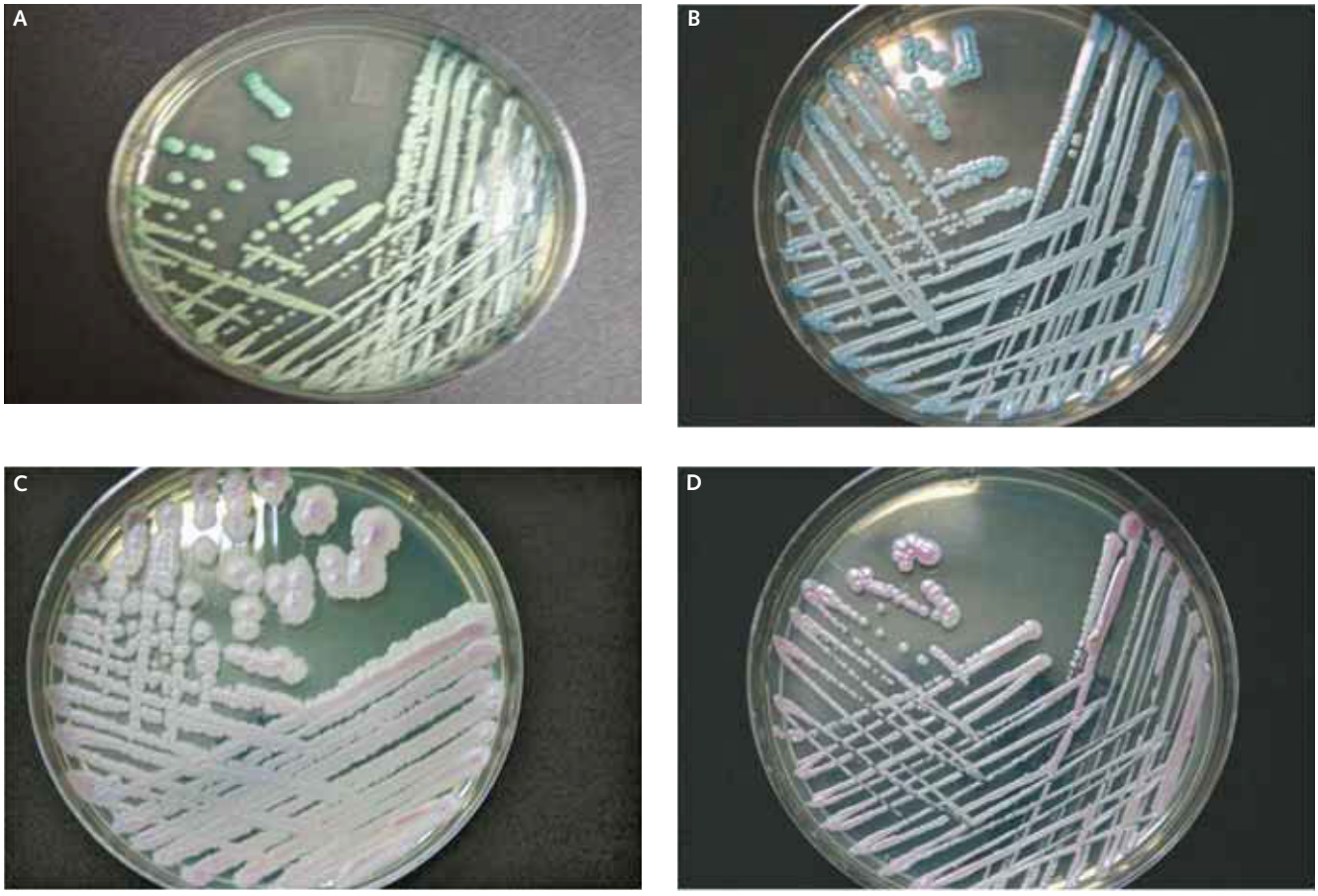


Figura 20-22. Medio cromogénico de CHROMagar-Candida®. **A)** *C. albicans*, verde; **B)** *C. tropicalis*, azul; **C)** *C. krusei*, rosa mate; **D)** *C. glabrata*, rosa brillante (o púrpura).

muerte en 3 a 7 días; se presentan lesiones pulmonares, renales y meníngeas. Se induce con mayor rapidez en animales inmunodeficientes. *C. glabrata* es poco virulenta en animales, pero muy patogénica en infecciones diseminadas en humanos.

Biología molecular

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos ofrecen una alternativa atractiva para mejorar el diagnóstico oportuno de la candidosis invasiva en aquellos con alto riesgo. En el ámbito comercial existen diferentes pruebas moleculares para evaluaciones cualitativa y/o cuantitativa.

Para el estudio y diferenciación de especies de *Candida*, 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*) aleatorios (RAPD, del inglés *random amplified polymorphic* DNA), así como los patrones de hibridación del DNA empleando enzimas de restricción. Este último permite la estandarización de huellas dactilares genéticas o huellas digitales por PCR (*fingerprinting*) de DNA en *C. albicans*. *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 hoy, su uso se limita al diagnóstico de candidosis sistémica. Se han empleado secuencias que califican citocromo P-450, lanosterol 14-α-desmetilasa, DNA mitocondrial (mtDNA), y aspartiloproteinasa secretada.

Existe 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.

Hay de igual forma, técnicas usadas de manera común que incluyen la PCR semi-anidada y la PCR anidada, así como el inmunoensayo enzimático. Se presentan variantes entre las técnicas de PCR, como PCR en tiempo real (RTq-PCR), PCR multiplex seguida de secuenciación de DNA o pirosecuenciación. A pesar de su gran sensibilidad para detectar ácido nucleico en fluidos y/o tejidos, presenta el inconveniente de la baja carga del patógeno y células difíciles de lisar, para liberar el DNA, dando lugar a resultados falsos negativos. 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 las enzimas de restricción *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.

Otra alternativa auxiliar en el diagnóstico es la espectroscopia de infrarrojos transformada de Fourier (del inglés, *Fourier transformed-infra red)* que ha demostrado ser un método eficaz para el diagnóstico y estudio epidemiológico de especies como *Candida albicans*, *Exophiala dermatitidis* y las algas del género *Prototheca*. La FT-IR conduce de una manera rápida y económica a resultados reproducibles de acuerdo con las diferencias espectrales de las células intactas (IR-huellas dactilares).

Ha surgido nueva tecnología como es el caso de la tecnología de láser asistida por matriz de desorción/ionización mediante espectrometría de masas (MALDITOF MS), se enfoca sobre la base de huellas digitales de proteínas, ha sido empleada para la identificación de aislamientos clínicos de *Candida*.

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 metenamina de plata de Grocott (GMS). No es acidorresistente y no se tiñe con rojo Congo. En dermis puede haber edema leve e infiltrado de linfocitos y células plasmáticas (figura 20-23). En formas profundas, en etapas iniciales se encuentran abscesos, y en las crónicas, granulomas con histiocitos y células gigantes; puede haber hiperplasia seudoepiteliomatosa.

Datos de laboratorio

La intradermorreacción 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.

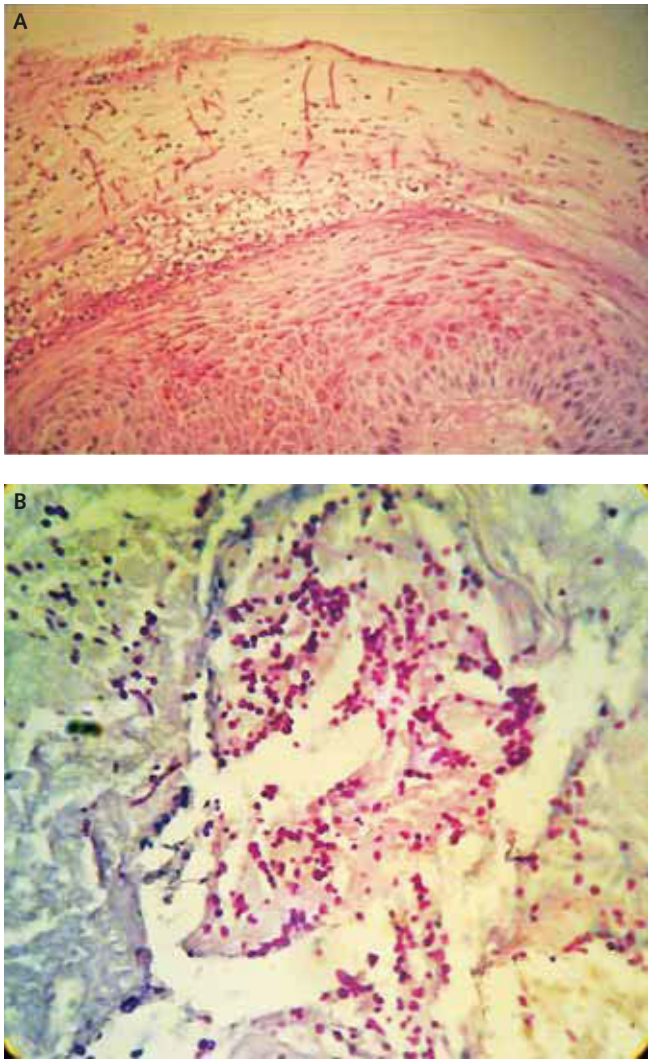


Figura 20-23. Estudio histopatológico en candidosis; **A)** filamentos y esporas PAS-positivos; **B)** esporas abundantes, filamentos escasos (PAS 40×).

Incluso 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. La función de estos estudios es limitada 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 enzimoinmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*). Se investigan las técnicas de anticuerpos anticitoplasmáticos y anticuerpos fluorescentes; en formas septicémicas y viscerales existen títulos de anticuerpos de 1/160 a 1/1 280. En estas modalidades, se considera que lo más recomendable es combinar contrainmunoelectroforesis 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 a 7-10), dermatofitos (figura 6-20), *Cryptococcus* (figura 21-8), *Blastomyces dermatitidis* (figura 19-7), *P. brasiliensis* (figura 18-6) e *Histoplasma capsulatum* (figura 17-6).

Complicaciones

Infección bacteriana agregada. Las recurrencias dependen de fracaso terapéutico o reinfección.

Tratamiento

Primero deben eliminarse los 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 pinceladas 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, 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 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 usar itraconazol, 400 a 600 mg en dosis única, o 200 mg/día por 3 a 5 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 fármacos clásicos, también son útiles el clioquinol (Vioformo®) en crema al 3%, el tolciclato 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 tiene 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 aquellos con SIDA. En candidosis esofágica 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 emplea a largo plazo, es necesario vigilar el funcionamiento hepático.

En casos de onicomicosis, existen preparaciones tópicas o barnices de ciclopiroxolamina y amorolfina, y más recientemente, una combinación de ciclopiroxolamina con un nuevo transportador obtenido de la quitina de crustáceos, llamado hidroxipropilquitosán; 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 se presenta recurrencia se aconsejan tratamientos cortos por 3 a 7 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 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 desarrolla con rapidez 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; también en casos muy graves 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 emplear 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 la 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 más tarde 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 se observa resistencia, por lo que se debe combinar con la anterior) (cap. 36). De ser posible, se prefiere emplear 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 tradicional, 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 exista 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 individuos 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 ellos se recomienda suspender el tratamiento ante la remisión del cuadro, y reiniciarlo ante las recurrencias; el ketoconazol se usa 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 empleado 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. 36).

Existen nuevos triazoles con actividad antimicótica de amplio espectro: voriconazol, ravuconazol y posaconazol. El primero tiene gran biodisponibilidad y está indicado en pacientes inmunodeficientes con infecciones micóticas invasivas; el segundo es eficaz en candidosis, en sujetos inmunodeficientes y en inmunocompetentes con onicomicosis, y el tercero está indicado en infecciones micóticas invasivas, incluida la candidosis bucofaríngea.

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: β 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. Quizá en un futuro cercano estas modalidades innovadoras queden disponibles como parte del arsenal terapéutico, aunadas a los antifúngicos existentes, en especial 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 sujetos con leucemia o con infección por HIV. Se observa mejor con blanco de calcoflúor bajo fluorescencia. El hongo es una levadura mucoide con pigmento carotenoide 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 próximo 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 lleva a cabo 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 (UCI). El segundo fármaco más adecuado es el itraconazol, sobre todo en solución oral.

Bibliografía

Alcoba-Flórez J, Méndez-Álvarez S, Cano J *et al.* *Phenotypic and molecular characterization of Candida nivariensis sp. Nov, a possible new opportunistic fungus*. J Clin Microbiol. 2005; 43:4107–4111.

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-IDSA Updates Guideline on treatment of candidiasis.* Am Pham Phy 2009; 80(5):525-530.

Avni T, Leibovivi L, Paul M. *PCR diagnosis of invasive candidiasis: Systematic review and meta-analysis.* J Clin Microbiol 2011; 49: 665-670.

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.

Bohekout T, Gueidan C, de Hoog S *et al.* *Fungal taxonomy: New developments in medically important fungi.* Curr Fungal Infect Rep. 2009; 3:170-178.

Contreras C, Gutiérrez P. *Levaduras de Rhodotorula aisladas en muestras clínicas.* Dermatol Rev Mex 2000; 44(2):55-59.

Correia A, Sampaio P, James S, Pais C. *Candida bracarensis* sp. *Nov, a novel anamorphic yeast species phenotipically similar to Candida glabrata*. Int J Syst Evol Microbiol. 2006; 56:313-317.

Cours Superieur de Mycologie Médicale. Paris. Institut Pasteur 1980.

Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS *et al.* *"Human Dectin-1 Deficiency and Mucocutaneous Fungal Infections"*. N Engl J Med 2009; 361:1760-1767.

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; 361:1727-1735.

Guarro J. *Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(1):33-39.

Gupta A, Tomas E. *New antifungal agents.* Dermatol Clin 2003; 21(3):565-576.

Gu Z, Hall TA, Frinder M, Walsh TJ, Hayden RT. *Evaluation of repetitive sequence PCR and PCR-mass spectrometry for the identification of clinically relevant Candida species.* Med Mycol 2011; 23:259-265.

Hay RJ. *The management of superficial candidiasis.* J Am Acad Dermatol 1999; 40(6 Pt 2):S35-S42.

Khlif M, Mary C, Sellami H *et al.* *Evaluation of nested and real-time PCR assays in the diagnosis of candidaemia.* Clin Microbiol Infect 2009; 15:656-661.

Larriba-Calle G, García-Prieto F, Andaluz E *et al.* *Variabilidad genética y adaptación de Candida albicans*. En: Mendez-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 *et al.* (All from the Amar-Cand 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.

Lockhart SR, Messer SA, Pfaller MA, Diekema DJ. *Geographic distribution and antifungal susceptibility of the newly described species Candida orthopsilosis and Candida metapsilosis in comparison to the closely related species Candida parapsilosis*. J Clin Microbiol 2008; 46:2659–2664.

Lodder J. *The Yeasts. A taxonomic study*. Amsterdam. North Holland Pub 1970.

Mahieu L, Gasse N, Wildemeersch D *et al.* *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.

Moalic V, Moalic E, Bellein V *et al.* *Premiere identification de Candida dubliniensis au Centre Hospitalier Universitaire de*

Brest (France). Résultat dune étude prospective de six mois. J Mycol Med 2001; 11:32-37.

Mukherjee PK, Zhou G, Munyon R, Ghannoum MA. *Candida biofilm: a well-designed protected environment.* Med Mycol 2005; 43:191-208.

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. Baillieré-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.

Rao S, Ali U. *Systemic fungal infections in neonates.* J Postgrad Med 2005; 1:S27-S29.

Sagie A, Nyirjesy P, Tarangelo N *et al.* *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):681-691.

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.

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.

Tavanti A, Davidson AD, Gow NA *et al.* *Candida orthopsilosis and Candida metapsilosis* spp. Nov. To replace *Candida parapsilosis groups II and III.* J Clin Microbiol 2005; 43:284-292.

Tiffany KF, 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.

Wallet F, Nseir S, Baumann L *et al.* *Preliminary clinical study using a multiplex real-time PCR test for the detection of bacterial and fungal DNA directly in blood.* Clin Microbiol Infect 2010; 15:774-779.

Wengenack N, Binnicker M. *Fungal Molecular Diagnostics.* Clin Chest Med 2009; 30:391-408.

CAPÍTULO 21

Criptococosis

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 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 los 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 propias 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 sujeto 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 existe una especie patógena de *Cryptococcus* y propuso conservar el nombre propuesto por Vuillemin; 15 años antes, diferenció la blastomicosis europea (criptococosis) de la americana (figura 1-14). 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 más tarde 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 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 2003 se terminó de secuenciar su genoma. En 2003 J. C. Christanson, W. Engber y D. Andes, revisaron 73 casos de la forma cutánea primaria publicados en la literatura inglesa hasta 2003. En 2010 H. Y. Sun, B. D. Alexander y O. Lortholary describieron la clínica y el tratamiento de 146 pacientes trasplantados con criptococosis observados en forma prospectiva en todo el mundo de 2001 a 2007. En 2012 Silvio A. Marques, Ivander Bastazini Jr., Ana Martins y colaboradores en Brasil describieron 11 casos de la forma cutánea primaria.

En México, Antonio González Ochoa hizo mención del primer caso en 1955; en 1959, Amado González Mendoza, Fuentes y Ruy Pérez Tamayo estudiaron una forma generalizada; en 1961, Dominique Vérut, Josefa Novales y Pedro Lavalle, 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 síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Sinonimia

Enfermedad de Busse-Buschke, blastomicosis europea, torulopsis, enfermedad señal, despertar del "gigante en enfermedades micóticas".

Definición

Micosis oportunista causada por una levadura capsulada: *Cryptococcus species 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 particular afinidad por el sistema nervioso central (SNC). La evolución es aguda,

subaguda o crónica. La diseminación hematógena ocurre en pacientes debilitados o con inmunodeficiencia.

Datos epidemiológicos

Es una enfermedad cosmopolita, hasta 1955 se habían descrito 300 casos en la literatura médica mundial. En EUA en el decenio de 1990-1999 se calculaban 200 a 400 casos de la forma cerebromeníngea, y sólo en Nueva York, 15 000 infecciones subclínicas al año. Hoy día se calculan un millón de casos de meningitis y 625 000 defunciones.

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 (HIV); 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 especialmente en el SIDA, pero muchos casos se han informado mediante los registros nacionales en Francia y Atlanta.

No tiene predilección por sexo, quizá se observa 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 los sujetos en tratamiento con antibióticos, glucocorticoides o inmunosupresores, o con trasplante de órgano, y fundamentalmente en aquellos 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 los pacientes con SIDA, 80% de los casos se debe a *C. neoformans* var. *neoformans* (D) o *grubii* (A); en EUA 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 dermotropismo 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 HIV. 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) y de igual manera separados sus respectivos estados teleomorfos: *F. neoformans* var. *neoformans* y var. *bacillispora* (Kwon-Chung, 1975 y 1976).

En 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 restringida, prevalece en regiones tropicales y subtropicales, y se ha aislado de forma particular en Australia; Papúa-Nueva Guinea; California, y más recientemente en la isla de Vancouver (ésta es la localización más al norte en el mundo); se relaciona con la presencia de eucaliptos (*Eucaliptus 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 teleutosporas 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.

Existen 37 especies del género, pero otras especies casi nunca producen enfermedad en 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 fenoloxidasa que convierte compuestos fenólicos en melanina. Esta enzima puede emplear 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 de 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 fenol-

oxidasa. 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 dos 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 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 un efecto anticriptococócico.

En 10% de los afectados ocurre diseminación hematógena, principalmente en sujetos debilitados, en particular con SIDA por la falta de inmunidad celular eficaz (linfocitos CD4 <100). Puede afectar cualquier órgano, de preferencia 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 criptococomas en los pulmones y el cerebro. Las lesiones en la piel tal vez precedan hasta por 2 a 8 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 (UCI).

Los criadores de palomas tienen infección demostrada por las concentraciones altas de anticuerpos, mas no por enfermedad. Se ha observado 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; esta neumonitis da manifestaciones clínicas en 35 a 77%, a veces existe tos seca; en ocasiones hay expectoración, hemoptisis, dolor torácico y fiebre. En casos graves se produce síndrome de dificultad respiratoria.



Figura 21-1. Criptococosis, lesiones necróticas en cara.

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 se presenta diseminación tras la infección pulmonar; se manifiesta por cefalea frontotemporal y retroocular (75%), náuseas y vómito (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 cara, cuello y tórax (figura 21-1). El aspecto morfológico es muy variado: existen pápulas; papulopústulas acneiformes, furunculoides o moluscoides; nódulos; placas verrugosas, de celulitis o de hipodermitis (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; pueden tomar el aspecto de fascitis necrosante, pioderma gangrenoso o sarcoma de Kaposi; cicatrizan de manera espontánea o persisten con tendencia a fistulizar (figura 21-2).

Por lo general se observa 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 los individuos con recuentos de linfocitos CD4+ menores de 100. Puede haber infecciones concomitantes por *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium intracellulare* e *Histoplasma capsulatum*. Hay una forma cutánea primaria que se presenta sólo con lesiones



Figura 21-2. **A)** Paniculitis por *Cryptococcus*. **B)** SIDA, pápulas de aspecto de moluscoide contagioso.

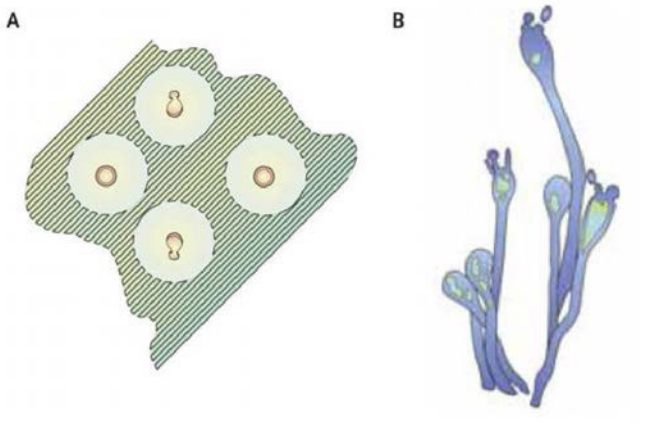


Figura 21-3. **A)** *Cryptococcus neoformans*, representación esquemática del examen con tinta china. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Paris. Maloine 1979.). **B)** Representación esquemática de *Filobasidiella neoformans*.

cutáneas, ausencia de enfermedad sistémica y cultivo positivo; afecta a personas inmunodeprimidas o no, casi siempre en partes del cuerpo con antecedente de traumatismo y las lesiones pueden ser placas únicas infiltradas, necróticas, ulceradas o de aspecto tumoral. La afección ocular puede ser consecutiva a otras localizaciones y a veces se relaciona con trasplante de córnea o queratoplastia.

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, previamente deben centrifugarse; se realiza con tinta china sola o diluida en agua (1:5) y el criptococo se demuestra con facilidad 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; a veces hay seudofilamentos (figuras 20-18, 21-3 y 21-4).

También son útiles el citodiagnóstico de Tzanck y el examen directo con KOH 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 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 emplean 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 horas, las cuales son blancas, amarillentas o café muy claro, lisas y brillantes; en 5 a 8 días adoptan una apariencia mucosa, se escurren 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 a 15 micrómetros de diámetro con su cápsula; algunas generan blastosporas en 1 o 2 puntos de su circunferencia, rodeadas de una cápsula. La presencia de seudomicelios es muy rara (figura 21-4C). Si la cepa genera cápsulas pequeñas, se estimula su producción mediante siembra en agar chocolate e incubación a 37 °C en atmósfera de CO_2.

En caso de sembrar muestras muy contaminadas, como esputo, exudados o excremento, se recomienda emplear el agar *niger* (*Guizotia abyssinica*) (figura 21-5C).

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 cafeico), donde adopta un color ocre (fenoloxidasa-positivo); también se puede sembrar en un medio preparado con semillas de girasol (*Helianthus annuus*).

C. gattii, por su parte, es resistente a la L-canavanina y —a diferencia de *C. neoformans*— puede asimilarla; por lo que al sembrarse en agar canavanina-glicina-azul de bromotimol sódico (CGB), ocurre un cambio de color del medio del amarillo oro al azul cobalto, mientras que dicho cambio no se observa en colonias de *C. neoformans* (figura 21-5D).

Cryptococcus no fermenta los azúcares, lo cual se comprueba con facilidad al efectuar la prueba en glucosa. Se prepara una batería de tubos con soluciones de distintos azúcares: glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, rafinosa, celobiosa, trehalosa, sacarosa y xilosa. Se incuban a temperatura ambiente durante 5 a 7 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 usar el medio urea-indol (Christensen) que se emplea para enterobacterias (a 37 °C el rojo fenol, de color amarillo, cambia a

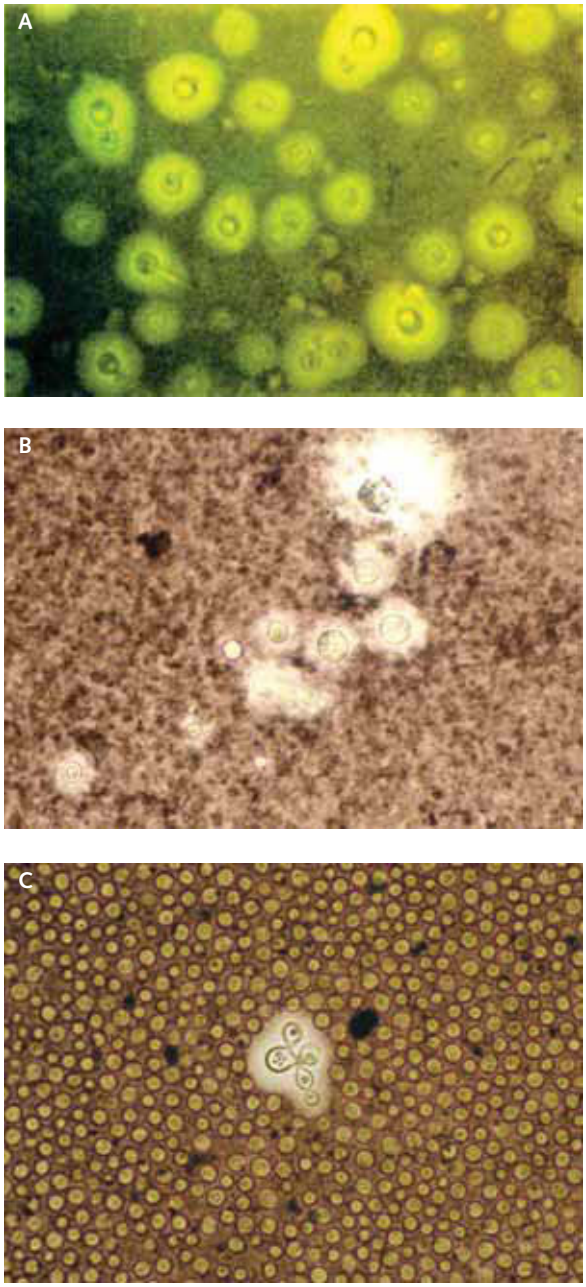


Figura 21-4. *Cryptococcus* sp., examen con tinta china (**A**, **B** y **C**).

rojo-violáceo en 3 a 6 horas por formación de carbonato de amonio) (figura 21-6).

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 10^6 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 2 a 4 semanas se sacrifica un animal, se practica necropsia, 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 homogeneizan durante 15 minutos y se dejan reposar 30 minutos; 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 3 a 5 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 mucilaginosa, debido al gran conglomerado de cápsulas del criptococo. En lesiones tardías, existe reacción celular leve o 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, en tanto que 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 con más facilidad con tinciones de Giemsa, hierro coloidal, Gomori-Grocott y sobre todo con mucicarmín, que tiñe las cápsulas (figura 21-8B); 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 llevan a cabo 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 enzimoinmunoanálisis 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 falsos positivos (5%) pueden deberse a la presencia de factor reumatoide, tiempo de incubación excesivo, o a residuos de desinfectantes empleados al tomar la muestra.

En el LCR, las alteraciones son leves; existe incremento de la presión, leucocitosis predominantemente linfocitaria,

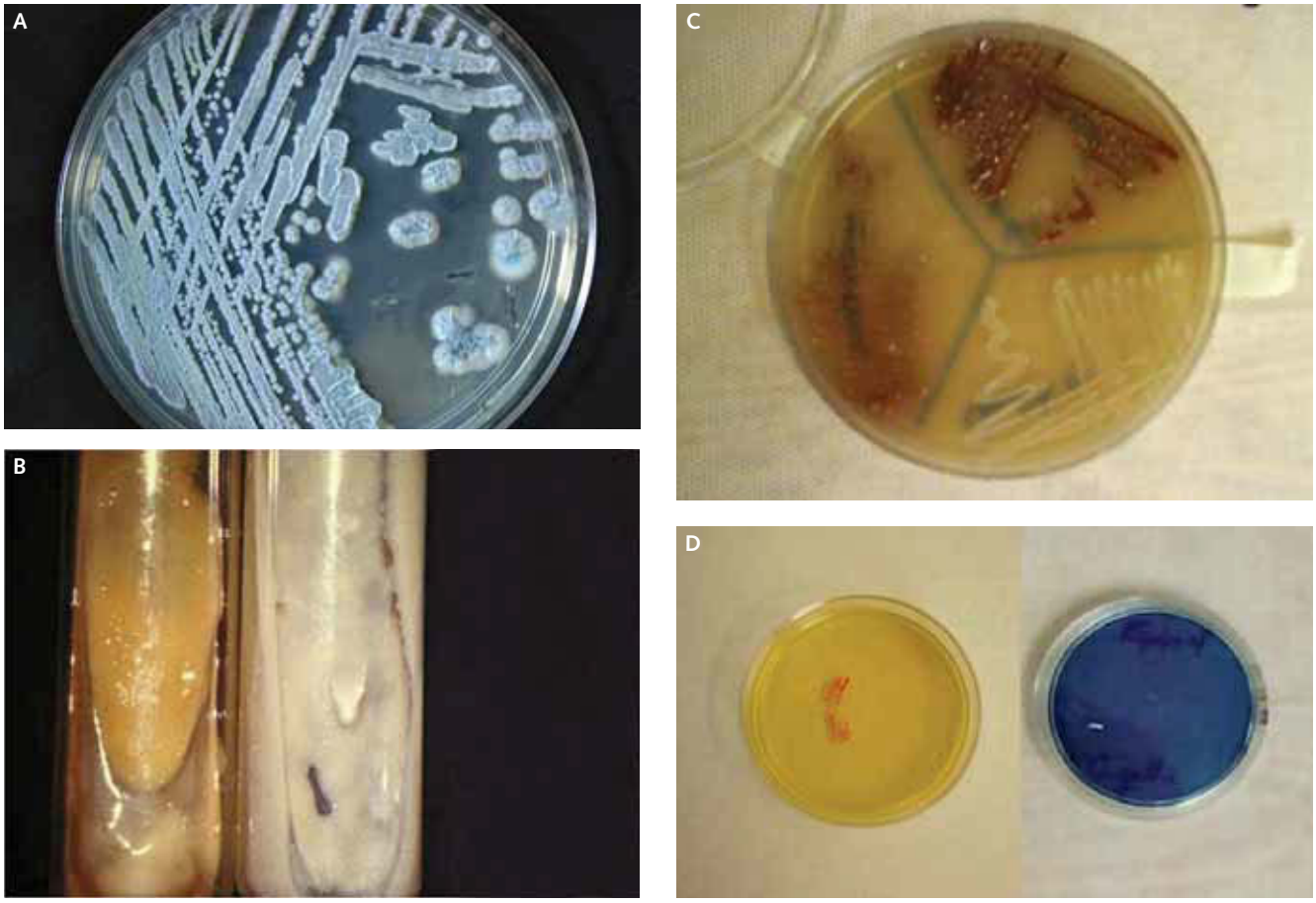


Figura 21-5. Colonia de *Cryptococcus neoformans*. **A)** Cultivo joven. **B)** Cultivo viejo. **C)** Cultivo en medio de Staib, colonia blanca (*Candida*) y colonias café (*Cryptococcus*). **D)** Viraje del medio a azul cobalto en agar canavanina-glicina-azul de bromotimol sódico (*C. gattii*).

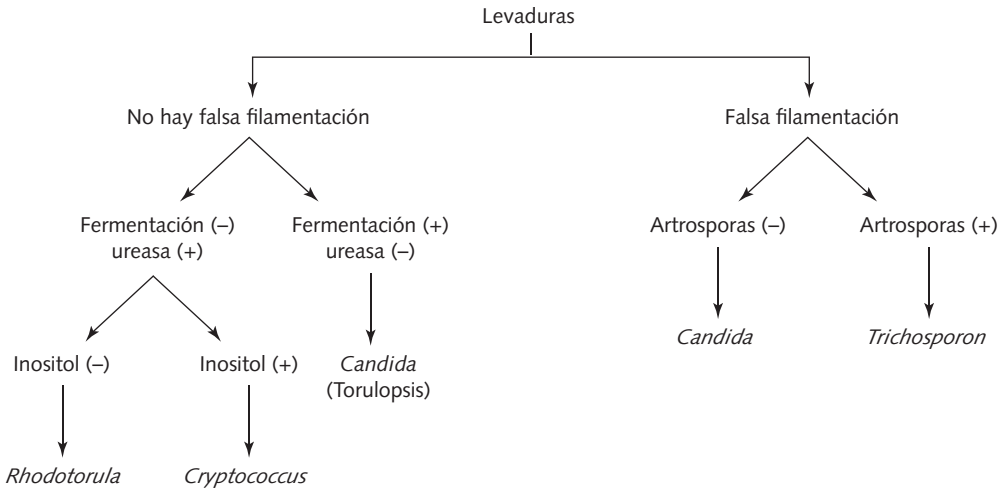


Figura 21-6. Algoritmo para la posición del género *Cryptococcus* entre los otros géneros de levaduras patógenas. (Modificada de Segretain G. *Cours Superieur de Mycologie Médicale*. Institut Pasteur. Paris 1980.)

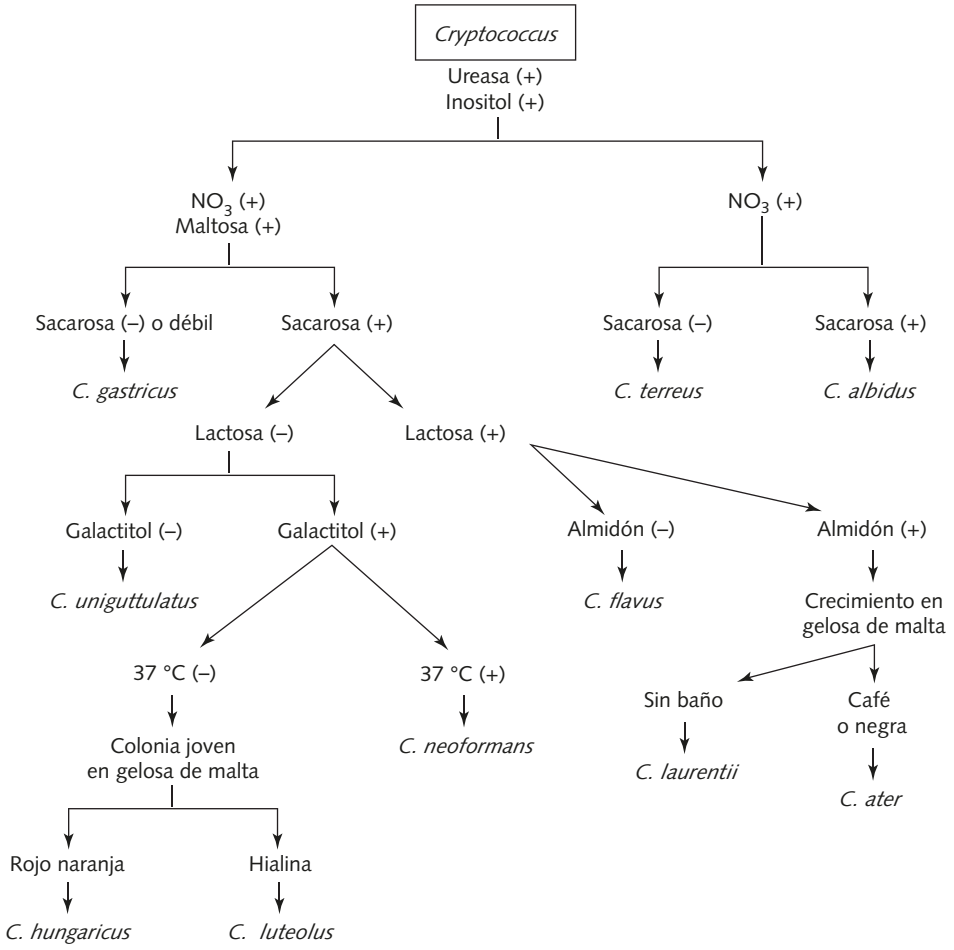


Figura 21-7. Algoritmo para la clasificación de las principales especies de *Cryptococcus*. (Tomada de Segretain G., 1980)

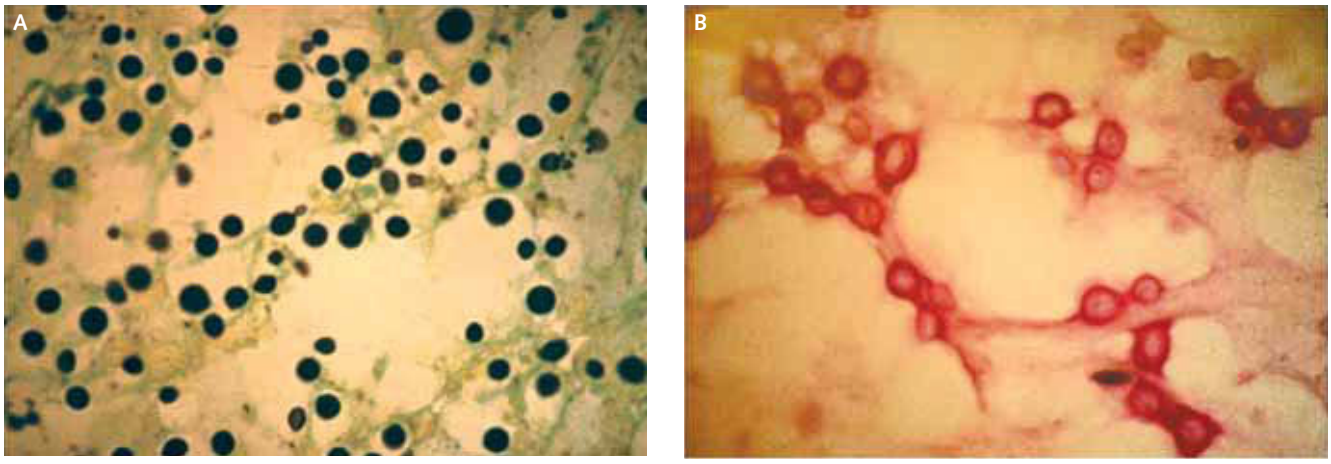


Figura 21-8. *Cryptococcus neoformans*, examen histopatológico. **A)** Levadura (Gomori-Grocott, 40×). **B)** Levaduras abundantes en un paciente con SIDA (Mucicarmín, 40×).

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 anormalidades leves de proteínas y glucosa. La valoración de antígenos en suero y LCR es sensible y específica, pero da resultados falsos positivos 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 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 HIV.

Cryptococcus se ha dividido en seis genotipos de acuerdo a las diferentes combinaciones de sus cuatro bandas mayores. En la detección del polimorfismo, han sido útiles: electroforesis de enzimas multilocus, 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 (figuras 17-3 y 17-11), coccidioidomicosis (figura 16-14) y neoplasias; las cutáneas, con acné, foliculitis, furunculosis, molusco contagioso, actinomicosis (figura 24-1), micobacteriosis, ectima, hipodermitis, vasculitis y pioderma gangrenoso. También con meningitis tuberculosa, carcinomatosis meníngea o enfermedades virales; en huesos, con coccidioidomicosis (figura 16-9).

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 17-6) 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 2 a 3 días, con dosis total de 1 a 2 g; es necesario hospitalizar al paciente durante la utilización de este fármaco (cap. 36).

Por vía oral, 5-fluorocitosina (5-FC), 150 mg/kg/día en cuatro dosis; se observa resistencia rápida a este medicamento; por lo que en aquellos con SIDA y meningitis las guías recomiendan combinarla con anfotericina B durante dos semanas para reducir la mortalidad, luego puede continuarse con fluconazol, 400 mg/día, por un mínimo de 10 semanas. La combinación inicial de anfotericina con fluconazol por dos semanas o monoterapia de anfotericina por cuatro semanas no mostró beneficios.

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 2 a 3 días. Las alternativas menos tóxicas son 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 usar derivaciones ventriculoperitoneales, ventriculostomía o tratamiento con manitol si la presión es > 250 mmH_2O o los estudios de imagen indican que existe 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 los 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 buena 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 usa 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 emplean 2 a 6 meses; en pacientes con SIDA, de por vida. No se recomiendan los nuevos antifúngicos como el voriconazol y la caspofungina.

Pronóstico

Depende 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 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 pacien-

tes con infección por HIV 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 glucuronoxilomanano en modelos en animales.

Bibliografía

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.

Bordel-Gómez MT, Zafra-Cobo MI, Cardenoso-Álvarez ME *et al.* *Celulitis necrotizante como primera manifestación de una criptococosis diseminada*. Actas Dermosifiliogr 102 (4):297-307. 2011.

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.

Choe YH. *Pulmonary cryptococcosis in asymptomatic immunocompetent hosts*. Scand J Infect Dis 2009; 41(8):602-607.

Christanson JC, Engber W, Andes D. *Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts*. Med Mycol 2003; 41:177-188.

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. In: Ajello L, Hay R (eds). Med Mycol. 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.

da Cunha Colombo ER, Mora DJ, Silva-Vergara ML. *Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with* Cryptococcus neoformans *infection in AIDS patients.* Mycoses 2011; 54(4):e178-82.

Day JN, Chau TH, Wolbers M *et al.* *Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis.* N Eng J Med 2013; 368; 14:1291-1302.

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 2011; 2(1):342-10.

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.

Justin O, Endo JO, Klein SZ, Pirozzi, M *et al.* *Generalized Cryptococcus albidus in an Immunosuppressed Patient With Palmopustular Psoriasis.* Cutis 2011; 88:129-132.

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.

Macdougall L, Fyfe M, Romney M *et al.* *Risk factors for Cryptococcus gattii infection, British Columbia, Canada.* Emerg Infect Dis 2011; 17:193-199.

Marques SA, Bastazini Jr I, Martins AL *et al.* *Primary cutaneous cryptococcosis in Brazil: report of 11 cases in immunocompetent and immunosuppressed patients.* Int J Dermatol 2012; 51:780-784.

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.

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 *et al.* *Genotyping of Mexican Cryptococcus neoformans and C. gattii isolates by PCR-fingerprinting.* Med Mycol 2009; 47(7):713-721.

Patel NC, Ewanowski C, Kupiec-Banasikowska A, Hogan KP. *Disseminated Cryptococcus neoformans: case report and review of the literature*. Cutis 2009; 84(2):93-96.

Perfect JR, Cox GM. *Cryptococcosis.* In: Merz GW, Hay R (eds). Medical Mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London. Hodder Arnold 2005:637-658.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F *et al.* *Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious disease society of America*. Clin Infect Dis 2010; 50:291-322.

Ritter M, Goldman DL. *Pharmacotherapy of cryptococcosis.* Expert Opin Pharmacother 2009; 10(15):2433-2443.

Segretain G, Mariat F, Drohuet E. *Diagnostique de Laboratoire en Mycologie Médicale.* París, Maloine. 1979.

Segretain G. Cours Superieur de Mycologie Médicale. Institut Pasteur. Paris, 1980.

Steenbergen JN, Casadevall A. *Prevalence of Cryptococcus neoformams var. neoformans (Serotype D) and Cryptococcus neoformans var. grubii (Serotype A) isolates in New York City.* J Microbiol 2000; 38(5):1974-1976.

Sugiura K, Sugiura N, Yagi T *et al.* *Cryptococcal Cellulitis in a Patient with Bullous Pemphigoid.* Acta Dermato-Venereologica 2013; 93:187-188.

Sun HY, Alexander BD, Lortholary O. *Cutaneous cryptococcosis in solid organ transplant recipients*. Med Mycol 2010; 48:785-791.

CAPÍTULO 22

Zigomicosis

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 *Lichteimia* [*Absidia*] *corymbifera*). En 1886, W. Lindt describió *Mucor pusillus* y *Mucor racemosus* en 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 colaboradores, 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 usando, 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: Mucoromycotina y Enthomophtoromycotina (estos *subphylum* estaban en Zygomycotina).

En 1957, R. D. Baker volvió a emplear 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 "entomoftoromicosis". En 1976, Libero Ajello, David F. Dean y Richard S. Irwin aislaron *Saksenaea vasiformis* a partir de un paciente que recibió glucocorticoides después de un accidente automovilístico.

Más recientemente, Alberto M. Stchigel, E. Álvarez, Joseph Cano, Joseph Guarro y colaboradores, describieron dos nuevas especies de *Mucor*: *M. velutinosus* y *M. ellipsoideus*.

Sinonimia

Ficomicosis.

Definición

Enfermedades de humanos y animales ocasionadas por hongos oportunistas, muy difundidos en la naturaleza, de la clase Glomeromycetes (Zygomycetes), que comprenden dos grupos del orden Mucorales y Entomophthorales, los cuales dan lugar a mucormicosis y entomoftoromicosis, respectivamente.

Taxonomía

Reino: Fungae
División: Eumycota
Filo (*Phylum*): Glomeromycota (antes Zygomycota)
Subfilo (*Subphylum*): Mucoromycotina (antes Zygomycotina)
Clase: Glomeromycetes (antes Zygomycetes)
Orden: Mucorales y Entomophthorales
El filo (*phylum*) Glomeromycota, incluye los siguientes subfilos (*subphylum*): Mucoromycotina, Entomophtho romycotina, Kickxellomycotina y Zoopagomycotina.

Mucormicosis

Sinonimia

Hifomicosis *destruens,* saprolegniasis.

Definición

Micosis que se origina por hongos oportunistas del orden Mucorales, principalmente *Rhizopus, Lichtheimia* (*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, por lo general mortal.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, los microorganismos se aíslan en todo el mundo sin importar datos geográficos o climatológicos. Aún no han sido determinadas con precisión las características epidemiológicas de los hongos, porque en un porcentaje alto de los pacientes no se llevan a cabo 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 necropsias 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 existe 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, 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 empleo de vendas, esparadrapos, abatelenguas e hisopos contaminados. En pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y en aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 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 EUA predomina el mismo agente causal y se calculan 40 casos por año, 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 Glomeromycetes (antes Zygomycetes), grupo de hongos aerobios y filamentosos, 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. 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 Glomeromycetes (Zygomycetes); tan sólo de Mucorales existen 14 familias. En 90% de casos, el padecimiento depende de: *R. oryzae* (*R. arrhizus*) (60%), *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* (10 a 15%), *Lichtheimia corymbifera* (*A. corymbifera)* (2 a 3%) y *R. pusillus*; 10% restante se origina por las otras especies. Son poco frecuentes *Cunninghamella bertholletiae* y *Apophysomyces elegans*. *R. miehei* se considera similar a *R. pusillus* (figuras 22-1 y 22-5).

Los hongos son prácticamente avirulentos y se considera que presentan resistencia natural a la infección, quizá determinada por un factor sérico fungistático; actúan como oportunistas en aquellos sujetos con anormalidades fisiológicas como diabetes mellitus y disminución de la fagocitosis, pero que conservan algún grado de inmunocompetencia

CUADRO 22-1. Clasificación de Mucorales.

Familia	
Mucoraceae	*Rhizopus* (Ehrenberg, Gorda, 1838) *R. oryzae/arrhizus* (Fischer, 1892) *R. rhizopodiformis* ([Cohn, Lichtheim] Zopf, 1890) *R. stolonifer* ([Ehrenberg, Fries] Vuillemin, 1902) *Mucor* (Micheli, Saint Amans,1821) *M. circinelloides* (van Tiegham, 1875) *Rhizomucor* ([Lucet, Costantin] Wehmer y Vuillemin, 1931) *R. pusillus* ([Lindt] Schipper, 1978) Absidia (Van Tieghem, 1876) *A. corymbifera* ([Cohn] Saccardo, Troter, 1912) *M. corymbifer* ([Cohn] Vánová, 1991)
Mortierellaceae	*Apophysomyces elegans* (Misra, Srivastava, Latas, 1979) *Mortierella* (Coemans, 1863) *M. wolfii* (Mehrotra, Baijal, 1963)
Cunninghamellaceae	*Cunninghamella bertholletiae* (Lender, 1908)
Saksenaeaceae	*Saksenaea vasiformis* (Saksena,1953)
Thamnidiaceae	*Cokeromyces recurvatus**
Syncephalastraceae	*Syncephalastrum*

* Hongo dimorfo con crecimiento de levadura a 37 °C, esporangiola con pocas esporas, sostenida en largos y curvados pedículos que nacen de la vesícula fértil.

(cuadros 22-2 y 22-3). *Rhizopus oryzae* (*R. arrhizus*) tiene predilección por individuos 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. No se genera una respuesta adecuada contra estos hongos 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.

Las esporas se adquieren por inhalación en un ambiente cerrado (excavaciones, construcciones o los sitios con sistemas de ventilación contaminados) o pueden aspirarse a partir de una localización rinocerebral y miden 3-11 µm de diámetro, lo suficientemente pequeñas para evadir los mecanismos de defensa de las vías respiratorias superiores; también pueden penetrar al tubo digestivo por ingestión, y a las 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 con más frecuencia con traumatismos directos, picaduras de insectos y tatuajes con equipos contaminados.

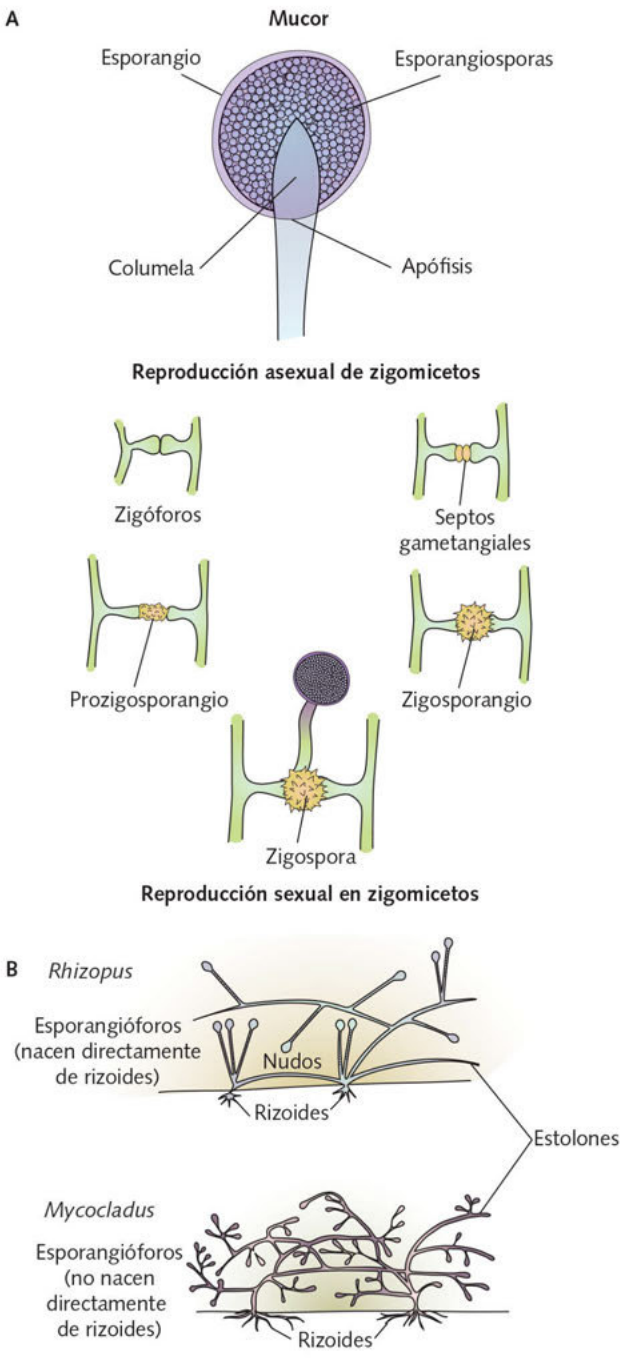


Figura 22-1. **A)** Formas de reproducción en mucorales. **B)** Características microscópicas de mucorales. Modificada de Segretain G 1980.

La primera línea de defensa contra la infección la constituye el epitelio ciliado de los bronquios, que protege contra las esporangiosporas que se inhalan, mientras que la segunda línea de defensa son los macrófagos alveolares, células mononucleares y neutrófilos, que lisan las esporangiosporas que logran evadir la primera barrera, reconociéndolas mediante receptores tipo Toll-2 (*Toll–Like 2 receptors*).

CUADRO 22-2. Formas clínicas y agentes causales de mucormicosis.

Rinocerebral	*R. oryzae,* A. corymbifera* (*L. corymbifera*), *C. bertholletiae, S. vasiformis, A. elegans, M. ramosissimus*
Pulmonar	*R. oryzae,* A. corymbifera* (*L. corymbifera*), *C. bertholletiae, R. pusillus*
Gastrointestinal	*A. corymbifera* (*L. corymbifera*),* *R. oryzae, M. microsporus* var. *rhizopodiformis*
Cutánea	*R. pusillus,* R. microsporus* var. *rhizopodiformis, R. oryzae, A. corymbifera* (*L. corymbifera*), *C. bertholletiae, A. elegans, S. vasiformis*
Diseminada	*R. oryzae, R. pusillus, A. corymbifera* (*L. corymbifera*), *C. bertholletiae, S. vasiformis, A. elegans*

* El más frecuente.

CUADRO 22-3. Forma clínica, agente causal y factores predisponentes

Forma clínica	Factor predisponente que se asocia con mayor frecuencia
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, cardiaca, 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; **L. corymbifera* (*A. corymbifera*)† *A. elegans, S vasiformis.*
‡ *R. pusillus; rhizopodiformis.*

También tienen efecto fungicida al destruir esporas por mecanismos dependientes (peróxido de hidrógeno, hipoclorito y cloraminas) e independientes de oxígeno (catelicidinas). 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 hematógena hacia otra ubicación.

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 usa esta última 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 hifas que se observan en los tejidos son muy gruesas como para ser fagocitadas, y al parecer los neutrófilos y los macrófagos tienen una función importante en destruirlas, puesto que, entre otros mecanismos, actúan por medio de la síntesis y 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. Quizá la patogenicidad se relacione con la susceptibilidad del huésped, mejor que con el potencial patogénico del hongo.

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 antibioticoterapia. 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 característicos como isquemia y necrosis. Se distinguen las siguientes presentaciones clínicas: rinocerebral (39%), pulmonar (24%), gastrointestinal (3%), cutánea (19%) y el resto son formas menos comunes como cerebral primaria, renal, localizada a otros órganos sólidos y diseminada. Se han observado ciertos factores predisponentes relacionados a cada forma de la 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 nariz, ojos, cerebro y 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 22-2).



Figura 22-2. Mucormicosis, lesiones iniciales.

En ocasiones se presenta 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 existen manifestaciones auriculares y auditivas. Después quedan fístulas 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 22-3); 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, la invasión se manifiesta por rotura de la placa cribiforme del etmoides y se manifiesta edema palpebral, celulitis orbitaria, abscesos periorbitarios y subperiósticos, oftalmoplejía, ptosis, proptosis, dolor en la órbita, limitación de los movimientos oculares, midriasis, 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 tos 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, en ocasiones, trombosis del seno sagital (rara vez se observan datos meníngeos); puede haber cefalalgia y sobrevienen obnubilación, letargo, delirio, coma y muerte en 3 a 10 días.

La forma pulmonar es rara, sólo se han descrito 88 casos, asociada con pacientes neutropénicos, con leucemias, linfomas o síndromes mielodisplásicos; por lo general se presenta con fiebre que no cede a pesar de tratamientos antimicrobianos de amplio espectro. En ocasiones da manifestaciones de bronquitis, bronconeumonía, embolia o cavitación pulmonar, con frote y dolor pleural, así como tos con esputo hemoptoico secundario a necrosis del parénquima pulmonar. Se producen trombosis e infarto pulmonar, es posible que invada tejidos blandos y suscite celulitis de la



Figura 22-3. **A)** Mucormicosis, secuelas destructivas centro-faciales y mucormicosis cutánea primaria. **B)** Mucormicosis mortal en paciente hematológico.

pared torácica. También llega a diseminarse 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 sólo se diagnostica en vida en 25% de los afectados y se ha visto relacionada con trastornos de malabsorción y colitis amebiana. 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, como al páncreas. Se manifiesta por dolor abdominal, tiflitis, diarrea, hematemesis y hematoquezia o melena. A veces 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 antibioticoterapia.

La modalidad cutánea es rara; se observa tanto en pacientes con alteraciones inmunitarias como en aquellos con inmunidad normal; se presenta en las 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 22-3). En 70% se encuentra el antecedente de una herida cutánea y se relaciona con 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 son poco frecuentes y generan gran ataque al estado general, neumonía y datos de abdomen agudo secundario a isquemia intestinal; los síntomas pueden ser muy vagos, ya que ocurren infartos en diferentes órganos.

También se mencionan la peritonitis en los enfermos sometidos a diálisis; infecciones traqueales, mediastinales, cardiacas (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 señalan como **datos clínicos sobresalientes**: disminución de sensibilidad en el paladar, obstrucción nasal, edema palpebral, necrosis del paladar, perforación del tabique nasal, adormecimiento de la cara, secreción purulenta nasal, ptosis palpebral, fiebre, afección de los pares craneales III, IV, V, VI y cefalea.

Hay información de casos en infección por HIV, 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, mismo que debe ser confirmado 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.

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 muy útil la observación con negro de clorazol porque colorea los elementos micóticos con un tono grisáceo (figura 22-10). 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 lleva a cabo a partir de tejido obtenido por desbridamiento o biopsia. Se emplean los medios habituales sin cicloheximida (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 3 a 5 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 22-4). 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.

Especies causales

Rhizopus spp.

Este género se relaciona a sustratos, como suelo, plantas y frutas; la mayor parte crece en cultivo aun a temperaturas altas. Se usa en la fermentación de alimentos, y es patógeno para animales y humanos. Da colonias de crecimiento rápido, algodonosas, al principio blancas y luego grisáceas o amarillentas, 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 de manera directa de los nudos y están en la parte opuesta a los rizoides (figuras 22-1, 22-5 y 22-6A, B y C). El esporangio por lo general 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 ovoides, hialinas o de color café. 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 collarete conspicuo; las esporangiosporas son hialinas o de color café, globosas o elipsoidales, de paredes lisas o finamente ornamentadas (figuras 22-1, 22-4 y 22-5, 22-8A y B). Se diferencia de *Lichteimia*, *Rhizopus* y *Rhi-*

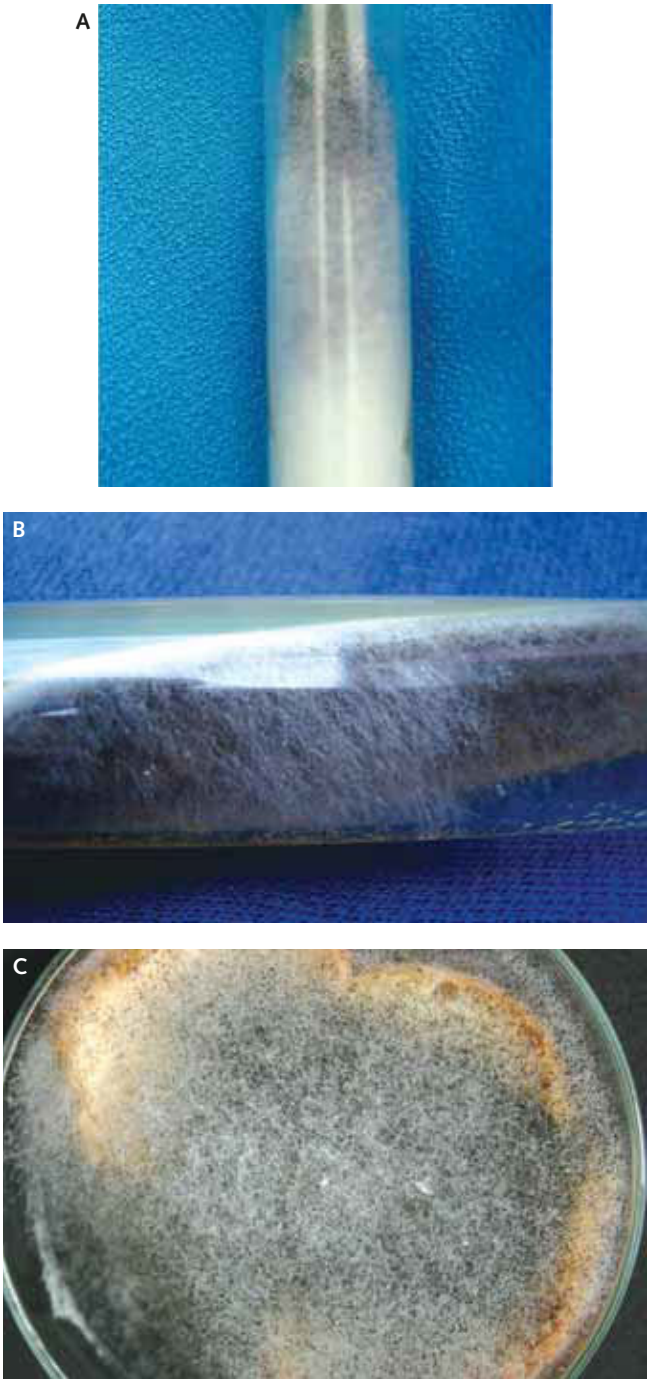


Figura 22-4. *Mucor* sp. **A)** y **B)** Dos aspectos del cultivo. **C)** Cultivo en pan.

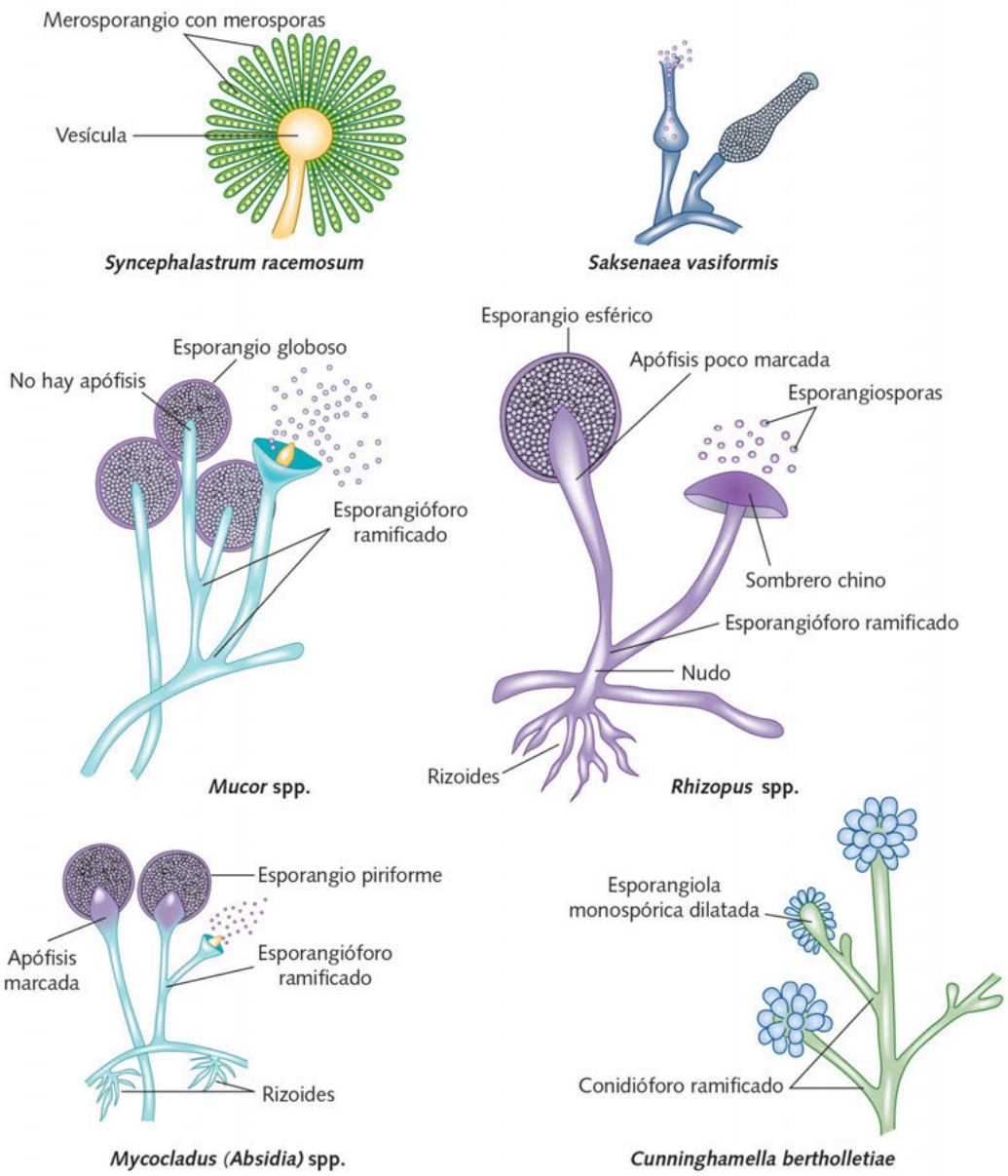


Figura 22-5. Características específicas de Mucorales. Modificada de Segretain G. Paris: Institut Pasteur 1980.

zomucor 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. Las especies más frecuentes son *M. circinelloides* y *M. ramosissimus,* y son raras *M. rouxii* y *M. racemosus.*

Lichtheimia spp. (*Absidia*)

Tiene 21 especies, pero *L. corymbifera* (*A. racemosa*, Cohn, Saccardo y Trotter) es la única patógena para animales y humanos. Es de distribución universal y se observa con muy 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 ser visualizados que se forman en el punto de contacto con el sustrato en el nudo (figuras 22-1, 22-5 y 22-7A); 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 rojo-café. Casi nunca genera enfermedad en humanos, pero puede ocasionar meningitis, lesiones cutáneas o renales en inmunodeficientes.

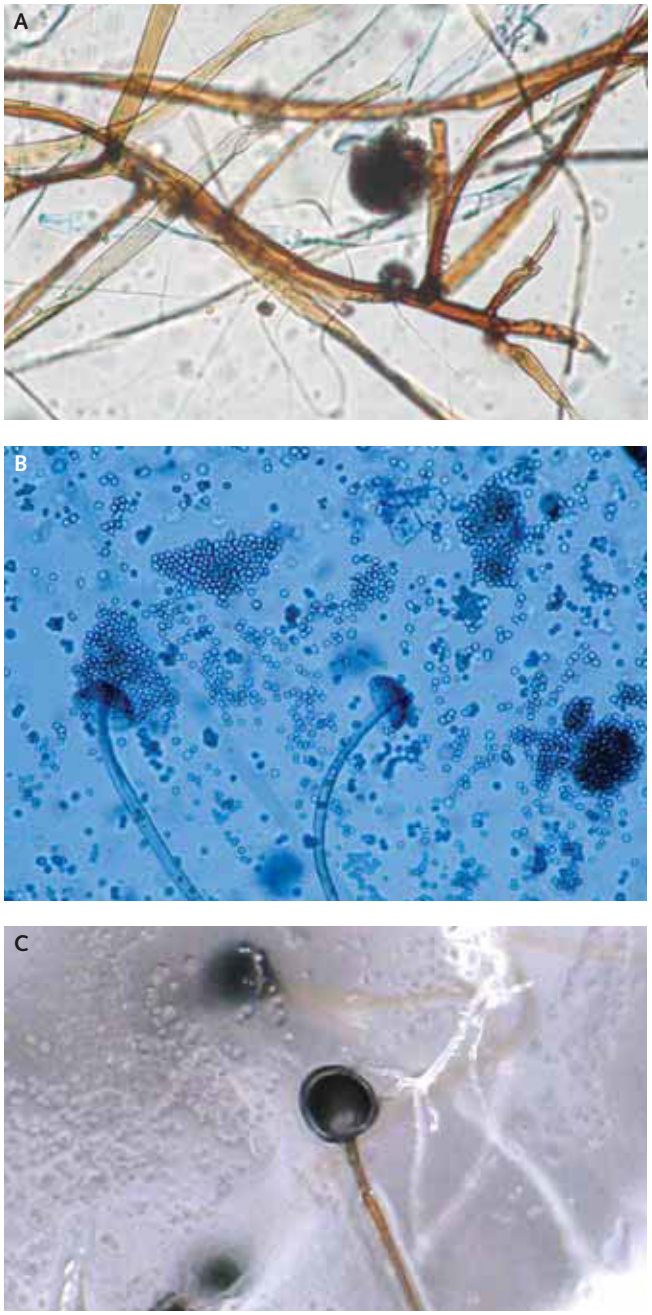


Figura 22-6. *Rhizopus* sp. **A)** Rizoides, esporangios esféricos. **B)** Colapso de esporangios en "sombrilla" y "sombrero chino". **C)** Observación con dermatoscopio.

Apophysomyces elegans (Misra, Srivastava, Latas, 1979)

Este hongo se ha relacionado 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 esporangios piriformes, con 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, cilíndricas, al principio hialinas y luego pigmentadas (figura 22-9).

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 humanos.

Rhizomucor pusillus tiene distribución mundial, el micelio es de color gris a gris-café; 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 globosas (figura 22-7B).

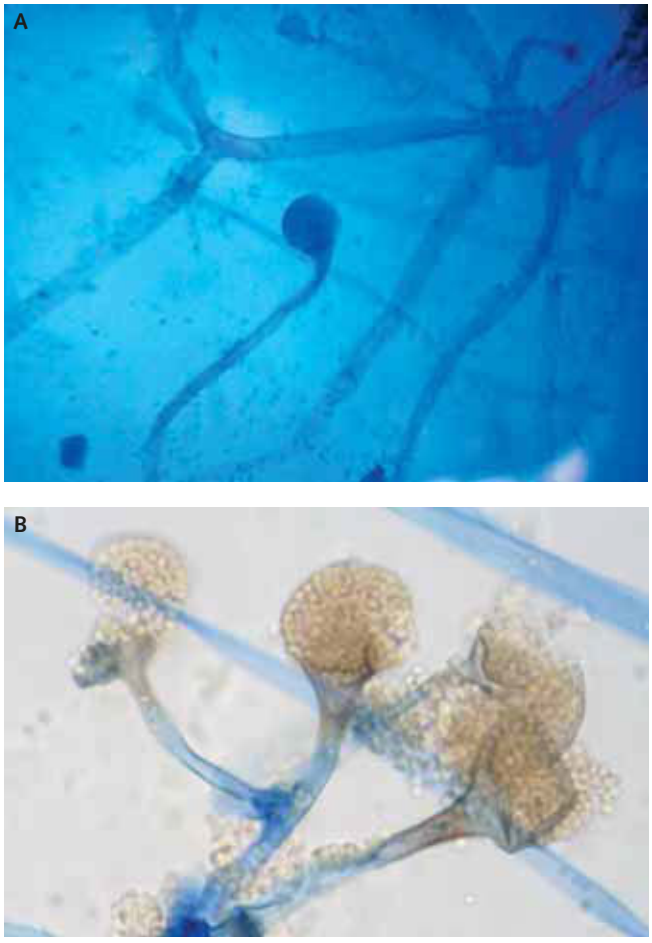


Figura 22-7. **A)** *Lichteimia* sp., esporangios piriformes y apófisis muy marcadas. **B)** *Rhizomucor* sp.

Cunninghamella bertholletiae (*C. elegans*) (Domsch, Gams, Anderson, 1980 [Stadel])

El género *Cunninghamella* tiene siete especies, pero sólo una causa enfermedad en 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 esporangiolas globosas u ovoides, finamente equinuladas o de paredes lisas (figuras 22-5 y 22-8C). 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 esporangióforos simples o ramificados con esporangios pequeños sin columela; se observa un collarete 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 relacionado 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 22-5). 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.

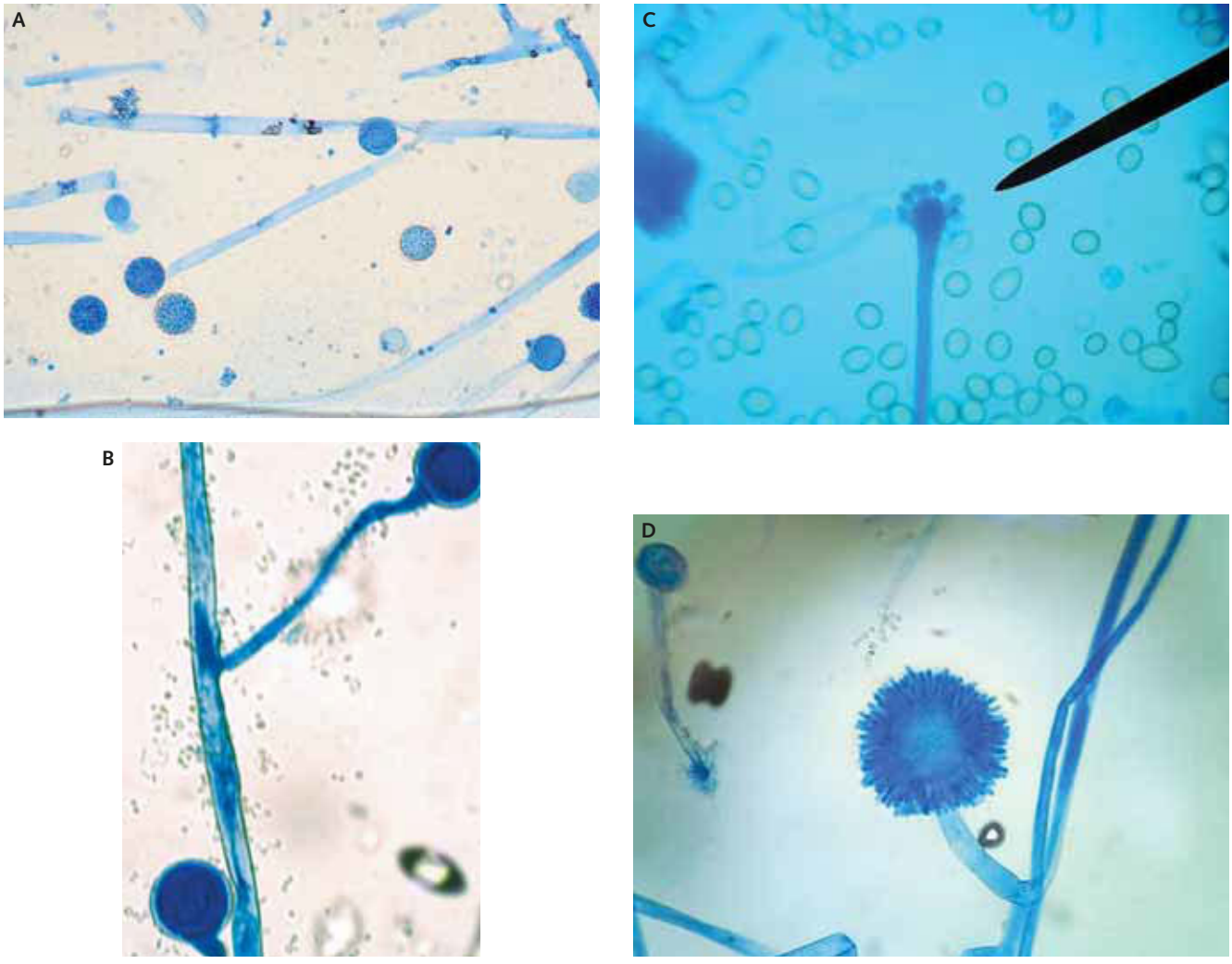


Figura 22-8. *Mucor* sp. **A)** Esporangios globulosos. **B)** No hay apófisis. **C)** *Cuninghamella* sp. **D)** *Syncephalastrum* sp.

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 (figuras 22-5 y 22-8D).

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) o muy pocos de ellos y ramificaciones onduladas. Cuando existe esporulación, se encuentra formación homotálica o heterotálica de zigosporas y es muy importante describir las estructuras asexuadas de reproducción, como esporangióforo (esporocistóforo), esporangio (esporocisto) y esporangiosporas (figuras 22-1 y 22-5). 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 22-9).

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; se observa 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 22-10), 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 ver clamidoconidios de 15 a 30 micrómetros de diámetro y a

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
*Rhizomucor pusillus**	Casi esféricas (3 a 5 micrómetros)	Ausente	Oval o piriforme	Esférico, café (50 a 80 micrómetros)	En umbela (sombrilla)	Café oscuro	Sí‡	54 a 58 °C	Rizoides más pequeños
L. corymbifera (*Absidia corymbifera*)†	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	Sí‡	48 a 52 °C	Esporangióforo muy ramificado
Rhizopus rhizopodiformis†	Casi esféricas. lisas (4 a 6 micrómetros)	Corta, truncada	Piriforme	Esférico, negro (80 a 120 micrómetros)		Gris a negro	No	52 °C	
Rhizopus oryzae/ arrhizus†	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

* 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 existen zigosporas, tienen suspensores desiguales (figuras 22-1, 22-2 y 22-6).
† En *Lichteimia* (*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 se presentan estolones ni rizoides característicos.
Los esporangióforos nacen de manera directa del sustrato, son ramificados.
Los esporangios son globulosos, no hay apófisis.
Si se observan 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 micrómetros 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.

CUADRO 22-5. Propiedades fisiológicas de los mucorales más frecuentes.

	Utilización							
	Sacarosa	Melibiosa	Lactosa	Rafinosa	Etanol	Nitrato	Síntesis de tiamina	Hidrólisis de caseína
Rhizomucor pusillus	+	+	+	+	–	+	+	–
Lichteimia corymbifera (Absidia corymbifera)	–	+	+	+	–	+	–	+
Rhizopus rhizopodiformis	–	–	–	–	+		+	+
Rhizopus oryzae/ arrhizus	– o +	V	–	– o +	+	–	+	+

+, positivo; –, negativo; V, variable.

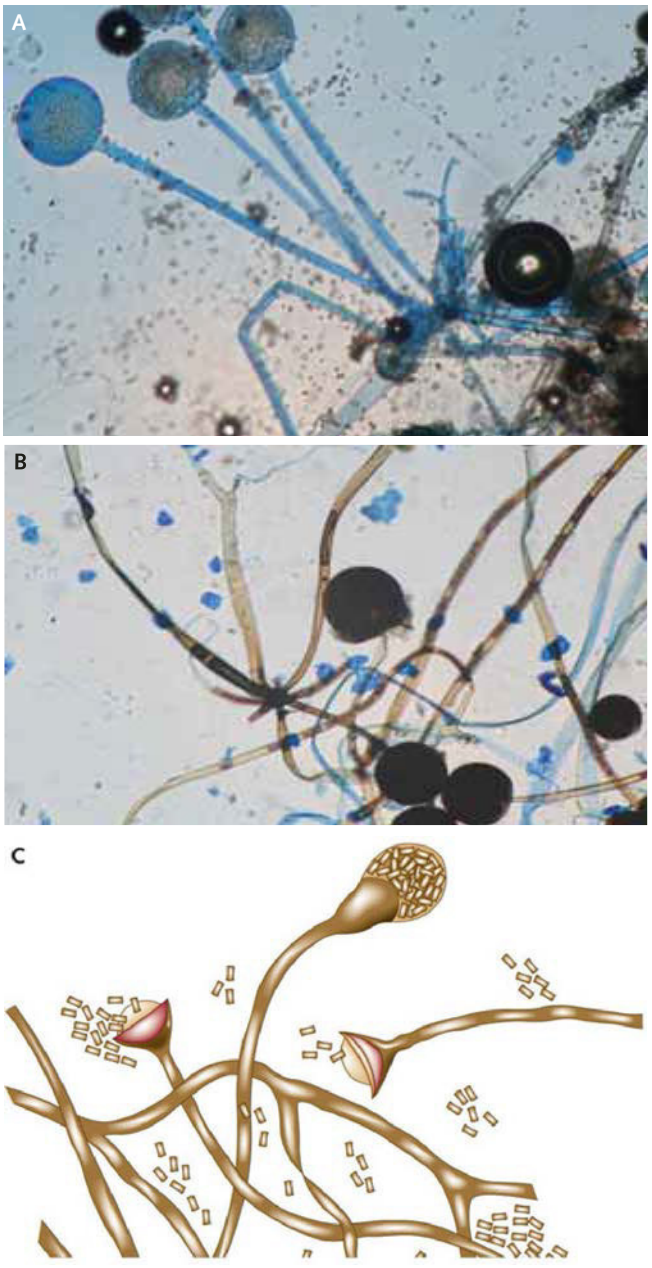


Figura 22-9. **A)** *Rhizomucor* sp. **B)** *Rhizopus stolonifer*. **C)** Ilustración de *A. elegans*.

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 existen estudios serológicos específicos; se tienen estudios caseros tipo prueba de enzimoinmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*) para detectar anticuerpos.

Los nuevos métodos de biología molecular han demostrado ser una herramienta importante para la identificación de especies fúngicas en fluidos y tejidos, en especial los basados en la amplificación y análisis de ácido desoxirribonucleico (DNA).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite el análisis de los ácidos nucleicos, cuyos estudios moleculares ponen de manifiesto: estudios filogenéticos, taxonómicos, epidemiología molecular y genética poblacional.

Se han desarrollado técnicas moleculares para su identificación como polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*), 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*), PCR semianidada (del inglés, *SemiNested PCR*), la cual identifica la subunidad 18S del rDNA, o el estudio gen del citocromo B (en muestras de tejido fijadas en parafina, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 92%) y estudio del espaciador transcrito interno (ITS, del inglés *internally transcribed spacer*) y externo (ETS, del inglés, *external transcribed spacer*). También se usan para la detección de mucorales, diferentes regiones de DNA, incluyendo el DNA ribosomal. La importancia de emplear rDNA se fundamenta en que los ribosomas son considerados regiones altamente conservadas y sirven como puntos de referencia para estudios de divergencia evolutiva. Las subunidades (5.8S, 18S y 25S) del rDNA son empleadas junto con los espaciadores transcritos internos y externos (ITS y ETS), respectivamente; se ha visto que las secuencias de las regiones ITS-1 tienen una varia-

ción de 132 hasta 269 pb, mientras que la región ITS2 fue de 173 a 257 pb de longitud.

De igual forma, el uso de iniciadores dirigidos hacia las regiones fúngicas (ITS1 e ITS4) del gen 18S y 28S rRNA y de regiones conservadas dentro del citocromo de los mucorales ha demostrado ser altamente específico y útil para la diferenciación de una variedad de patógenos fúngicos.

Estudios de imagen

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 pueden existir 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 (figura 22-10C). 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 relaciona con riesgo aumentado de hemoptisis masiva. También es útil la TAC de senos paranasales, pulmones y huesos.

Diagnóstico diferencial

Rinoescleroma, linfomas, micobacteriosis cutánea ulcerosa, aspergilosis pulmonar (figura 23-1), amebiasis o infarto intestinal y úlcera gástrica. En presentaciones cutáneas, con edema hemorrágico agudo de la infancia, pioderma gangrenoso ampolloso, eritema multiforme, hemangioma hemosiderótico targetoide, síndrome de Lyell, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso, síndrome de Rowell y lesiones por radiación.

Complicaciones

Infección bacteriana o por *Candida* agregada.

Tratamiento

Debe iniciarse de inmediato luego del diagnóstico; se enfoca por lo regular 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 quitar 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 2 o 3 semanas más después de la desaparición de los signos. Se toleran mejor la anfotericina B liposomal, con dosis de

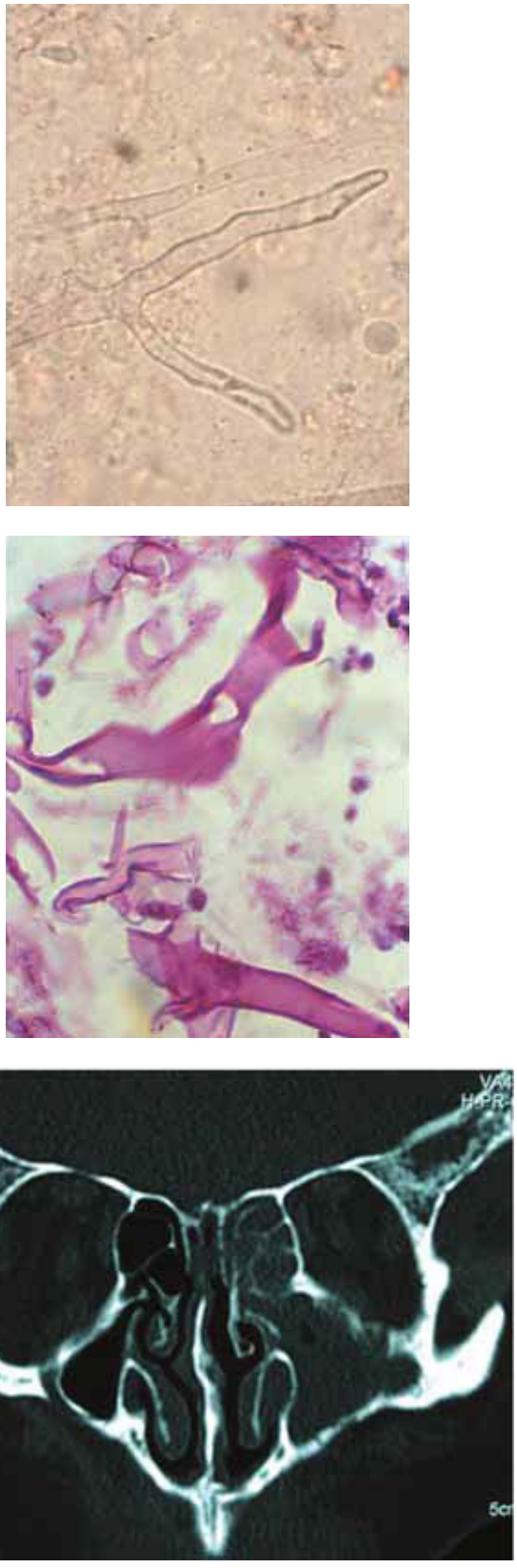


Figura 22-10. **A)** Mucormicosis, filamentos cenocíticos en examen directo con negro de clorazol. **B)** Biopsia (PAS 100×). **C)** TAC, afección de órbita.

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 las pruebas de sensibilidad a los antimicóticos, *Rhizopus* y *Cunninghamella* han mostrado resistencia alta a anfotericina B.

También se emplea 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 usado oxigenación hiperbárica, interferón-γ, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, yoduro de potasio e incluso cauterización.

Hoy día se considera que el posaconazol (200 mg cuatro veces al día por vía oral) es el mejor fármaco cuando no se tolera la anfotericina B, especialmente en *Rhizopus* sp. (con una concentración media inhibitoria <1 μg/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 existe invasión de la órbita está indicada la exenteración.

Como tratamiento médico, anfotericina B, 1.5 mg/kg administrados por venoclisis durante 8 a 12 horas, hasta llegar a una dosis total de 2 a 2.5 g, y fluconazol, 200 mg por la misma vía cada 12 horas durante 20 días, seguido de 100 mg cada 12 horas por vía oral por 35 días. La duración óptima de los tratamientos debe individualizarse, porque no se presentan 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 de seguimiento, y la mejoría de la inmunidad, son indicadores adecuados. Dada la resistencia al itraconazol, no se recomienda como profiláctico; por otra parte, la profilaxis con voriconazol para aspergilosis se ha vinculado 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 existe 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 de manera oportuna se curan; casi siempre se requiere reconstrucción quirúrgica.

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.

Entomoftoromicosis (entomoftoramicosis)

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 individuos 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 "entomoftoramicosis conidiobolae". En 1965, G. Bras, en la isla Gran Caimán, describió la enfermedad en humanos, y en ese mismo año, Renoirte lo hizo de manera independiente en el Congo. En 1968, B. M. Clark le llamó "rinoentomoftoromicosis". 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 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 (figuras 1-26 y 1-29) comunicaron el primer caso de basidiobolomicosis por *B. haptosporus* y en 1990, Jorge Mayorga, Víctor Fernando Muñoz Estrada y R. Arosemena describieron la primera infección nasal y paranasal por *C. coronatus*.

Sinonimia

Conidiobolomicosis, basidiobolomicosis, rinoficomicosis.

Definición

Enfermedad de humanos y de los 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.

Taxonomía

Orden

Entomophthorales

Familia

Ancylistaceae, Basidiobolaceae

Género y especie

Conidiobolus coronatus (Constantin, Batko, 1964)
C. incongruus (Drechsler, 1960)
C. lamprauges
Basidiobolus haptosporus (Drechsler, 1947)
B. meristosporus
B. ranarum

Datos epidemiológicos

Es poco frecuente, se han comunicado alrededor de 350 casos, 66% de basidiobolomicosis y 33% de conidiobolomicosis (120 casos) (figura 22-11), la mayor parte 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 hubo vinculación con trasplante renal. En casos diseminados la mortalidad es de 2%. Hasta 2004, la forma gastrointestinal se había comunicado en 15 ocasiones en Kuwait, Brasil, Nigeria y EUA (Arizona).

Los hongos causales tienen amplia distribución mundial y se aíslan del medio, sobre todo durante los meses lluviosos. Los casos en 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 rinoentomoftoromicosis 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 22-11). Se han registrado casos esporádicos en EUA, 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.



Figura 22-11. Distribución geográfica de las entomoftoromicosis.

Etiopatogenia

Se origina por hongos del género Glomeromycota (antes llamado Zygomycota), del orden Entomophthorales, subfilo (*subphylum*) *Entomophthoromycotina*, familias Ancylistaceae 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 sólo se ha aislado en dos ocasiones, y la primera se ha encontrado en una amplia variedad de climas y áreas geográficas.

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 por lo normal 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 (*Allium schoenoprasum*); 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 humanos. En condiciones controladas, se ha visto que *B. ranarum*, *Conidiobolus adiaeretus*, *C. iuxtagenitus*, *C. heterosporus*, *C. pumilus* y *C. firmipilleus* son capaces de usar 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 saprofítica 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 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, aún en dos sujetos empezó después de inyecciones intramusculares; también puede penetrar a las vías respiratorias y el tubo digestivo por inhalación o deglución de esporas. En la conidiobolomicosis, después de la penetración se produce una reacción de tipo antígeno-anticuerpo o de lisis celular, que se manifiesta por fenómeno de Splendore-Hoeppli (capítulo 5); la sustancia eosinófila está constituida por fibrina, lipofuscina, fosfolípidos, lípidos ácidos o neutros y granulomas acompañados de una reacción fibrótica. En la basidiobolomicosis no se conocen los factores predisponentes. Aunque se presenta en inmunocompetentes, cuando ya se encuentra establecida, la enfermedad puede agravarse con inmunosupresores o enfermedades que generan alteraciones inmunitarias, como la diabetes.

Al parecer, el hongo produce enzimas como elastasas, esterasas, colagenasas y lipasas, y la infección estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias de tipo Th2, como IL-4 e IL-10, así como factor de necrosis tumoral-α (TNF-α, del inglés *tumor necrosis factor-α*).

Clasificación

Véase cuadro 22-6.

Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación. La forma rinofacial o rinoconidiobolomicosis 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 centrofacial, con deformación de los mismos (fase I). Después daña los senos paranasales, y puede sobrevenir epistaxis; luego se extiende de manera centrífuga hacia las regiones glabelar (entrecejo) y frontal, así como hacia labios, mejillas y párpados; se observan gran aumento de volumen y deformación con aspecto de "tapir o hipopótamo", esta fase es precipitada por diabetes, infección por HIV/SIDA o fármacos inmunosupresores (fase II) (figuras 22-12 y 22-13). Las lesiones

CUADRO 22-6. Clasificación de las entomoftoromicosis.

Entomoftoromicosis	Conidiobolomicosis (zigomicosis rinofacial)	Mucosa
		Cutaneomucosa
	Basidiobolomicosis (zigomicosis subcutánea)	Visceral
		Subcutánea



Figura 22-12. Conidiobolomicosis rinofacial.

casi nunca se ulceran ni se tornan verrugosas. En etapas tardías existe afección de la faringe, las capas musculares, huesos y vísceras (fase III).

La basidiobolomicosis subcutánea por lo regular se localiza en hombros, tronco, extremidades superiores o inferiores, nalgas, cuello o cara (figura 22-14). Por lo general 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 se presenta descamación. Hay cierto grado de linfedema, pero sólo en ocasiones afecta ganglios linfáticos.

Conforme el padecimiento se hace más crónico, las lesiones se manifiestan con aspecto seudotumoral y pueden aparecer lesiones satélite. La piel se observa atrófica e hiper-

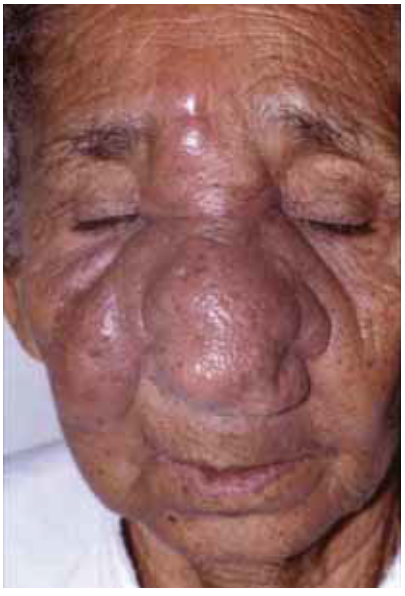


Figura 22-13. Rinoconidiobolomicosis.



Figura 22-14. Basidiobolomicosis subcutánea.

pigmentada 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 una intervención quirúrgica abdominal reciente (apendicectomía o hernioplastia), 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 la 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 intraabdominales 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 basidiobolomicosis diseminada con malestar general, síntomas y signos pulmonares (disnea y acortamiento del ciclo de inspiración-espiración) con masas subcutáneas induradas e indoloras al nivel de hombros, espalda y brazos. Al parecer la diseminación ocurrió a partir de un foco intraabdominal gástrico.

En animales, *Basidiobolus* afecta las partes laterales de cabeza y 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 existe un reporte de infección diseminada en un búfalo carabao (*Bubalus bubalus carabanesis*). *Conidiobolus* origina granulomas nasales, y es patógeno de insectos, delfines, chimpancés, ovejas, llamas y caballos.

Estudio micológico

El examen directo se lleva a cabo con hidróxido de potasio (KOH). Dado que no hay exudado, es necesario emplear 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 5 y 7 días, y puede haber colonias satélite.

Las especies de *Basidiobolus* se caracterizan por esporoforas con vesícula subesporangial; todas las células son mononucleadas, se observan conidios y zigosporas (figura 22-15). Las colonias de *B. ranarum* (Eidem) son planas, glabras, de color gris a beige, 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 estreptomicina y rosa de Bengala en pH bajo. Para seleccionar mucorales termotolerantes, existe un medio de cultivo que incluye benomil



Figura 22-15. Colonia de *Basidiobolus ranarum* (*B. haptosporus*).

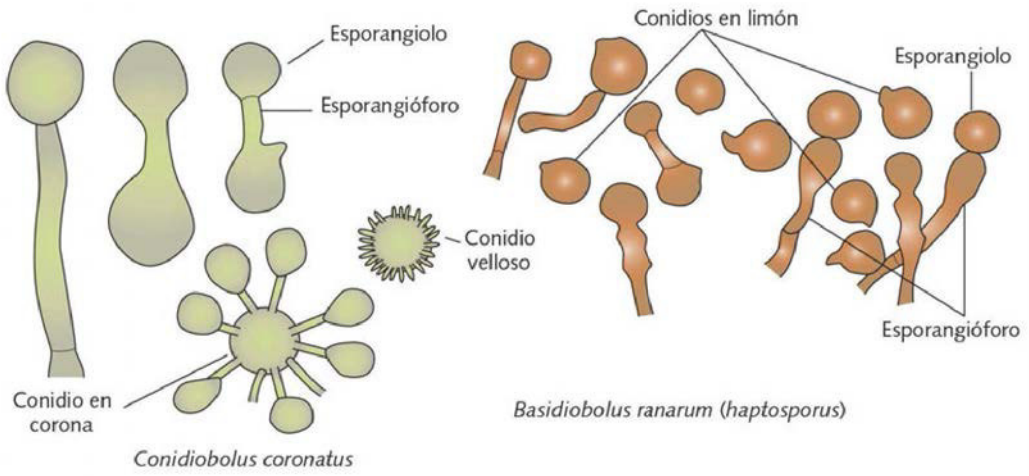


Figura 22-16. Características microscópicas de los Entomophthorales. Modificada de McGinnis M. 1990.

(*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 22-16 y 22-17), 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 esporangiolo (figura 22-16); 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.

Se observan 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 22-18 y 22-19). La colonia, de crecimiento rápido, es glabra,

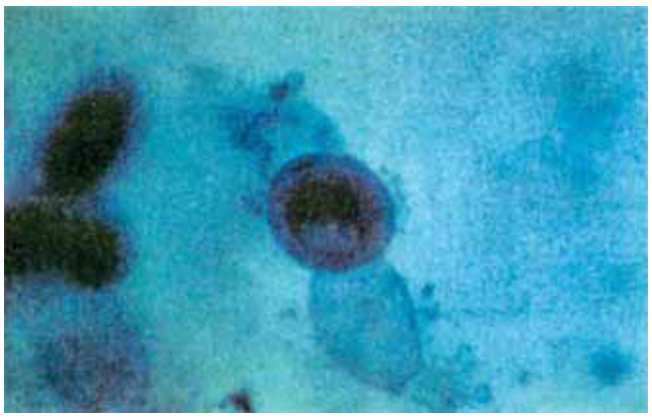


Figura 22-17. *Basidiobolus ranarum* (*haptosporus*), zigospora y papila.

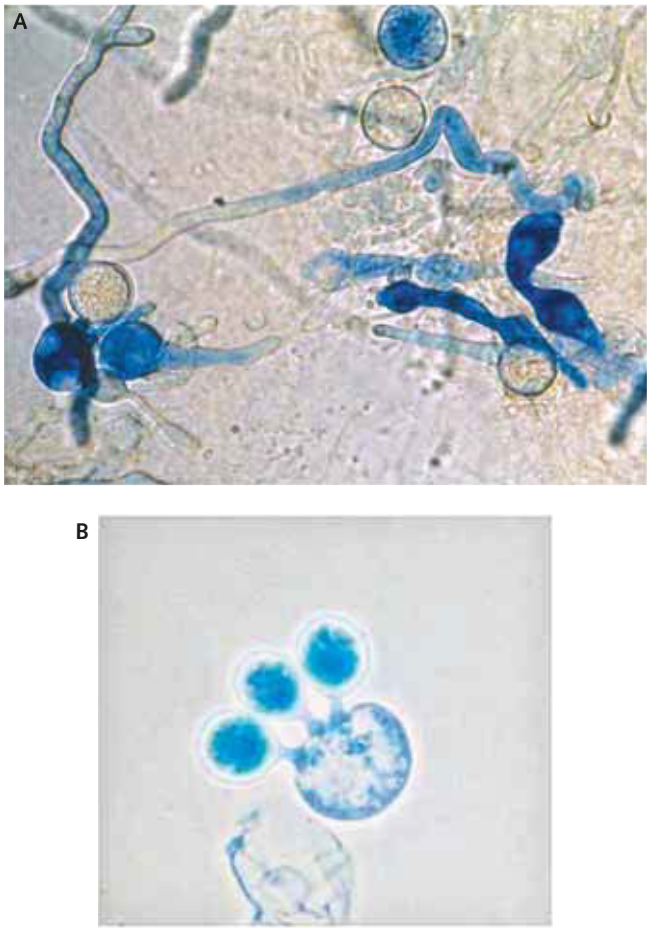


Figura 22-18. *C. coronatus*. **A)** Conidios con vellosidades y conidios con papila. **B)** Zigosporas y filamentos dilatados en mancuerna.

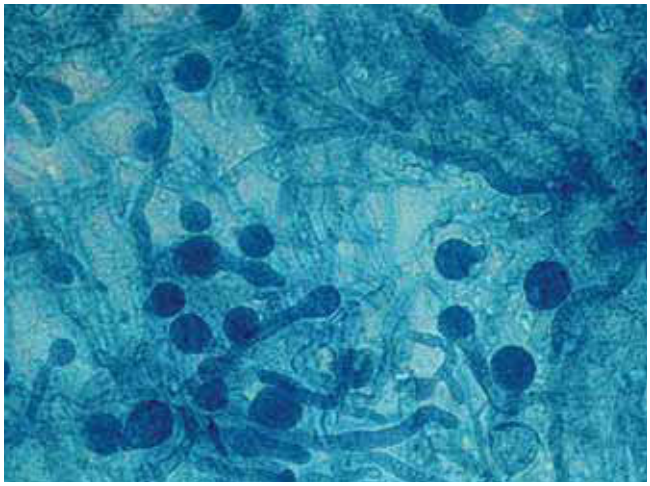


Figura 22-19. *Conidiobolus* sp. Conidios en forma de limón.

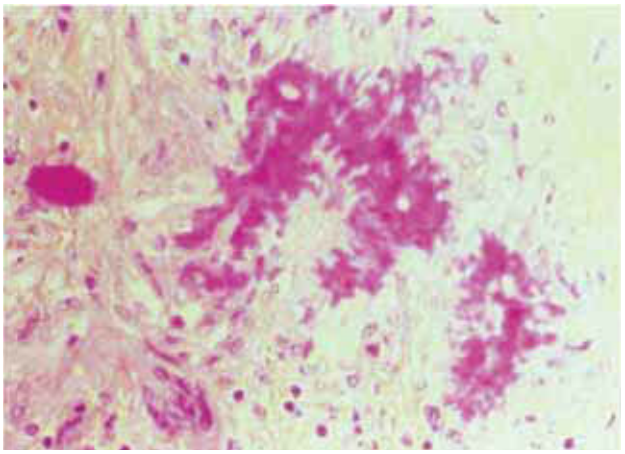


Figura 22-20. Conidiobolomicosis, la biopsia muestra filamentos cenocíticos con el fenómeno de Splendore-Hoeppli (PAS 40×).

plegada y de color café; se encuentra cubierta por un fino micelio, y las paredes del tubo están llenas de conidios, puesto 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 nucléolo 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 22-18); estos últimos se forman con dos conidios unidos por un filamento y a veces se observa el conidio sólo con una especie de tubo germinativo; se observan pocas zigosporas.

Datos histopatológicos

En la fase II la biopsia debe tomarse de la región glabelar. Existe reacción inflamatoria inicial, luego granulomatosa en la hipodermis, con infiltrados predominantemente de mononucleares, 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 22-20). En etapas tardías se ha descrito una fase regresiva, o puede encontrarse fibrosis.

Biología molecular

Conidiobolus puede identificarse por biología molecular, con técnicas de secuenciación de DNA del espaciador transcrito interno (del inglés, *internal transcribed spacer*) y de las regiones de RNA ribosomal D1/D2 y por PCR en tiempo real (del inglés, *real-time polymerase chain reaction*).

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 se presenta 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 incrementos de las concentraciones de inmunoglobulinas específicas contra la fase micelial de *B. ranarum*, las cuales son de clase IgG_1 e IgG_3.

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.

Diagnóstico diferencial

Paniculitis, linfomas, seudolinfomas, sarcoidosis, sarcomas, escleroma, celulitis bacterianas, rinosporidiosis (figura 30-4), pólipos nasales y filariasis. Es importante definir con claridad 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.

CUADRO 22-7. Diagnóstico diferencial en zigomicosis.

	Mucormicosis	Entomoftoromicosis
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

Complicaciones

Obstrucción nasal, disfagia, incapacidad funcional articular.

Tratamiento

El mejor tratamiento de la conidiobolomicosis es el itraconazol, 300 mg/día durante 6 a 9 meses. También se usa 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 basidiobolomicosis, 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, 1 a 2 tabletas cada 12 h al menos durante dos meses, o el ketoconazol. Más recientemente se han empleado esquemas terapéuticos con itraconazol y fluconazol. Si no existe respuesta se usa 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%; se observan recurrencias después de curación aparente. Algunos autores han señalado curaciones espontáneas ocasionales en 1 a 2 años.

Bibliografía

Ameen M, Arenas R, Martinez-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. *Entomoftoromicosis. Zigomicosis. Histopatología con relato de casos clínicos.* Arch Argent Dermatol 2007; 57:143-150.

Barr A, Nolar M, Grant W *et al.* *Rhinoorbital and pulmonary zygomicosis post pulmonary aspergilloma in a patient with chronic lymphocytic leukaemia.* Acta Biomed 2006; 77(Suppl 4):13-18.

Bigliazzi 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 Saksenaea 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.

Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF *et al.* *A higher level phylogenetic classification of the fungi.* Mycological Research 2007;111:509-547.

Isa-Isa R, Arenas R. *Las micosis superficiales subcutáneas y pseudomicosis en República Dominicana.* México, Medigraphic 2009:88-94.

Isa-Isa R, Arenas R, Fernández RF, Isa M. *Rhinofacial conidiobolomycosis (entomophthoramycosis).* Clin Dermatol 2012; 30:409-412.

Iwen PC, Sigler L, Noel RK *et al.* *Mucor circinelloides was identified by molecular methods as a cause of primary cutaneous zygomicosis.* 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, *et al.* *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, Acial 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 literature.* 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. *Entomophtoromycosis*. En: Arenas R, Estrada R. Tropical Dermatology. Texas. Landes Bioscience 2001:77-81.

McGinnis M. Lab Handbook Med Myc. London. Academic Press. 1990.

Munir M, Jones NS, *Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension: a case report and review of optimum management.* J Laryn & Otology 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 *et al.* *Gastrointestinal basidiobolomycosis: an unusual fungal infection mimicking colon cancer.* Arch Pathol Lab Med 2009; 133(12):1938-1942.

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. *Conidiobolomicosis: reporte de un caso con alteraciones histopatológicas.* Biomedica 2004; 24(4):350-355.

Pérez-Uribe A, Molina de Soschin D, Arenas R *et al.* *Mucormicosis 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.

Roilides E, Kintoyiannis P, Walsh TJ. *Host defenses against Zygomycetes.* CID 2012; 54 (Suppl 1): S61-S66.

Romero-Zamora JL, Bonifaz A, Sánchez CJ *et al.* *Mucormicosis rinocerebral. Reporte de doce casos.* Rev Med 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.

Segretain G. *Cours Superieur de Mycologie Medicale.* Institut Pasteur. Paris. 1980.

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):1743-1751.

Springer J, Einsele H, Loeffler J. *Molecular techniques in the diagnosis of deep and systemic mycosis.* Clin Derm 2012; 30: 651-656.

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):369-373.

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):74-77.

Zaitz C. *Zygomycosis*. En: Tyring S, Lupi O, Hengge U. Tropical Dermatology. China. Elsevier Churchill Livingstone 2006:210-212.

CAPÍTULO 23

Aspergilosis

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 usado 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 humanos, aunque no está del todo 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 ayudar 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 necropsia; 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. Ese mismo año, L. Rénon publicó en París su libro *Etude sur les Aspergilloses chez les animaux et chez Homme* (*Estudio de las aspergilosis en animales y 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. E. Bodin y L. Gautier, en Francia, en 1906, escribieron sobre las toxinas de *A. fumigatus,* y en 1928, Romanov y Tscherniak identificaron en caballos la forma cerebral. En 1939, el estadounidense A. T. Henrici aisló endotoxinas del mismo hongo, y en estudios en conejos comprobó las capacidades hemolíticas, pirógenas, neurotóxicas e histotóxicas de estos compuestos. Además encontró que los perros son altamente susceptibles a estas toxinas y que, 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 1-15) 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. En 2012 en Tennessee, EUA, se describió una epidemia de 66 casos de meningitis fúngica después de la inyección epidural o paraespinal de glucocorticoides (metilprednisolona).

Definición

Micosis de animales y humanos causadas por hongos oportunistas del género *Aspergillus*, en especial *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus*, que causan 95% de las infecciones. Pueden provocar enfermedad pulmonar alérgica o invasiva, aspergiloma, diseminarse al SNC u otros órganos o localizarse, como en otomicosis, onicomicosis, queratitis y micetoma. En personas 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 visto 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; alcoho-

lismo crónico; carcinomas pulmonares; uso de antibióticos de amplio espectro, citotóxicos, glucocorticoides; incremento en los niveles de hierro sérico (suplementos o transfusiones múltiples); no está clara su relación con el consumo de marihuana; leucemia aguda, y trasplantes de órganos, en especial de médula ósea (20 a 40%), aunque en éstos ha disminuido por el uso de ciclosporina A. Se observa poco en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), pues en ellos disminuyen los linfocitos y no los neutrófilos; sin embargo, se han descrito el aspergiloma y formas diseminadas. En ocasiones no se encuentra un factor predisponente. En sujetos con inmunodeficiencia predominan las modalidades diseminadas.

Se han reconocido polimorfismos simples de nucleótidos (SNP, del inglés *Single Polymorphisms Nucleotides*) en el gen que codifica lectinas ligadoras de mananos y en el gen SFTPD (MBL, del inglés *mannan-binding lectin* y *Surfactant Protein D Gene*, respectivamente) y que contribuyen a la susceptibilidad a padecer aspergilosis alérgica broncopulmonar.

Por otra parte, se han identificado SNP en genes de plasminógeno de pacientes trasplantados y con antecedentes de coagulopatías, que se relacionan con un aumento en el riesgo de padecer aspergilosis invasiva, ya que el plasminógeno mutado, se liga directamente a la pared de *Aspergillus*.

La presentación alérgica y la mayor parte 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 EUA, donde constituye una enfermedad ocupacional. En México, la incidencia es de 5% en pacientes con neumopatías.

En pavos y pollos existen 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 vinculado a enfermedad en 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 *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. amstelodami*, *A. avenaceus*, *A. chevalieri*, *A. granulosus*, *A. caesiellus*, *A. fisheri*, *A. glaucus*, *A. versicolor*, *A. deflectus*, *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, especias deshidratadas, 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. Quizá los hongos produzcan endotoxinas (véase Hongos, cap. 2). Se ha demostrado que *A. flavus*, si se desarrolla sobre granos de cereales, produce hepatotoxinas y aflatoxinas carcinógenas. Tales hongos están en el aire, incluso en los desiertos y en las capas altas de la atmósfera; cualquiera puede originar reacciones alérgicas por hipersensibilidad cuando existe exposición continua. Las infecciones nosocomiales se presentan cuando hay trabajos de construcción cerca de pabellones de enfermos neutropénicos con menos de 100 cél/ml.

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 nutrimentos y condiciones de temperatura. La invasión sólo se presenta 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 alergénicos y causar enfermedad localizada en los pulmones y los senos paranasales. En pacientes neutropénicos existe gran desarrollo fúngico con diseminación grave hacia otros órganos. La gravedad del cuadro clíni-

co 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 y, de modo reciente, mediante la inyección epidural o paraespinal de metilprednisolona contaminada.

La patogenia es compleja y confusa. La inmunidad innata tiene una función fundamental, siendo los macrófagos la primera línea de defensa contra los conidios. Cuando existe una disfunción de estas células, las esporas germinan y producen hifas. Dicho proceso activa la vía de complemento, con quimiotaxis de neutrófilos, y destrucción celular, mediante radicales libres de oxígeno y por inhibición en el desarrollo de conidios, por medio de mecanismos mediados por lactoferrina. Los receptores encargados del reconocimiento de antígenos son los *Toll like* tipo 1 y lectina 1, que potencian al sistema inmune para diferenciar entre conidios latentes y en fase de filamentación. Esto permite desencadenar una respuesta inflamatoria proporcional a la magnitud de la infección, mediante diferenciación de linfocitos T a Th1.

En las presentaciones alérgicas la respuesta adquirida contribuye más a la enfermedad que al control de la misma. En los sujetos con alteraciones inmunitarias puede haber defectos en la función de neutrófilos (enfermedad granulomatosa crónica). Se consideran factores de virulencia: crecimiento a 37 °C; síntesis y liberación de sustancias tóxicas como fumagilina, ocratoxina A, 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. Se observan 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 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. Se ha descubierto la capacidad del hongo para formar biopelículas, pero no se ha comprobado su implicación en la patogenia.

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 β-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.

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 (meningitis), invasiva, fungemia, ocular, endocarditis y miocarditis, otomicosis, gastrointestinal, hepática, esplénica, en receptores de trasplantes de órganos sólidos (corazón y pulmón), 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 por lo regular los senos etmoidal y maxilar; se manifiesta por edema unilateral periorbitario, proptosis e inflamación. Puede haber afección palatina, caracterizada por áreas de necrosis y úlceras que recuerdan a una infección por mucorales.

La modalidad broncopulmonar alérgica es más frecuente en atópicos (1-2% de asmáticos), con altos niveles de linfocitos Th2 y por lo general como enfermedad ocupacional. Aparece 8 a 10 horas después de exposición a las esporas, y dura 24 a 48 horas; se manifiesta por alveolitis o asma clásica, tos seca o productiva, malestar general y reducción

CUADRO 23-1. Clasificación de la aspergilosis.

PRIMARIA		
Pulmonar	Alérgica	
	Aspergiloma (bola fúngica)*	
	Neumónica (invasiva)	Pulmonar
		Sinusal
		Otros sitios
Micetoma		
Ulceración necrótica postraumática		
Otomicosis		
Queratomicosis		
Endocarditis y trombosis		
SECUNDARIA (DISEMINADA)		
Sistema nervioso central		
Piel		
Otros órganos		

*Impropiamente llamada micetoma por *Aspergillus*.

de peso. También puede haber formas alérgicas sin datos pulmonares, en cuyo caso se manifiestan por rinitis, con rinorrea, congestión y prurito nasal intermitentes, disnea 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, fatiga, anorexia, cefalalgia, rinorrea y pérdida de peso, pero la hemoptisis es más importante (figura 23-1). En pacientes inmunodeprimidos, a partir de este sitio se produce una infección diseminada.

La modalidad neumónica o invasiva se ha observado relacionada con neoplasias hematológicas, trasplantes y antecedente de absceso hepático amebiano. Rara vez puede originarse a partir de una infección gastrointestinal o cutánea primaria. Se manifiesta por síntomas pulmonares intensos, con dolor, tos con expectoración mucopurulenta o hemoptisis, disnea y frote pleural.

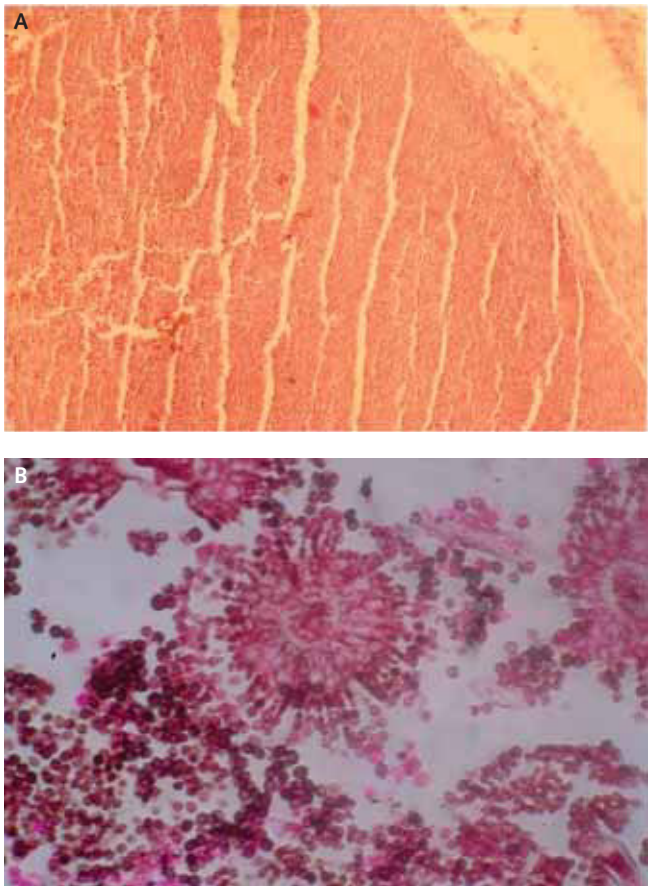


Figura 23-1. Estudio histopatológico. **A)** Aspergiloma pulmonar. **B)** Aspergilosis, filamentos, cabezas aspergilares y esporas, PAS-positivos.

En las formas diseminadas existe 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, existen lesiones osteolíticas, y rara vez afección de otros órganos, como vejiga, endocardio, hígado, bazo o tubo digestivo; la fungemia es poco frecuente.

Lo más común es la invasión cerebral, con edema y eritema nasales, epistaxis, necrosis de cornetes, proptosis, visión borrosa, hipertensión endocraneana, abscesos y meningitis aguda rápidamente mortal; se presenta en neutropénicos, vinculada a enfermedades malignas de la sangre, en receptores de trasplante o en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

Las lesiones en la piel pueden ser primarias o secundarias. Las primeras aparecen 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 necrosis. Las lesiones en la piel secundarias o por diseminación hematógena 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. La topografía más frecuente son brazos, piernas y tronco (5%), quizá se detecten pápulas eritematosas, ampollas hemorrágicas, abscesos, nódulos rojizos o de color púrpura o placas eritematovioláceas induradas dolorosas a la palpación y evolucionan hacia necrosis (figura 23-2); en ocasiones se encuentran pústulas, abscesos o ulceración. Se consideran cinco variantes clínicas: 1) placa necrótica solitaria, 2) abscesos subcutáneos, 3) lesiones vegetantes con tendencia a la necrosis, 4) erupción macular eritematosa y 5) pápulas y nódulos coalescentes.

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 parecida 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.

También *Aspergillus* puede ser causa de endocarditis, en aquellos con antecedente de reemplazo valvular o con colocación de catéteres centrales.

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



Figura 23-2. Aspergilosis diseminada ante la leucemia. **A)** Lesiones en piel. **B)** Abscesos mesentéricos.

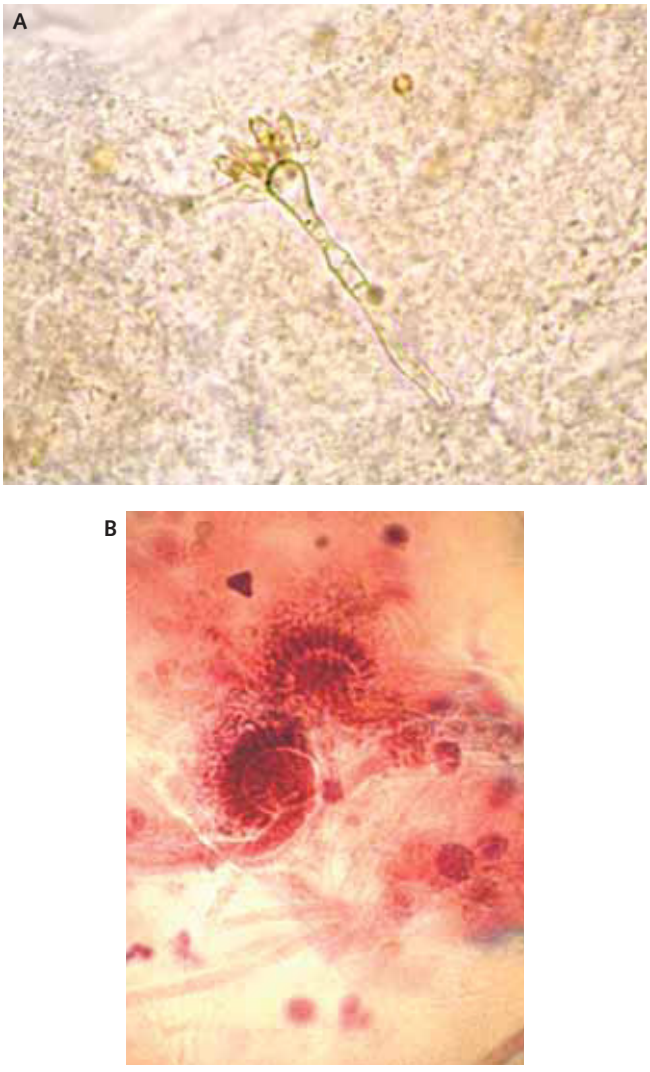


Figura 23-3. Aspergilosis. **A)** Examen directo en otomicosis. **B)** Frotis con Papanicolaou en vaginitis.

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 lleva a cabo 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 32-3). 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 rápido (en 3 a 4 días), son de color blanco, verde, amarillo, café o rojizo, y puede haber difusión del pigmento hacia el medio de cultivo. La superficie es aterciopelada, granulosa o pulverulenta (figuras 11-2 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 asexuada 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 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 fiálides; puede ser hemiesférica, globosa o elíptica en forma de clava; la pared quizá sea delgada o gruesa y casi nunca se observa tabique que la separe del conidióforo; c) fiálides, en forma de botella, nacen de manera directa de la vesícula (uniseria-

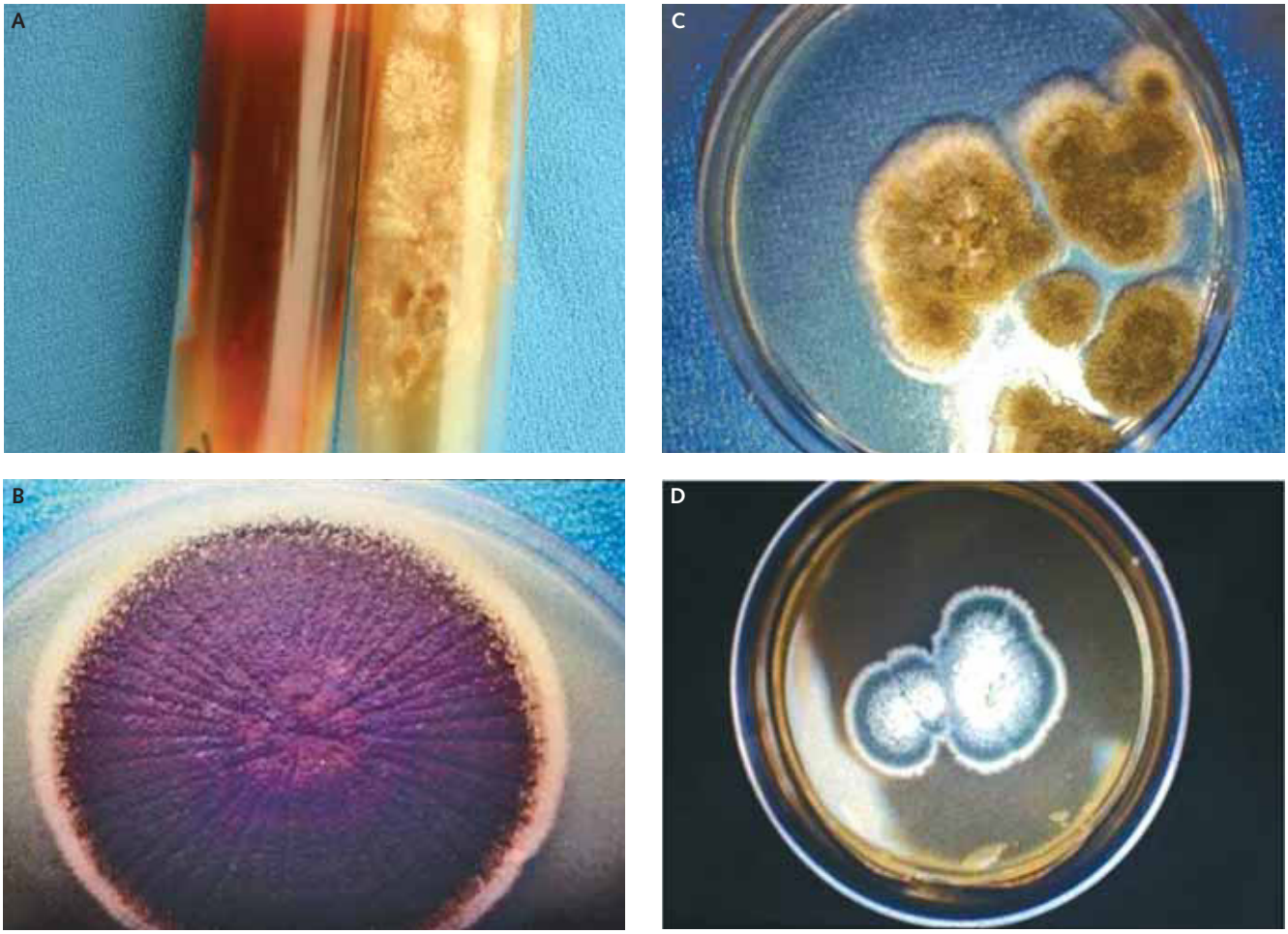


Figura 23-4. Diferentes colonias de *Aspergillus*: **A)** *A. nidulans*. **B)** *A. niger*. **C)** *A. flavus*. **D)** *A. fumigatus*.

das); también pueden nacer de células estériles llamadas métulas (biseriadas, *A. flavus*), portan cadenas de esporas redondeadas y basipétalas (la más joven es la basal y es un tipo de conidiogénesis enteroblástica); pueden estar en una sola línea o dicha línea da lugar a otra (en décadas pasadas las fiálides recibían el nombre erróneo de "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 sexuada es homotálica; se presentan ascas que contienen ocho ascosporas hialinas o de color rojo, café a violeta (*A. nidulans*); éstas se encuentran contenidas en ascocarpos o cleistotecios que pueden aparecer desnudos o rodeados por células especializadas refráctiles de pared gruesa (clamidosporas), con forma de avellana, que se llaman células de Hulle (figuras 23-5 y 23-9). En algunos hongos se observan esclerotes (cuadro 23-2).

Las figuras 23-7 a 23-10 muestran algunos aspectos al microscopio de *Aspergillus*.

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 existe una capa de epitelio y fibrosis que rodea a una masa (bola o pelota) de filamentos gruesos y globosos, con ramificaciones orientadas en la misma dirección, por lo que adoptan el aspecto de brocha o dedos (figura 23-11); los filamentos no atraviesan las paredes; además de éstos, pueden observarse las cabezas aspergilares 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 intradermorreacción con antígenos aspergilares. En la forma pulmonar hay cristales de oxalato de calcio (cristales de Charcott-Leyden) en el esputo y abundantes eosinófilos. En

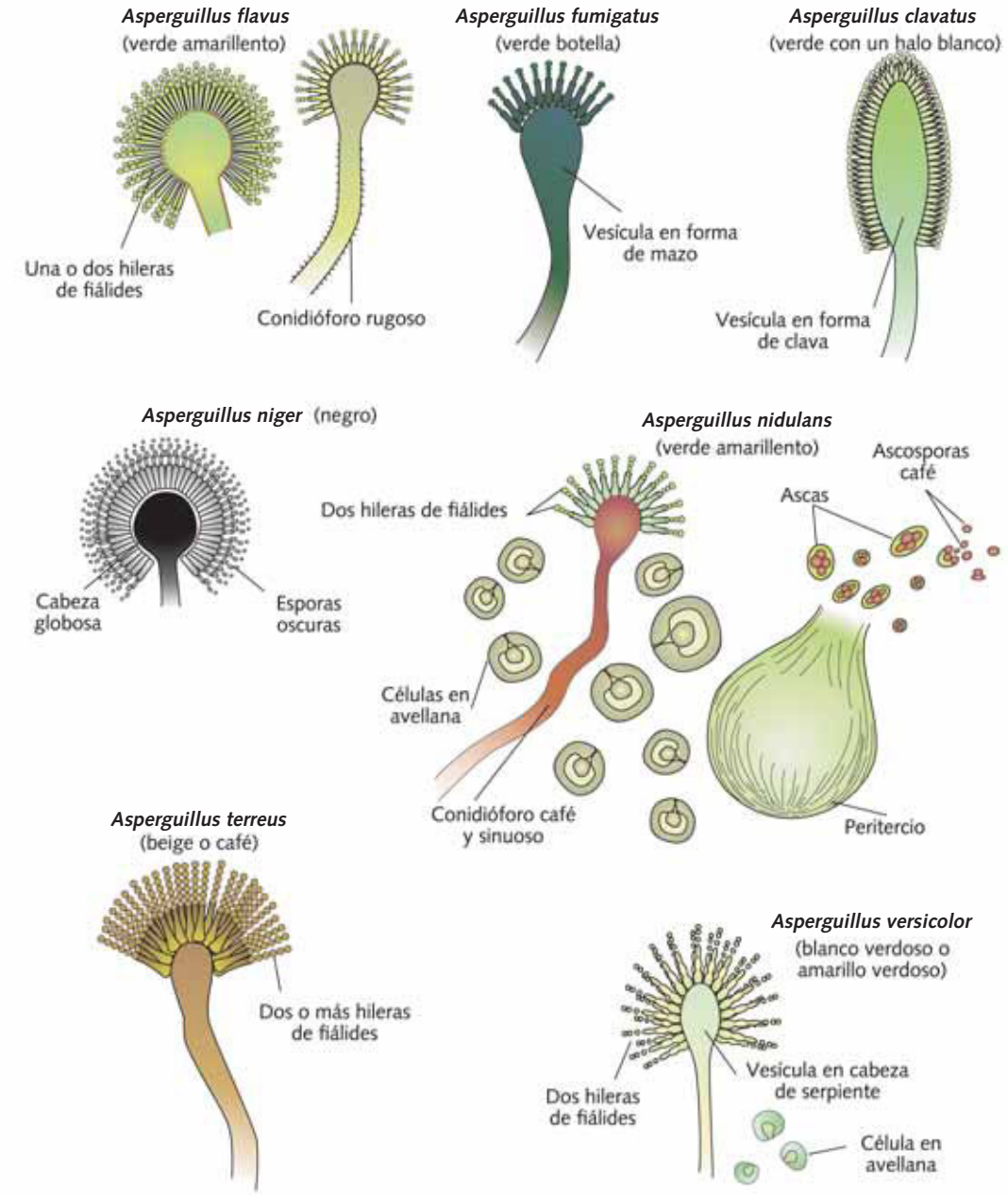


Figura 23-5. Modalidades de reproducción de *Aspergillus*.

las formas alérgicas 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 se observa una fuerte respuesta a IgG. En casos diseminados al SNC el líquido cefalorraquídeo presenta incremento moderado de proteínas (> 100 mg%), glucosa normal y pleocitosis.

Las pruebas séricas para búsqueda de anticuerpos son útiles en pacientes alérgicos y las pruebas de antígenos lo son en las modalidades invasivas. Los polisacáridos galactomananos son termoestables y correlacionan con la proliferación del hongo y pueden detectarse mediante ensayos inmunoenzimáticos en varios fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre y líquido de lavado broncoalveolar. Un resultado con un valor igual o mayor a 0.8 ng/ml o dos resultados consecutivos de 0.5 ng/ml tienen una especificidad de 97.5-99% y sensibilidad de 92.1-94% y no se ve influenciado por tratamientos profilácticos. Tales alteraciones en ocasiones preceden hasta por ocho días a las manifestaciones radiológicas y los valores aumentados constantes anticipan un mal pronóstico, sobre todo en neutropénicos; sin embargo, puede haber resultados positivos



Figura 23-6. Colonia de *Aspergillus terreus*.

falsos por tratamientos con beta lactámicos, enfermedad injerto contra huésped con involucro intestinal e infecciones por otras especies fúngicas como *Penicillium*, *Histoplasma* o *Crytococcus*. Por inmunodifusión se encuentran anticuerpos precipitantes (figura 5-13).

En pacientes con aspergiloma y con aspergilosis pulmonar se presentan 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 1 o 2 arcos, se deben caracterizar con catalasa y quimiotripsina. Otra opción es la contrainmunoelectroforesis (figura 5-12). En los enfermos con aspergiloma las bandas desaparecen después de la intervención quirúrgica. Si los títulos de anticuerpos son altos, también se detectan con enzimoinmunoanálisis de absorción

CUADRO 23-2. Características de las especies de *Aspergillus* que actúan más a menudo como patógenos.

		A. fumigatus	***A. nidulans***	***A. flavus***	***A. niger***	***A. versicolor***	***A. terreus***	***A. clavatus***
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 amarillento	Incoloro, amarillento	Incoloro, rojo amarillento	Café	Sin pigmento
Reproducción asexuada	Conidióforo	Corto, liso, incoloro. 300 micrómetros	Muy corto, liso, café, 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	1 a 2 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 sexuada	Cleistotecios		Globoso, café, 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	

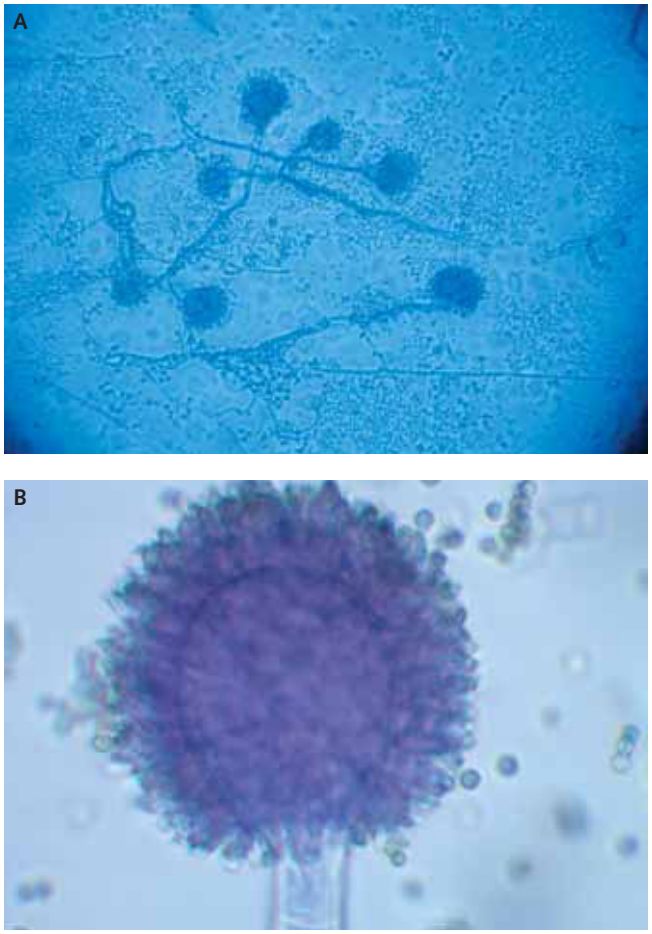


Figura 23-7. *Aspergillus flavus*. **A)** Conidióforo rugoso, vesícula esférica. **B)** Cabeza aspergilar con dos hileras de fiálides.

(ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*), enzimoinmunoanálisis por electrodifusión (ELIEDA, del inglés *enzyme-linked-immuno-electro-diffusion-assay*) o fijación del complemento. Puede llevarse a cabo búsqueda de



Figura 23-8. *Aspergillus fumigatus*, vesícula en forma de mazo, una serie paralela de fiálides.

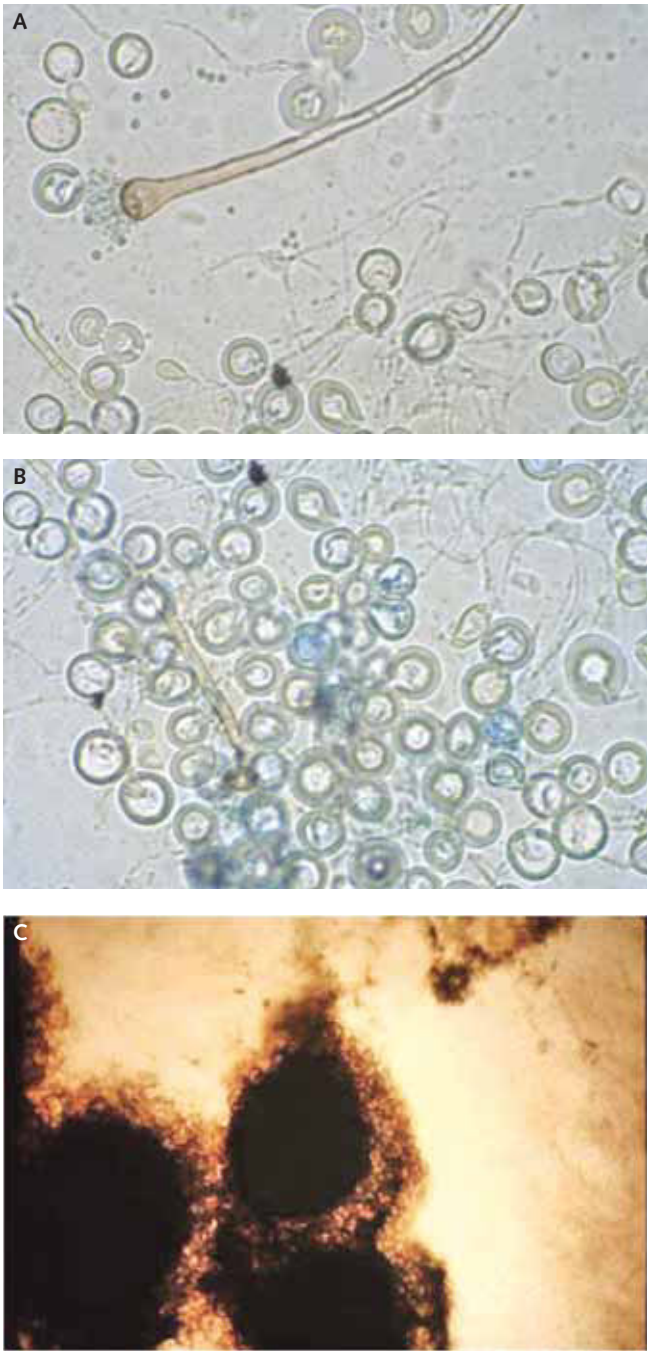


Figura 23-9. *Aspergillus nidulans*. **A)** Conidióforo sinuoso, pigmentado, vesícula hemiesférica. **B)** Conidióforo pigmentado, células en avellana (Hulle). **C)** Peritecio y ascosporas.

1,3-β-D-glucanos por métodos colorimétricos y se considera positivo cuando los niveles son iguales o superiores a 7 pg/ml y con un valor predictivo negativo de 100%. Pueden llevarse a cabo inmunofiltración e inmunofluorescencia indirecta y aglutinación de partículas de látex (Pastorex®), el enzimoinmunoanálisis (EIA, del inglés *enzyme immunoassay*), ELISA doble-emparedado (*double sandwich ELISA*, Platelia®) para galactomananos, análisis de anticuerpos

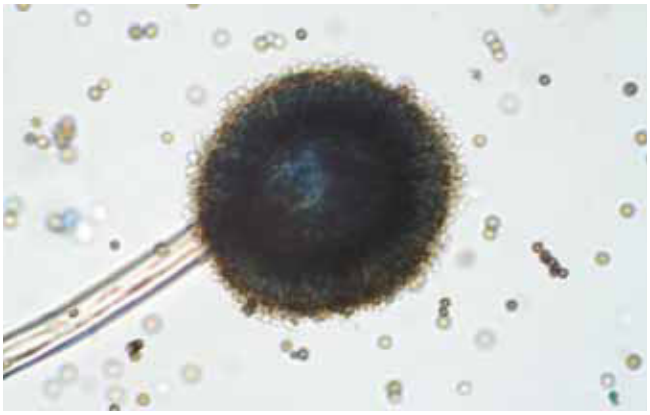


Figura 23-10. *Aspergillus niger*, cabeza globosa, fiálides radiadas, esporas oscuras.

monoclonales contra 1,3β-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 relacionado con formas invasivas.

Biología molecular

A fin de diferenciar especies en muestras de cultivo o incluso en tejidos, se usan técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction* [aunque presenta una sensibilidad de 65-100% y especificidad de 64-98%, por lo que no está validada para su uso sistemático en laboratorios]).

Con la finalidad de mejorar la sensibilidad y especificidad, la mayor parte de estos estudios emplea genes ribosomales mediante la extracción de rDNA (18S, 28S, 5.8S) y el estudio de las regiones del espaciador interno transcrito (ITS, regiones ITS1 e ITS2). El género *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).

Otras variantes son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés, *polymerase chain reaction*), como PCR anidada (*Nested PCR*) y PCR en tiempo real (RTq-PCR). El empleo de la técnica de RTq-PCR dirigido a la región ITS-2 se ha desarrollado para la detección y diferenciación de las especies del género *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger* y *A. terreus*), usando la plataforma de ROCHE® con el instrumento LightCycler®. De igual forma, la combinación por diversas técnicas como la PCR-EIA ha demostrado su utilidad antes de iniciar tratamiento y con fines de analizar la epidemiología molecular de estos agentes. Por PCR y secuenciación del gen de β-tubulina se identificó una especie nueva: *Aspergillus nomius*.

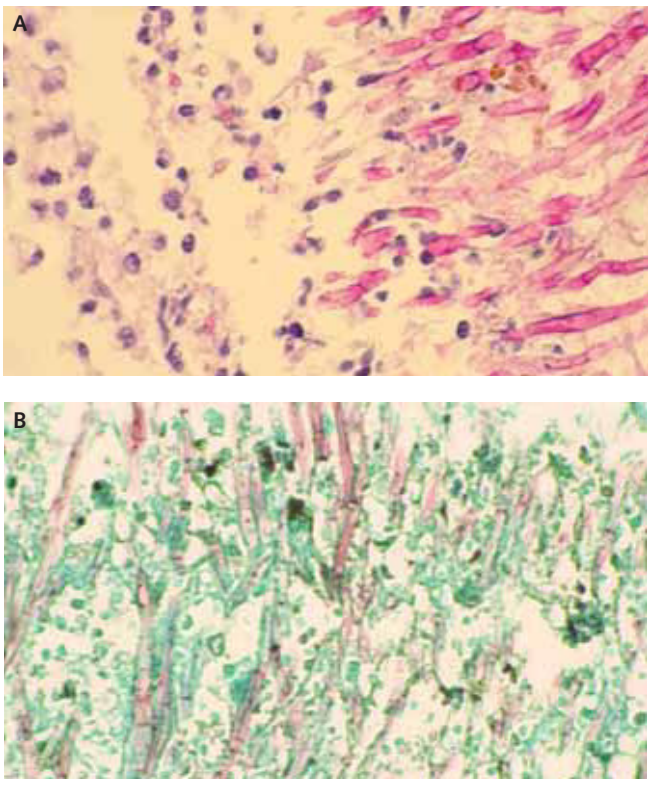


Figura 23-11. Hifas *in vivo* de *Aspergillus*. **A)** Ramificaciones dicotómicas (PAS 40×). **B)** Ramificaciones en brocha (PAS 40×).

Estudios de imagen

Las radiografías son de mucha utilidad. En las modalidades alérgicas existen 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 de preferencia en el lóbulo superior; se observa como una zona redondeada con opacidad interna y una zona radiotransparente en forma de cayado o medialuna en la parte apical (signo del cascabel o de Monod [figura 23-12]), esta última depende de la presencia del aire y se observa en 60-96% de los pacientes con afección pulmonar. 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 el mejor estudio es la tomografía computarizada de alta resolución, con una

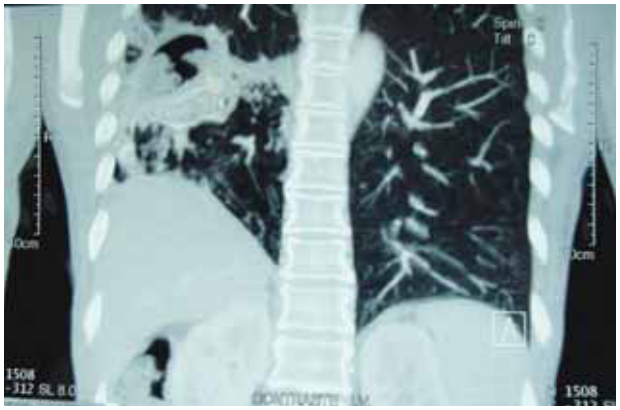


Figura 23-12. Signo de Monod o del cascabel (TAC).

sensibilidad de 87%, sobre todo para la detección de lesiones pulmonares.

Diagnóstico diferencial

Neoplasias, quiste hidatídico, tuberculoma, hematoma intracavitario, actinomicosis, nocardiosis, seudallescheriasis broncopulmonar, histoplasmomas 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 formas invasivas debe diferenciarse de coccidioidomicosis, histoplasmosis, mucormicosis y tuberculosis miliar.

En el estudio histopatológico debe diferenciarse de mucorales o entomophthorales, *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®), y 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 fluconazol 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 anfotericina B, 0.25-0.75 mg/kg/día o sus formas liposomales, con una dosis de 3-5 mg/kg/día; así como 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.

También puede emplearse posaconazol, 800 mg/día por vía oral, sobre todo en pacientes trasplantados con aspergilosis invasivas, tanto en forma terapéutica como profiláctica. Otras opciones constituyen la caspofungina y 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 1 a 2 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.

Para el tratamiento de onicomicosis son útiles el itraconazol y la terbinafina en las mismas dosis que para el tratamiento de onicomicosis dermatofíticas, con o sin tratamiento tópico relacionado 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 aspergilo-

sis pulmonar resulta mortal (80%) en 1 a 2 semanas. Publicaciones recientes documentan 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 de los cereales, nueces y especias (pimienta) también pueden estar contaminados, por lo que no son para consumo humano. 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 usar barreras protectoras.

En sujetos con trasplante de riñón, las infecciones diseminadas se previenen con el empleo de posaconazol, anfotericina 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 2009; 347.

Buchheidt D, Hummel M, Schleiermacher D *et al.* *Prospective clinical evaluation of LightCycler TM-mediated polymerase chain reaction assay, a nested-PCR assay and galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay for detection of invasive aspergillosis in neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients.* Br. J. Haematol 2004; 125:196-202.

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,

Galimberti R, Torre AC, Baztán MC, Rodríguez-Chiappetta F. *Emerging systemic fungal infections.* Clin Dermatol 2012; 30:633-650.

Gargani Y, Bishop P, Denning DW. *Too Many Mouldy Joints – Marijuana Mediterr.* J Hematol Infect Dis 2011; 3:1-4.

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 *et al.* *Fungus ball in HIV-infected patients.* Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2009; 51(6):345-348.

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.

Hoenigl M, Seeber K, Koidl C, Buzina W *et al.* *Sensitivity of galactomannan enzyme immunoassay for diagnosing breakthrough invasive aspergillosis under antifungal prophylaxis and empirical therapy.* Mycoses 2013; 1-6.

Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB *et al.* *Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone in Tennessee.* N Engl J Med 2012; 367:2194-203.

Khanna S, Oberoi JK, Datta S *et al.* *Variables affecting the performance of galactomannan assay in high-risk patients at a Tertiary Care Centre in India.* Indian J Med Microbiol 2013; 31: 34-39.

Kumar M, Shukla PK. *Use of PCR targeting of internal transcribed spacer regions and single-stranded conformation polymorphism analysis of sequence variation in different regions of rRNA genes in fungi for rapid diagnosis of mycotic keratitis.* J Clin Microbiol 2005; 43:662-668.

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, Mendez-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 Infec Dis 2004; 39:797-802.

Mezger M, Einsele H, Loeffler J. *Genetic susceptibility to infections with Aspergillus fumigatus.* Crit Rev Microbiol 2010; 36 (2):168-177.

Negroni R, Arechavala A, Mujica MT *et al.* *Aspergilosis pulmonar crónica por* Aspergillus nomius *en un paciente con feohifomicosis diseminada resistente a los antifúngicos.* Rev Pat Trop 2012; 41(4):491-503.

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. *Aspergilosis*. 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 *et al.* *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 *et al.* *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

Capítulo 24 Actinomicosis
Capítulo 25 Nocardiosis
Capítulo 26 Botriomicosis
Capítulo 27 Eritrasma
Capítulo 28 Tricomicosis axilar
Capítulo 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. Existe confusión entre los clínicos y 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.

CAPÍTULO 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 humanos, pero su trabajo se publicó 40 años después.

Se atribuye a H. Lebert la descripción en 1857 del primer caso en 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 usaron el nombre *Discomyces bovis*, y más tarde se retractaron y dejaron el anterior. En 1878, James Adolf Israel y Emile Ponfick describieron las actinomicosis en material de necropsia, comunicaron las características clínicas y anatomopatológicas en 38 pacientes, y reconocieron la similitud con la enfermedad en animales. James Adolf Israel, cirujano militar de Berlín, estudió bajo la tutela de von Langenbeck, acondicionó 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 actinomicosis en humanos, y los publicó en el texto *Die Actinomykose des Menschen, eine neue Infectionskrankheit.*

En 1889, O. Bujwid fue el primero en obtener un cultivo. En 1891, M. Wolf e Israel publicaron una extensa revi-

sión, 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 día 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 actinomicosis 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*. V. Zachary Cope recopiló en 1938, 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 actinomicosis 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 iliaca derecha que presentaba fístulas que drenaban material purulento. En 1991 T. D. Fife y colaboradores describieron 19 casos adicionales de actinomicosis 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 actinomicosis pélvico-uterina por uso de dispositivo intrauterino (DIU). En 1973 J.R. Brown hizo una revisión de 181 casos. 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 2006 A. Atespare, G. Keskin, C. Ercin y colaboradores describieron 15 casos en lengua. Estudios paleobiológicos de fósiles de *Tyrannosaurus rex* realizados en 2009 mostraron que las erosiones de la mandíbula que contribuyeron a su extinción no corresponden a actinomicosis, 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 humanos y *A. bovis* en animales. Afecta la región cérvico-facial, tórax, abdomen o zona genitoperineal; 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 día, los casos son esporádicos. Afecta a cualquier edad, pero es rara antes de los 10 años de edad 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, liquen erosivo oral y neoplasias de la cavidad bucal; diabetes; desnutrición; síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); uso de dispositivo intrauterino (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 se contabilizaron 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, en tanto que *A. hordeovulneris* ocasiona actinomicosis canina.

Etiopatogenia

Se origina por actinomicetos anaerobios o microaerófilos no ácido-alcohol resistentes, de la familia Actinomycetaceae, que viven como endosaprofitos de las cavidades naturales de 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 quimiotaxonómicas. 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. neuii*, *A. georgiae*, *A. bernardiae*, *A. radingae*, *A. turicensis*, *A. suis* y *A. pyogenes*. *A. bovis* se aísla a partir de animales y sólo se ha demostrado una vez en 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, Lovestedt, 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).
Actinomyces turicensis (Wuest, Stubbs, Weiss, Funke, Collins, 1995).

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 actinomycetemcomitans*, 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 mondarse los dientes con una paja u otros vegetales. En las vías respiratorias penetra por contigüidad o por aspiración constante 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 cérvico-facial y un traumatismo anal.

Se presentan 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 se eleva 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) causadas por una respuesta del tipo antígeno-anticuerpo. Desde el punto de vista experimental, la enfermedad se reproduce con más facilidad si hay bacterias acompañantes.

Clasificación

Véase el cuadro 24-1.

Cuadro clínico

La duración del periodo de incubación varía de 1 a 4 semanas. La modalidad **cérvico-facial** (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; existe aumento de volumen, deformación de la región y fístulas 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 a los huesos. También se observan presentaciones periapicales que en casos extremos pueden llevar a la destrucción de las estructuras óseas maxilar y nasal. Rara vez afecta labios, faringe, laringe, conductos lagrimales, lengua y amígdalas; en estas dos

CUADRO 24-1. Clasificación de la actinomicosis.

Localizada	Cervicofacial Torácica Abdominal Pélvica Ileocecal Cutánea primaria
Diseminada	Por contigüidad Hematógena

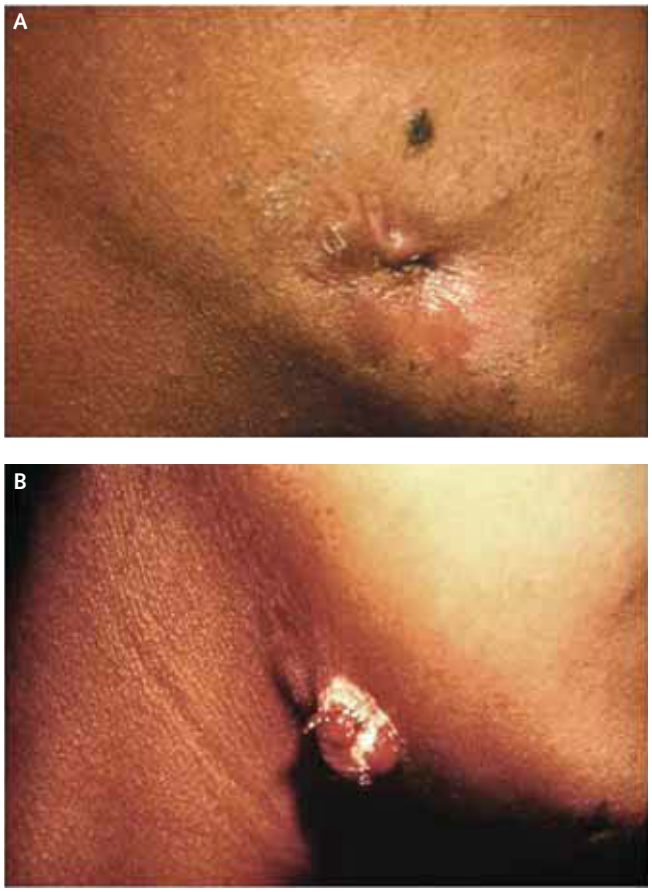


Figura 24-1. Actinomicosis cérvico-facial. **A)** Lesión fistulosa. **B)** Lesión vegetante.

últimas localizaciones ocurre hiperplasia masiva que puede simular neoplasia o da lugar a ulceraciones.

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 incremento de volumen, deformación de la región y fístulas con exudado seropurulento; puede coexistir con tuberculosis. Por contigüidad, quizá se hallen también presentaciones cardiacas, 70 a 80% de las cuales afecta el pericardio.

Las modalidades **abdominal** (ileocecal) y **pélvica** (0.7 a 25%) tienen relación 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; 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 vómito; 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 (figura 24-2A).

La presentación clínica de la forma pélvica es variable. La afección inicial del endometrio no origina síntomas. Casi siempre existe enfermedad inflamatoria pélvica con dolor, así como 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. También es factible que ocurra afección del cuello uterino y la vagina.

Hay una forma hepática primaria (68 casos en todo el mundo) en la que 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 relaciona con antecedente reciente de intervención quirúrgica bariátrica o de úlcera gástrica perforada, y es factible apreciar 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 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, regiones inguinales, hígado y 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 24-2B). Por vía hematógena puede haber diseminación hacia los pulmones, huesos, cerebro o 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





Figura 24-2. **A)** Actinomicosis toracoabdominal. **B)** Actinomicosis ocular.

y alteraciones psiquiátricas hasta meningoencefalitis y coma; las modalidades miliares 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; existe aumento de volumen y fístulas; puede extenderse al maxilar superior, la lengua y los tejidos vecinos, la piel, el tejido celular subcutáneo y los 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) (figura 24-3); éstos son pequeños, lobulados, blandos y de color blanco-amarillento; miden 30 micrómetros a 3 mm (50 a 300 micrómetros en promedio); están constituidos por finos filamentos menores de 1 micrómetro de diámetro y rodeados por clavas de gran tamaño (figura 24-4). Los filamentos, elementos cocoides y bacilares que constituyen el grano, son grampositivos; también se puede emplear tinción de Papanicolaou. Con tinción de Ziehl-Neelsen no son ácido-alcohol-resistentes (no-AAR) (figura 24-5). Se puede practicar punción transcutánea, aspiración con aguja fina, o biopsia por endoscopia.

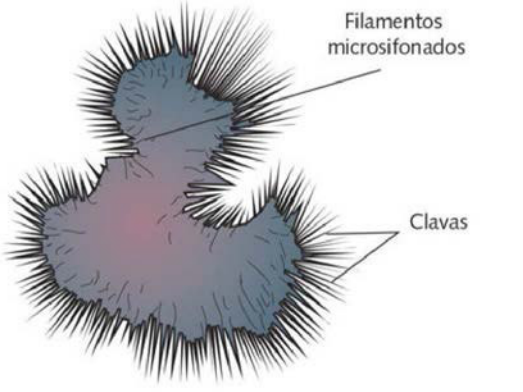


Figura 24-3. Representación esquemática de un grano actinomicético.



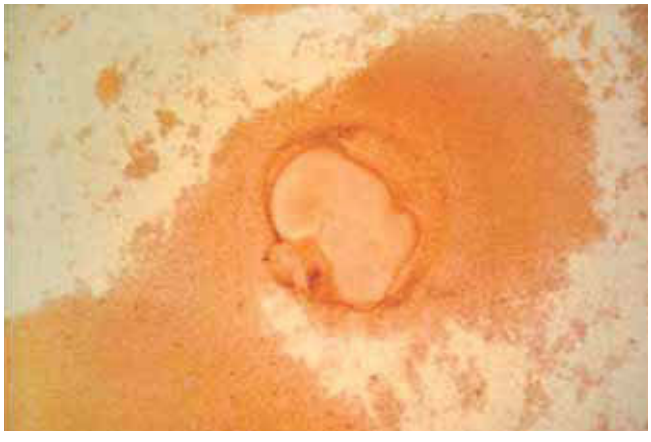


Figura 24-4. *A. israelii*, dos aspectos del grano al examen directo.

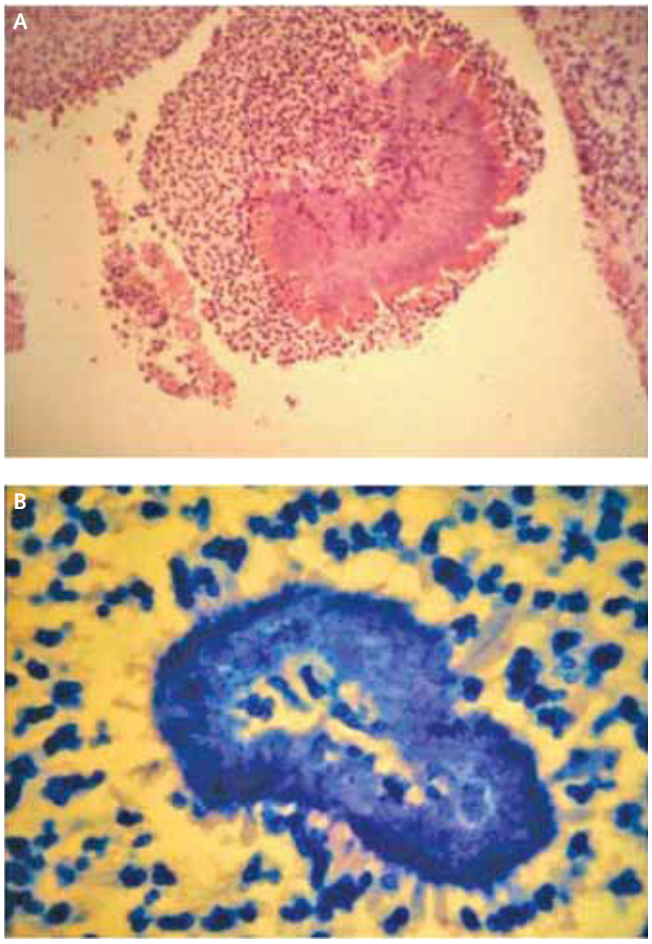


Figura 24-5. *A. israelii* en cortes histopatológicos. **A)** Grano polilobulado (HE 40×). **B)** Con Ziehl-Neelsen no es acidorresistente (ZN 40×).

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 pueden llevarse 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 usa agar nutritivo con CO_2, o medios semisintéticos.

Es mejor el cultivo a 30 o 37 °C, en atmósfera de CO_2, según el método tradicional de Fortner.

Los cultivos deben vigilarse cada 2 a 3 días, sin modificar las condiciones de anaerobiosis. Las colonias crecen en 4 a 6 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. neuii*, *A. bernardiae*, *A. radingae* y *A. turicensis* dan colonias planas o poco convexas; *A. odontolyticus* tiene un aspecto metálico que se torna de color café 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 producción 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 epitelioides y 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 clavas; 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. Las tinciones de PAS (ácido peryódico de Schiff) o de Gomori-Grocott permiten observar mejor los filamentos microsifonados. No son ácido-alcohol-resistentes con coloración de Ziehl-Neelsen (figura 24-5).

Datos de laboratorio

En ocasiones existe 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

CUADRO 24-2. Características principales de actinomicetos que causan actinomicosis.

	A. bovis	*A. israelii*	*A. viscosus*	*A. meyeri*	*A. odontolyticus*	*A. naeslundii*	*A. propionica*	*B. dentium*
Aerobios	V	V	V	V	V	V	V	–
Anaerobios	+	+	±	+	+	+	+	+
Catalasa	–	–	+	–	–	–	–	–
Flora animal	+	+	+	0	0	–	–	–
Flora humana	–	+	+	+	+	+	+	+
Fermentan								
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
Reducción de								
Nitrato	+	V	+	–	+	+	+	–
Hidrólisis								
Almidón	+	–	–	–	–	–	–	+
Gelatina	–	–	–	–				
Morfología microscópica de la colonia	Ramificado, difteroide, casi nunca filamentoso	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.

(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®, ANAII y API-ZYM®. 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*).

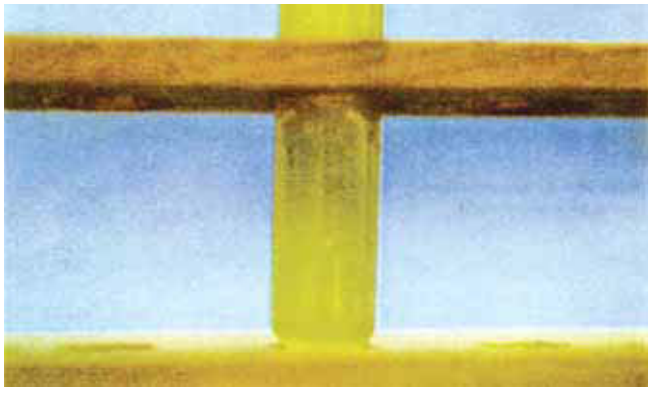


Figura 24-6. Colonias de *Actinomyces y Streptococcus* en tioglicolato.

En las radiografías es posible encontrar osteoartritis maxilotemporal, espondiloartritis, lesiones apicales dentarias, lesiones osteolíticas, quistes o geodos (figura 24-7). En los pulmones, 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 se observan 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.



Figura 24-7. Actinomicosis. Lesiones apicales con engrosamiento de ligamentos.

Diagnóstico diferencial

En la modalidad cérvico-facial, el diagnóstico diferencial comprende abscesos piógenos, absceso apical fistulizado, tuberculosis colicuativa, paracoccidioidomicosis (figura 18-5), coccidioidomicosis (figura 16-9), osteomielitis, micetoma (figuras 12-6 y 12-11) 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 amebiasis intestinal, absceso hepático, enfermedad de Crohn, salpingitis, pielonefritis, sífilis tardía, tumores malignos abdominales, hidrosadenitis, y fístulas 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 normal en la boca y la vagina. En el sistema nervioso central, con neoplasias, cisticercosis y criptococosis.

En el estudio microscópico es necesario distinguirlo 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 hematógena, sobre todo en inmunodeficientes y compresión medular con parálisis en formas vertebrales.

Tratamiento

El antibiótico más adecuado es la penicilina. Puede usarse 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 los tratamientos a largo plazo durante 6 a 18 meses para evitar recurrencias.

Si el paciente tiene alergia a la penicilina una opción es usar sulfametoxipiridazina, 500 mg a 1 g/día, o trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 mg, dos tabletas al día (o una tableta de 160/800 mg) 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, estreptomicina, 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 β-lactámicos, como la oxacilina, la dicloxacilina, la cefalexina, el metronidazol o los 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 afección 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 (si lo hay), aunque recientemente algunos médicos prefieren 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.

Atespare A, Keskin G, Ercin C *et al.* *Actinomycosis of the tongue: a diagnostic dilemma*. J Laringol Otol 2006; 120:681-683.

Bowden GHW. *Actinomycosis.* In: 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.

Brown JR. Human actinomycosis: a study of 181 subjects. Hum Pathol 1973; 4:319-330.

Brook I. *Actinomycosis: diagnosis and management.* South Med J 2008; 101(10):1019-1023.

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 *et al.* *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):81-83.

Escoda M, Gardiello M, Muntané MJ. *Úlceras dolorosas en la lengua*. Actas Dermosifiliogr 2013; 104(1):77-78.

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):142-149.

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; 108:159.

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):738-746.

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):1703-1710.

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):64-67.

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-Alvarez E, Garabito-Solovera E. *Actinomicosis del labio, una localización excepcional.* Actas Dermosifilogr 2009; 100(9):824-826.

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.

Varga R, Kovneristy A, Volkenandt A *et al.* *Primary Cutaneous Actinomycosis of the Femorogluteal Region: Two Case Reports.* Acta Derm Venereol 2012; 92:445-446.

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.

CAPÍTULO 25

Nocardiosis

En 1888, Edmund Nocard publicó en Francia la descripción de *Streptothrix farcinica*, actinomiceto aerobio que provocaba 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 humanos; identificó hifas en el pus de un paciente con lesiones miliares en los pulmones, y abscesos cerebrales, y llamó al microorganismo aislado *Cladothrix asteroides*. En 1895, R. Blanchard lo 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 actinomicosis. 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. M. Kirby y James B. MacNaught; en 1957, C. N. Ballenger y D. Goldring y en 1961, J. Murray y colaboradores, añadieron 32, 95 y 6 nuevos casos, respectivamente. En 1968, M. Magnusson y François Mariat (figura 1-27) y, en 1975, P. Holm, demostraron que *N. farcinica* origina nocardiosis pulmonar en los humanos; en Alemania esta variedad se considera la más frecuente. En 2012, el grupo de trabajo del autor de esta obra en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, usando métodos moleculares, comunicó dos nuevos agentes de micetoma, *Nocardia harenae* y *Nocardia takedensis* en casos provenientes del sureste de México.

Sinonimia

Seudotuberculosis.

Definición

Enfermedad causada por actinomicetos aerobios, como *Nocardia asteroides*, *N. farcinica*, *N. abscessus* y *N. otitidiscaviarum* (*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. Existe 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, por lo común entre los 30 y 50 años de edad. 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 fármacos 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 síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); en éstos 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 relaciona 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 aquellos con lupus eritematoso sistémico se origina sobre todo por *N. asteroides*; se presenta afección pulmonar (81%) y del SNC (20-44%), y mortalidad alta, especialmente en sujetos 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 encuentra a menudo en el suelo, pero la nocardiosis es poco frecuente y no afecta a campesinos, en quienes la infección por *Nocardia* ocasiona por lo general 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 posibles fuentes 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 de manera muy amplia 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 (ácido tuberculoesteárico); ácidos micólicos y fracción de quinona isoprenoide (menaquinona).

El microorganismo causal más frecuente es *N. asteroides* (*N. sebivorans*) (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 suelo, agua y, de forma transitoria, en la flora normal de la tráquea, los bronquios o la piel. En aquellos con bronquiectasias, especialmente en tratamiento con corticoides sistémicos, la colonización por *Nocardia* puede ser el paso previo a una nocardiosis pulmonar y con el paso del tiempo una diseminación hematógena.

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. carnea (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).
Se han añadido nuevas especies como: *N. cyriacigeorgica*, *N. beijinensis*, *N. vinacea*, *N. paucivorans*, *N. acidivorans*, *N. wallacei*, *N. niwae*, *N. elegans* y *N. amikacinitolerans.*
A la fecha se ha descifrado el genoma completo de *N. farcinica*, *N. brasiliensis* y *N. cyriacigeorgica*.



Figura 25-1. Nocardiosis primaria cutánea.

En el género *Nocardia* la especie más común es *N. brasiliensis*, en tanto que *N. asteroides* y *N. otitidis-caviarum* son poco frecuentes. Los métodos moleculares como el análisis de la secuencia de la subunidad 16S rRNA, han permitido la identificación precisa de *N. abscessus*, *N. bravicatena/paucivorans*, 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*, *N. abscessus* y *N. nova* en el pasado se incluían en *N. asteroides complex* (*N. asteroides* tipo I) y, de igual modo, *N. cyriacigeorgica* (*N. asteroides* tipo VI), 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 humanos, estos microorganismos se comportan fundamentalmente como oportunistas. Por la presencia en brotes en unidades de trasplantes, se ha sugerido el contagio o la transmisión por vía aérea.

El microorganismo penetra por inhalación de los fragmentos de micelio y suscita enfermedad pulmonar; puede diseminarse por vía hematógena 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, en tanto que la inoculación cutánea primaria tiene lugar por un traumatismo y contacto con el suelo.

La inmunidad a la infección es alta; se presenta poca respuesta del huésped; se forma una reacción supurativa y,

en ocasiones, granulomatosa. Se ha encontrado evidencia de plásmidos en especies de *Nocardia* (principalmente 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 (13%); estos pacientes presentan modalidades invasivas; el riesgo es más alto en el primer año postrasplante, sin duda por las altas dosis de inmunosupresores; la frecuencia es más alta en quienes reciben azatioprina-prednisona que en los tratados con ciclosporina A-prednisona.

En los pacientes con SIDA tiene una prevalencia de 4%, 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 éstos son niños, causa enfermedad localizada.

Clasificación

Pulmonar.
Diseminada (SNC u otros órganos).
Cutánea primaria (superficial y linfocutánea).

No debe confundirse la forma cutánea primaria con la diseminada con lesiones cutáneas. Algunos autores incluyen de manera impropia el micetoma.

Cuadro clínico

Las manifestaciones son principalmente pulmonares (75%); existen síntomas de neumonía aguda o crónica, nódulos únicos o múltiples, infiltrado intersticial o cavitación (40-60%). 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, sudación, 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 actinomicosis. En la modalidad pulmonar y en la sistémica podría no haber fiebre ni manifestaciones hematológicas.

La diseminación al SNC (20-44%) origina abscesos cerebrales y poca afección meníngea; se manifiesta por cefalea continua, letargo, crisis convulsivas, trastornos sensitivos periféricos, rigidez de nuca, confusión, afasia, náuseas, vómito, temblores y paresias.

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%), ganglios linfáticos (3%, preferentemente los cervicales y axilares), bazo, corazón, articulaciones, intestinos y glándulas suprarrenales; casi nunca incide sobre 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 insectos. La topografía más común son las extremidades y el tronco. La forma superficial se manifiesta por pústulas, abscesos, ampollas, úlceras y celulitis en el sitio de la inoculación o por gomas linfangíticos, úlceras y adenopatía; por lo general son de instalación aguda, progresión rápida y muy inflamatorias. Rara vez se observan formas diseminadas con gomas hematógenos (figura 25-2). Dentro de las infecciones por *Nocardia* sp. el actinomicetoma por este agente debe considerarse una entidad clínico-micológica separada (cap. 12).

En animales afecta el maxilar inferior, ganglios linfáticos y 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, pus o tejido se pueden 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 lleva a cabo en los medios habituales, como agar glucosado de Sabouraud sin antibióticos antibacterianos y a la temperatura ambiente (figuras 12-27, 12-30 y 12-36). También se desarrolla 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



Figura 25-2. Nocardiosis cutánea primaria, distribución linfangítica.



Figura 25-3. Colonias de *N. asteroides*.



Figura 25-5. *N. brasiliensis* en medio de Sabouraud y Löwenstein-Jensen.

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 (figuras 12-36; 25-3, 25-4 y 25-5).

El estudio microscópico muestra elementos cocoides y bacilares, cadenas de esporas y, con mucho menor frecuencia, filamentos de menos de 1 micrómetro de diámetro. Se observa ácido-alcohol-resistencia (AAR) parcial (figuras 25-6 y 25-7). 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 emplean 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 presentarse cavitación, con células de Langhans y necrosis caseosa, y en cerebro, lesiones encapsuladas.

Se requieren tinciones de Gram, Brown-Brenn o MacCallum-Goodpasture para poner de manifiesto los filamen-



Figura 25-4. *N. asteroides* y *N. otitidis-caviarum*.



Figura 25-6. Nocardiosis, filamentos microsifonados (PAS 100×).

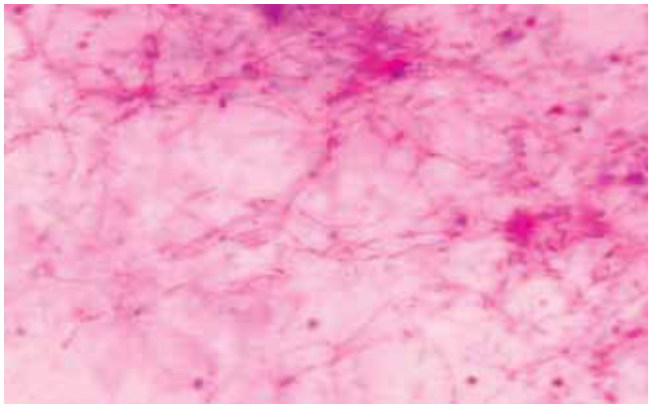


Figura 25-7. Filamentos ácido-resistentes de *Nocardia* sp. (Kinyoun 100×).

tos ramificados o los elementos bacilares o cocoides; en ocasiones llegan a observarse seudogranos; también se puede emplear tinción de Gomori-Grocott. Con la de Fite-Faraco, muestra AAR parcial.

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 realizan prueba de enzimoinmunoanálisis 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.

Biología molecular

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 individuo 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*. También se usan PFLE, AFLP, espectrometría de masas.

Estudios de imagen

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.

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis pulmonar o cutánea, abscesos o neumonías pulmonares bacterianos, carcinoma broncógeno o cerebral, blastomicosis, coccidioidomicosis (figura 16-14), paracoccidioidomicosis (figura 18-12), histoplasmosis (figuras 17-3 y 17-11), criptococosis, aspergilosis pulmonar (figura 23-1), osteomielitis, esporotricosis (figuras 13-3 a 13-6), piodermias, micobacteriosis atípicas (figura 25-8), micetoma (figura 12-9), actinomicosis (figuras 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* de inicio se confunden con micobacterias (figuras 25-3 a 25-6).

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 personas inmunodeficientes.



Figura 25-8. Micobacteriosis linfangítica esporotricoide.

Micobacteriosis atípicas

Enfermedades producidas por bacilos acidorresistentes diferentes a *Mycobacterium tuberculosis*. Las más comunes son: *M. marinum*, *M. chelonae*, *M. ulcerans*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* y *M. avium-intracelulare*. Pueden causar enfermedad pulmonar, cutánea o diseminada.

Se desconocen los datos epidemiológicos precisos. En EUA la prevalencia es de 1.8 por 100 000 habitantes. Predominan *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum* y *M. kansasii*. *M. ulcerans* se ha encontrado en África, Australia, sudeste asiático, China, México, Pacífico occidental, América Central y Sudamérica. En México se han observado todas las formas clínicas y todas las micobacterias.

Los agentes causales son micobacterias oportunistas y saprofitas del suelo, agua natural o almacenada y soluciones. Se clasifican en cuatro grupos (Runyon).

A) Crecimiento lento.
   I. Fotocromógenas (*M. kansasii*, *M. marinum*)
   II. Escotocromógenas (*M. scrofulaceum*, *M. xenopi*)
   III. No cromógenas (*M. avium-intracellulare*, *M. ulcerans*)

B) Crecimiento rápido.
   IV. (*M. chelonae*, *M. fortuitum*)

Aparecen en sujetos sin alteraciones inmunitarias, pero sobre todo en aquellos con trastornos de la inmunidad, como receptores de trasplante, personas con SIDA o en pacientes en tratamiento con agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral. La vía de acceso puede ser por inoculación externa, extensión de un foco subyacente o por diseminación hematógena. *M. chelonae* se asocia con tatuajes, acupuntura y mesoterapia.

Se clasifican de una manera práctica en: enfermedad pulmonar, linfadenitis, micobacteriosis cutánea ulcerosa, abscesos por micobacterias, granuloma de las piscinas, micobacteriosis posquirúrgica y en el SIDA.

Las manifestaciones son polimorfas y se han descrito los siguientes cuadros clínicos:

Enfermedad pulmonar. Es indistinguible de la tuberculosis.

Linfadenitis. Es causada por *M. scrofulaceum*; es propia de niños. Se manifiesta por un nódulo cervical no doloroso, puede fistulizar y dejar cicatrices.

Micobacteriosis cutánea ulcerosa o **úlcera de Buruli.** Causada por *M. ulcerans,* que produce una toxina necrogénica (micolactona) que genera úlceras anfractuosas de crecimiento rápido, con amplias zonas de necrosis y bordes que se levantan con facilidad y son indoloras. Es más frecuente en los trópicos.

Abscesos por micobacterias. Aparecen por heridas o 1 a 3 meses después de una inyección intramuscular; se localizan con mayor frecuencia en las nalgas, se manifiestan por abscesos fríos y fístulas de evolución crónica y recalcitrante.

Granuloma de las piscinas, peceras o acuarios. Se adquiere por traumatismos y contacto con agua de piscinas o peceras; predomina en los codos, las rodillas y las manos. Hay nódulos únicos, múltiples o con distribución linfangítica esporotricoide (figura 25-8).

Micobacteriosis posquirúrgica. Aparece luego de grandes operaciones, especialmente en quienes reciben inmunosupresores, o con mamoplastia e intervención quirúrgica cardiaca. Se han observado epidemias intranosocomiales por contaminación de soluciones e instrumental; también aparecen después de mesoterapia, tatuajes, cirugía o biopsias cutáneas, acupuntura, *piercing*, liposucción o lipoescultura. Las manifestaciones clínicas son polimorfas, con abscesos, nódulos o úlceras, y están involucrados *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*, antes agrupados en el complejo *M. fortuitum.*

Micobacteriosis en SIDA. Se presenta con fiebre, pérdida de peso, anorexia y linfadenitis; suele ser fatal. En la piel se encuentran lesiones diseminadas papulares, pustulares y de tipo ectima o celulitis; muchas veces se producen por *M. kansasii* o *M. avium-intracellulare.*

En la biopsia la epidermis tiene aspecto psoriasiforme o hay hiperplasia seudopeiteliomatosa. Se puede encontrar un granuloma supurativo, en empalizada o tuberculoide y puede haber zonas de necrosis; en ocasiones los infiltrados son linfoplasmocitarios o inespecíficos. La tinción de Fite-Faraco revela abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes, especialmente en sujetos con SIDA; muchas veces están ausentes.

El diagnóstico se confirma por frotis y tinción de Ziehl-Neelsen, de Kinyoun o auramina-rodamina. Las micobacterias se aíslan en medios de Löwenstein-Jensen o de Ogawa, y son mejores que los métodos automatizados como Bactec. Para su identificación se hacen pruebas como producción de niacina, reducción de nitratos y telurito, actividad de enzimas como catalasa y ureasa, hidrólisis de Tween 80, utilización de hierro, inositol, manitol o citrato, y crecimiento en presencia de ácido *p*-nitrobenzoico, ácido pícrico y antibióticos antifímicos.

Las técnicas moleculares incluyen reacción en cadena de polimerasa (PCR), PCR en tiempo real, secuenciación de los fragmentos amplificados, cromatografía líquida de alto rendimiento, análisis del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), análisis de plásmidos y de proteínas totales, espectroscopia de resonancia magnética nuclear y análisis de fusión de alta resolución. Las regiones génicas empleadas son: 16S rRNA, 16S-23S rRNA, *rpoB*, *hsp65* y *gyrB*, IS1311, ITS, DT1 e IS2404. También existen técnicas automatizadas como el GenoType Mycobacterium CM (HAIN Life-

science, Germany), y NanoELIwell, mediante la identificación de los antígenos secretados Ag85 y ESAT-6.

No hay un tratamiento óptimo. Antifímicos, pero en general hay resistencia; se aconseja politerapia al menos con tres fármacos en tiempo y dosis habituales, como amikacina; trimetoprim-sulfametoxazol; cefoxitina; doxiciclina diaminodifenilsulfona (DDS), quinolonas como ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina; sulfamidas; eritromicina y nuevos análogos como claritromicina y azitromicina; minociclina; clofazimina; tobramicina, linezolida y tigeciclina.

Se prefiere la combinación de claritromicina con alguna de las siguientes: etambutol, rifampicina, minociclina, una quinolona o trimetoprim-sulfametoxazol.

En linfadenitis el mejor tratamiento es la extirpación. En *M. marinum* se ha utilizado criocirugía aunada al tratamiento médico. En *M. ulcerans,* desbridación quirúrgica y los siguientes regímenes: estreptomicina IM, 15 mg/kg y rifampicina oral, 10 mg/kg diariamente por 8 semanas o mejor, estreptomicina y rifampicina 4 semanas, seguidas por rifampicina y claritromicina, 7.5 mg/kg, ambas orales por 4 semanas.

Tratamiento

Los fármacos más adecuados son las sulfonamidas; se recomiendan sus valoraciones séricas. Se proporciona trimetoprim-sulfametoxazol, 5 mg/kg/día, en una forma práctica: 80/400 o 160/800 mg/día, durante 3 a 6 meses, y en presencia de inmunosupresión hasta durante un año; este fármaco 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 veces al día, o claritromicina, 500 mg dos veces al día durante tres meses; así como linezolida. 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 sugiere aplicar 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. Si es posible, debe reducirse la terapia inmunosupresora.

Pronóstico

Es malo, empeora si se observa 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.

Arenas R. *Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento.* 5a ed. McGraw-Hill. México. 2013: 405-408.

Baradkar VP, Mathur M, Kulkarni SD, Kumar S. *Sporotrichoid pattern of cutaneous nocardiasis due to Nocardia asteroides.* Indian J Pathol Microbiol 2008; 51(3):432-434.

Beissner M, Symank D, Phillips RO *et al.* *Detection of Viable Mycobacterium ulcerans in Clinical Samples by a Novel Combined 16S rRNA Reverse Transcriptase/IS2404Real-Time qPCR Assay.* PLOS Neglect Trop Dis 2012;6(8):e1756.

Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS *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):73-76.

Chedid MB, Chedid MF, Porto NS *et al.* *Nocardial infections: report of 22 cases.* Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2007; 49(4):239-246.

Exmelin L, Malbruny B, Vergnaud M *et al.* *Molecular study of nosocomial nocardiosis outbreak involving heart transplant recipients.* J Clin Microbiol 1996; 34(4):1014-1016.

Fukuda H, Saotome A, Usami N *et al.* *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):346-353.

Galvany-Rossell L, Ojeda-Cuchillero R, Umbert-Millet P. *Nocardiosis cutánea primaria.* Piel 2008; 23(5):245-248.

Iseman MD. *Mycobacterial infections in the era of modern biologic agents.* Am J Med Sci 2011;341(4):278-280.

Kresh-Tronik NS, Carrillo-Casas EM, Arenas R, Atoche C *et al.* *First case of mycetoma associated with Nocardia takedensis.* J Dermatol 2012; 135-136.

Kresch-Tronik NS, Carrillo-Casas EM, Arenas R, Atoche C *et al.* *Nocardia harenae, an uncommon causative organism of mycetoma: report on two patients.* J Med Microbiol 2012; 61:1153-1155.

Lai KW, Brodell LA, Lambert E *et al.* *Primary Cutaneous Nocardia brasiliensis Infection Isolated in an Immunosuppressed Patient: A Case Report.* Cutis 2012; 89:75-77.

Lederman ER, Crum NF. *A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects.* Medicine 2004; 83:300-313.

Parra IH, Galimberti R, Galimberti G *et al.* *Lymphocutaneous nocardiosis and cutaneous pheohyphomycosis in a liver transplant recipient.* Int J Dermatol 2008; 47(6):571-574.

Richardson ET, Samson D, Banaei N. *Rapid Identification of Mycobacterium tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria by Multiplex, Real-Time PCR.* J Clin Microbiol 2009; 47(5):1497-1502.

Sánchez-Varilla JM, Herrera-Saval A. *Nocardiosis sistémica con lesiones cutáneas*. Piel 2011; 26:287-290.

Serrano JA, Sandoval AH, Beaman BL. *Actinomicetoma.* Universidad de los Andes, Venezuela; Universidad Autónoma Metropolitana, México. Plaza y Valdés Editores, 2007.

Sorlozano A, Soria I, Roman I *et al.* *Comparative Evaluation of Three Culture Methods for the Isolation of Mycobacteria from Clinical Samples.* J Microbiol Biotechnol 2009;19(10):1259-1264.

Vera-Cabrera L, Ortíz-López R, Elizondo-González R *Complete genome sequence of Nocardia brasiliensis HUJEG-1.* J Bacteriol 2012; 194:2761-2762.

Zoropogui A, Pujic P, Normand P *et al.* *Genome sequence of the human- and animal-pathogenic strain Nocardia cyriacigeorgica GUH-2.* J Bacteriol 2012; 194(8):2098-2099.

CAPÍTULO 26

Botriomicosis

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 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, en donde 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 usó *Pseudomonas* y reprodujo la enfermedad en conejillos de Indias (cobayos, cuyos). En 1987, Pedro Lavalle aclaró su nomenclatura; colocó a la botriomicosis y a 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 a la cabeza y las extremidades, y menos el tronco; se caracteriza por aumento de volumen y fístulas que drenan exudado seroso que contiene los "granos". La evolución es crónica y asintomática. Cuando existe inmunodeficiencia puede diseminarse hacia órganos internos.

Datos epidemiológicos

La botriomicosis es una enfermedad cosmopolita poco frecuente; en humanos, hasta 1983, se habían registrado 77 casos, hasta 1995, 116 casos, y actualmente se han registrado 130. La mayor parte proviene de EUA, Inglaterra y Francia; asimismo, se han informado casos en India, África, Asia y Sudamérica. Se ha observado de los 9 meses a los 80 años de edad; predomina en las 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%.

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 (hiperglobulinemia de tipo E, que se manifiesta con eccema, fisuras retroauriculares, infecciones recurrentes y neumonías de repetición) y, en niños, fibrosis quística.

En animales se ve 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 por lo común 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.

La patogenia es desconocida; se ha señalado una deficiencia de la inmunidad celular con disminución de los linfocitos T, inmunidad humoral intacta o hiperactiva, y respuesta tisular con disminución de la fagocitosis. Después de la penetración en los tejidos por un traumatismo, 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 promueven 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 β_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 secuestros 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 ocurre la infección, incluso con necrosis tisular. Por tanto, para que la botriomicosis se presente, es preciso 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 mayor parte son de origen endógeno y por flora nosocomial, como *Pseudomonas* spp. En las personas inmunodeficientes aparece diseminación.

Clasificación

Cutánea y visceral.

Cuadro clínico

Se desconoce cuánto dura el periodo de incubación. Afecta principalmente a la cabeza y las extremidades; predomina en manos y pies; también se observa en oído externo, cuello, regiones submamarias, nalgas, ingles o genitales. Se caracteriza por lesiones aisladas con aumento de volumen, nódulos, abscesos, úlceras y fístulas con exudado seroso o purulento en el que se encuentran los granos (figura 26-1); pueden 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 relacionarse a osteomielitis (o ésta puede ser la localización primaria en casos raros). Cuando se ubica en axilas e ingles existe invasión de tendones. La evolución es crónica y asintomática, aunque rara vez se refieren dolor y prurito; a veces se observa 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 mayor parte de los casos comunicados son pulmonares, relaciona-



Figura 26-1. **A)** Botriomicosis, lesiones en la pierna. **B)** Aspecto de micetoma. **C)** Lesiones nodulares periumbilicales.

dos con fibrosis quística; a veces sucede después de prostatectomía. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se han informado formas cutáneas diseminadas con aspecto de prúrigo nodular.

Estudio microbiológico

En el examen directo con solución salina, yodopovidona (Lugol) o hidróxido de potasio se observan granos blandos, de color blanco-amarillento o "azufrados", los que varían de 200 micrómetros a 0.5 mm o hasta más de 1 mm de diámetro, se ha documentado la presencia de granos rojos, por *S. aureus*; son lobulados y a veces presentan clavas; 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 clavas eosinófilas. En un frotis, son grampositivos o gramnegativos según el microorganismo causal; se pueden teñir con PAS, 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, agar chocolate, gelosa de Brewer, infusión de cerebro-corazón, McConkey, manitol, estafilococo-110 o eosina azul de metileno (EMB, del inglés *Eosin Methylene Blue*). Es necesario realizar las pruebas bioquímicas correspondientes para lograr su identificación. En ocasiones es factible aislar múltiples bacterias en los cultivos. También es importante 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 existen clavas eosinófilas. Los granos presentan cemento positivo a PAS (ácido peryódico de Schiff) (figura 26-4). Si se emplea tinción de Gomori-Grocott se 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.

Estudios de imagen

Las radiografías de huesos muestran reacción perióstica o lesiones líticas. En las formas pulmonares, la radiografía puede mostrar opacidades en lóbulos superiores y en la tomografía axial computarizada, masas necróticas con espículas.

Diagnóstico diferencial

Micetoma (figuras 12-3 a 12-13), actinomicosis (figura 24-1), esporotricosis (figura 13-9), tuberculosis osteoarticu-

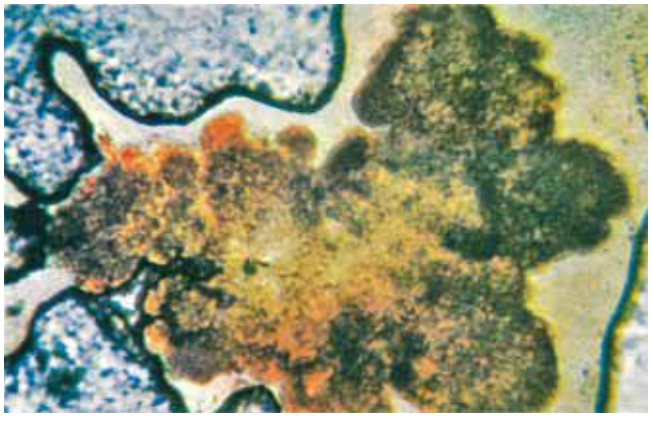


Figura 26-2. Grano de botriomicosis, examen directo con Lugol.

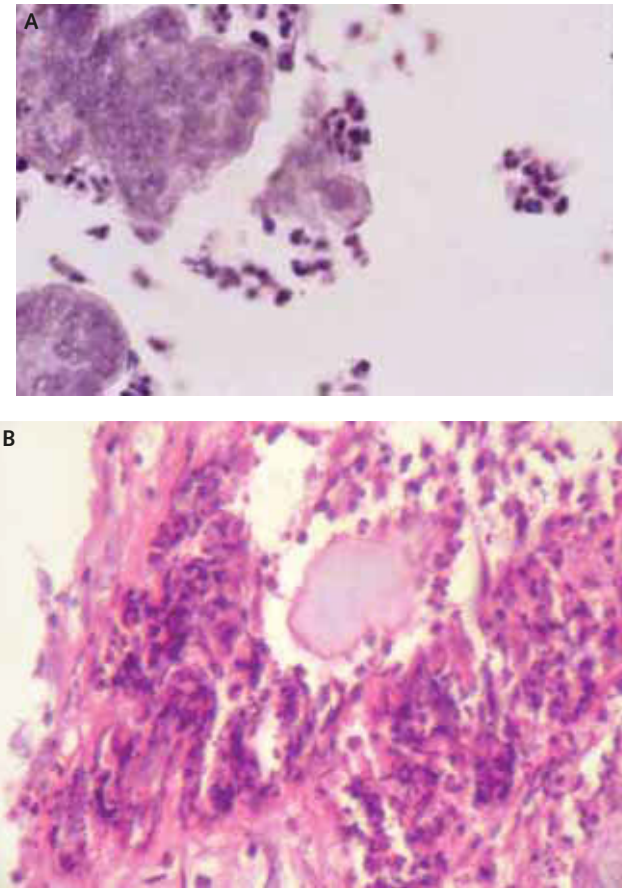


Figura 26-3. Grano de botriomicosis (**A**, HE 20×. **B**, 40×).

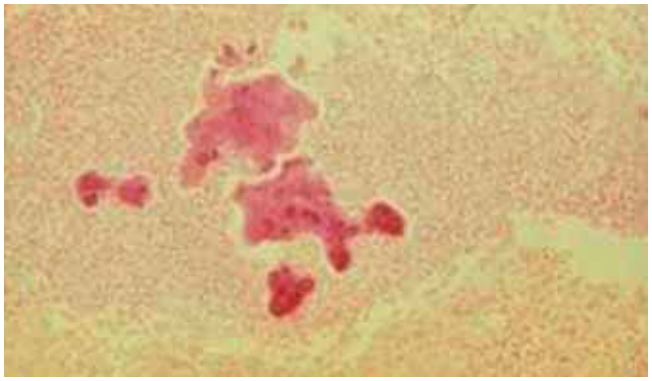


Figura 26-4. Grano de botriomicosis, tinción de PAS.

lar o colicuativa, osteomielitis y quistes sebáceos infectados, micobacteriosis, abscesos y prúrigo nodular en formas diseminadas. Los casos pulmonares se confunden con actinomicosis, tuberculosis y cáncer de pulmón. En función de la terminología, es importante no confundirlo con el botriomicoma o granuloma piógeno.

En el estudio microscópico, debe distinguirse de los granos de actinomicetomas y actinomicosis (figuras 12-17, 12-19 a 12-22, 22-3 y 22-4).

Complicaciones

Quizá haya diseminación ante inmunodeficiencia, como en pacientes con SIDA. Se han informado metástasis cerebrales luego de tratamiento quirúrgico.

Tratamiento

Se administrarán antibacterianos a largo plazo y se aconseja verificar la sensibilidad a los mismos. A veces es útil la cirugía, sobre todo en las modalidades viscerales.

Se han usado: 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, amoxicilina con ácido clavulánico y penicilina benzatínica; deben proporcionarse al menos durante dos meses. Podrían utilizarse otras cefalosporinas, como clindamicina, rifampicina y quinolonas. Algunos han empleado la oxigenación hiperbárica, dapsona (diaminodifenilsulfona [DDS]), trimetoprim-sulfametoxazol intralesional diluido con lidocaína y láser de CO_2.

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):396-399.

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.

Heyndrickx M, Galateau-Salle F, Herry I, Icard P. *Pulmonary botryomycosis on a lung cavity: a rare pulmonary infection mimicking cancer.* Gen Thorac Cardiovasc Surg 2012; 60(9):607-609.

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. Graphimedic 2009:98-100.

Katkar V, Mohammad F, Raut S, Amir R. *Red grain botryomycosis due to Staphylococcus aureus-a novel case report.* Indian J Med Microbiol 2009; 27(4):370-372.

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):293-296.

Ramírez-Santos A, Aguilar-Besnier M, Sánchez *et al.* *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):131-134.

Templet JT, Straub R, Ko C. *Botryomycosis presenting as pruritic papules in a human immunodeficiency virus-positive patient.* Cutis 2007; 80(1):45-47.

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):887-889.

CAPÍTULO 27

Eritrasma

En 1859, fue descrita por M. Burchardt; en 1862, von Bärensprug le asignó el nombre y F. Balzer la individualizó. El agente causal se denominó de manera original *Microsporum 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 interdigitoplantar y en ese mismo año, Pablo Negroni señaló la localización ungueal.

Sinonimia

Corinebacteriosis cutánea.

Definición

Seudomicosis superficial provocada 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 oscuro, cubiertas por escama fina o maceración y olor fétido.

Datos epidemiológicos

Afecta a cualquier grupo étnico; es más común 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. 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 interdigitoplantar, 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, difteroide, filamentoso, aerobio o anaerobio facultativo, no formador de esporas y grampositivo, *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 han quedado implicados *C. afermentans*, *C. aurimucosum* y *Microbacterium oxydans*, los dos últimos producen coproporfirina III, que es fluorescente.

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 casi 22 a 36 átomos de carbono de longitud ("ácidos corinomicólicos"); 3) ácidos grasos celulares de cadena recta saturados y no saturados; 4) menoquinonas 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 ubica sobre todo en pliegues inguinales, axilares o submamarios, y se caracteriza por placas de color café 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 individuos obesos las regiones afectadas son más extensas, con predominio en axilas, pliegues submamarios e incluso el tronco, mucosa vulvar y clítoris.



Figura 27-1. Eritrasma. **A)** Región axilar. **B)** Clínica de intertrigo.

En sujetos de grupo étnico negro (sobre todo 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 existe fluorescencia rojo coral o anaranjada; se recomienda a los pacientes que de preferencia no se aseen la zona afectada antes de esta prueba (figura 27-2).

El examen directo con hidróxido de potasio muestra bastones aislados o en cadenas, y filamentos tortuosos de 4 a 7 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 minutos antes de colocar la cinta en el portaobjetos para observarla.



Figura 27-2. Fluorescencia rojo coral con luz de Wood.

Se pueden realizar frotis con tejido macerado o con escamas; las preparaciones se pueden colorear con tinción de Gram o Giemsa (figura 27-3).

También es posible recolectar las escamas en una cinta adhesiva transparente de 4 por 2 cm; ésta se sumerge unos minutos en lactofenol azul de 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, luego se colocan en bálsamo de Canadá en una laminilla y se sellan con un cubreobjetos. Se visualizan mejor con contraste de fase o inmersión (Padhila Gonçalves).

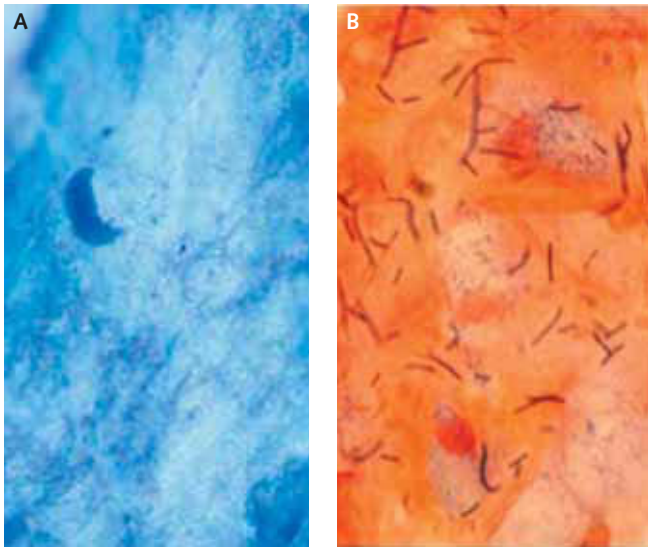


Figura 27-3. *C. minutissimum*, filamentos y elementos cocoides. **A)** Tinción con azul de lactofenol. **B)** Tinción de Gram 100×.

El cultivo es difícil y no se precisa para el diagnóstico; se usan 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 se 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_2. 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 emplea electroforesis para identificar *C. minutissimum*, principalmente en los casos de bacteriemia y cuando está disponible, el análisis de la secuencia de la subunidad 16S del rRNA.

Datos histopatológicos

En general no se obtiene biopsia. Se presenta 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 existe 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

Eccematización, liquenificación y pigmentación verdadera, u otras infecciones bacterianas, por levaduras o por dermatofitos. En pacientes con neoplasias hematológicas y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se han reportado 18 casos en la literatura sobre infecciones diseminadas que incluyeron formación de abscesos, bacteriemias relacionadas a colocación de catéteres, infecciones oftálmicas, endocarditis, peritonitis, granulomas cutáneos, 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 dosis igual y por el mismo tiempo. El tratamiento con los nuevos derivados macrólidos, como claritromicina en dosis única o azitromicina durante tres días, es de igual modo eficaz. Los estudios de sensibilidad antimicrobiana, han mostrado resistencia a la eritromicina, penicilina, ampicilina y azitromicina; y susceptibilidad a amoxicilina/ácido clavulánico, cefaclor y fusidato sódico.

También puede emplearse 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):153-156.

Gerceker B, Turkmen M, Aytimur D. *Research letters: Antibiotic susceptibility to Corynebacterium minutissimum isolated from lesions of Turkish patients with erythrasma.* J Am Acad Dermatol 2011; 65 (6):1230-1231.

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 Graphimedic 2009:96-97.

López A, Víctor O, Arenas R. *Eritrasma. Revisión y actualización.* Med Int Mex 2006; 22:107-112.

Mahajan S, Koranne RV, Sharma SK. *Cutaneous manifestation of diabetes mellitus.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 69(2):105-108; 2003.

Morales-Trujillo ML, Arenas R, Arroyo S. *Eritrasma interdigital: datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos.* Actas dermosifilogr 2008; 99:469-473.

Morales-Trujillo ML, Arenas R. *Eritrasma. Revisión.* Rev Chil Dermatol 2007; 23(2):134-139.

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 keratoliysis.* 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.

Wilson BB, Wagenseller A, Noland MM. *An atypical presentation of erythrasma.* J Am Acad Dermatol 2012; 67(5): e217-e218.

Yasuma A, Ochiai T, Azuma M *et al.* *Exogenous coproporphyrin III production by Corynebacterium aurimucosum and Microbacterium oxydans in erythrasma lesions.* J Med Microbiol 2011; 60(Pt 7):1038-1042.

CAPÍTULO 28

Tricomicosis axilar

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. Es controversial la transmisión de persona a persona. 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 difteroide 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 mucoide 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 autores 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 explicado que los aislados que se obtienen corresponden por identificación bioquímica y biología molecular a *Corynebacterium flavescens*, por lo que debe considerarse con este nombre 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 y es excepcional en piel cabelluda. Se caracteriza por una vaina mucoide 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



Figura 28-1. Tricomicosis genital.

engruesan, pierden su brillo y son más frágiles. La ropa se mancha de los mismos colores que se observan en los manguitos del pelo y casi nunca se observa afección de la piel subyacente.

Puede haber vinculación con otras enfermedades por corinebacterias, como eritrasma y queratólisis punteada (tríada corinebacteriana), puesto que los factores favorecedores son los mismos.

Estudio microbiológico

La lámpara de Wood permite evidenciar las vainas blanco-amarillentas.

En el examen directo con hidróxido de potasio (KOH), azul de lactofenol o yodopovidona (Lugol), se ven elementos cocoides y bacilos difteroides 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 mucoide y mucilaginoso (figura 28-2). Si se tiñen en un frotis se observan filamentos ramificados y elementos difteroides grampositivos y es débilmente ácido-alcohol resistente.

El cultivo es muy difícil; crece en medios enriquecidos a 37 °C. Se prefiere la gelosa sangre de borrego (con o sin Tween 80), agar infusión de cerebro-corazón o agar extracto de levadura. En 24 a 48 horas se obtienen colonias redondas u ovales, blanco-grisáceas y brillantes, de consistencia dura (figura 28-3A).

Al examen microscópico se observan filamentos grampositivos, ramificados en T, V o Y, así como formas bacilares difteroides (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.

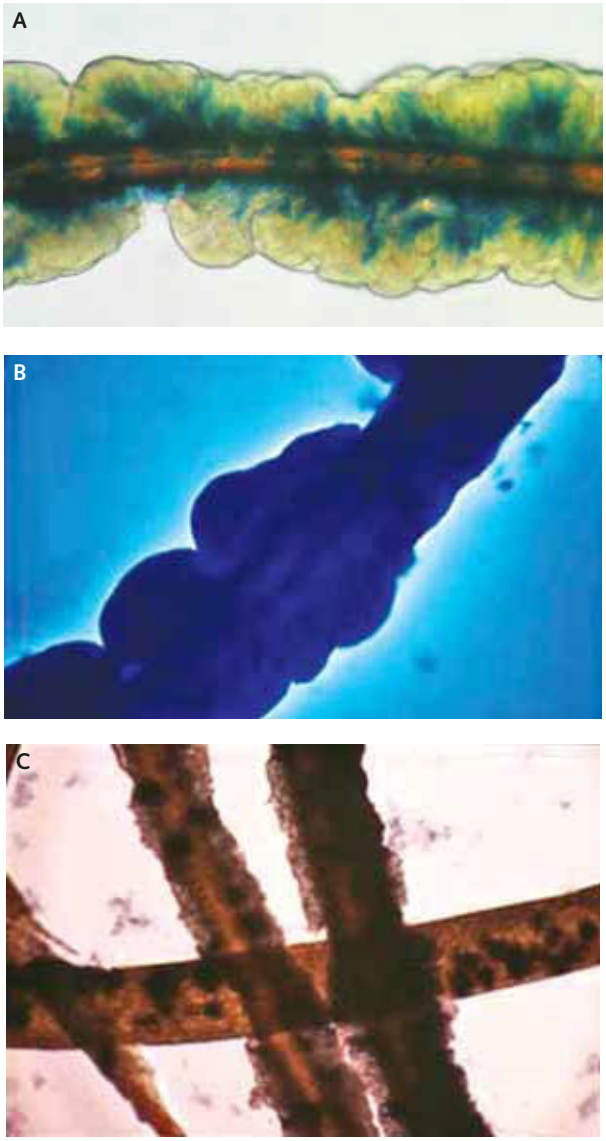


Figura 28-2. Examen directo en tricomicosis axilar. **A)** Con Lugol. **B)** Azul de lactofenol. **C)** Negro de clorazol.

Datos histopatológicos

No se practica biopsia.

Diagnóstico diferencial

Pediculosis del pubis, piedras (figuras 8-3 y 8-4), dermatitis seborreica tubular (moldes de queratina), monilethrix, tricorrexis nudosa y cromhidrosis.

Tratamiento

Es administrado por razones estéticas e higiénicas. Se recomienda higiene adecuada, de preferencia con un jabón antiséptico. Dos veces al día se aplica una solución alcohólica

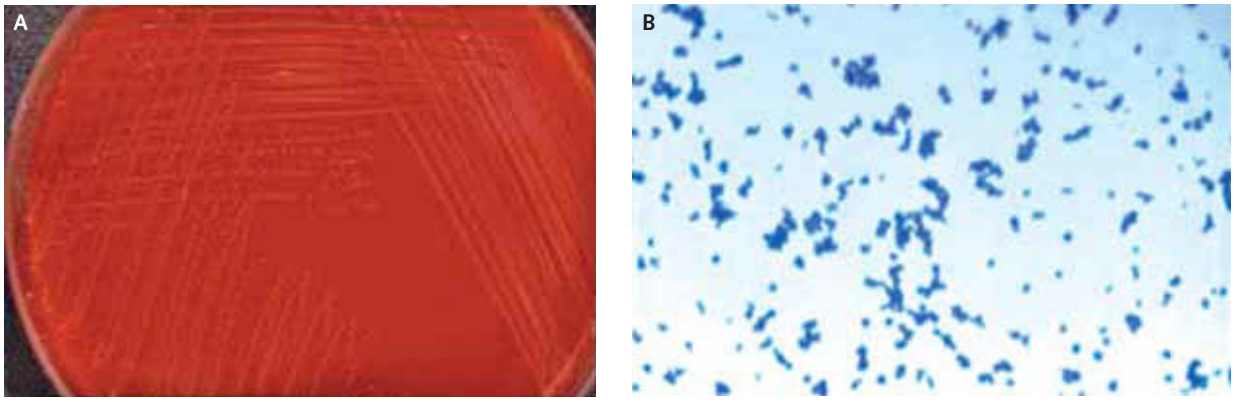


Figura 28-3. *C. tenuis*. **A)** Colonias en gelosa sangre de borrego. **B)** Elementos difteroides al examen microscópico.

de formol al 1 a 2%, tintura de yodo al 1%, bicloruro de mercurio al 1%, clindamicina o eritromicina al 1%, fusidato sódico al 2%, retapamulina o disulfuro de selenio al 2% en champú, hasta la curación. 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.

Luna-Hernández J, Villanueva J, Balcazar LF. *Tricomicosis: Una patología infrecuente de localización inusual.* Dermatol Peru 2012; 22 (1):38-41.

McBride M, Duncan CH, Knox JM. *The effects of selenium tellurium compounds on pigmentation of trichomycosis axillaris.* Int J Derm 1970; 9(3):226-231.

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; 10:1005-1014.

Silva-Lizama E, Logemann H. *Tricomicosis infantil.* Med Cut Iber Lat Am 2008; 36(2):91-93.

Wilson C, Dawber R. *Letter to the Editor.* J Am Acad Dermatol 1989; 21:315-316.

CAPÍTULO 29

Queratólisis punteada

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 redescripción 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 regiones periungueal e interdigital.

En 1940, H. Sutherland-Campbell encontró dos casos en pies secos; describió en el estudio histopatológico un microorganismo que desde el punto de vista morfológico 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. Emmerson y E. Wilson Jones confirmaron 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; más tarde, 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*, *Dermatophilus 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 varones jóvenes y adultos. También se ha descrito en niños de zonas urbanas y rurales. Se creía que era más común en quienes caminan descalzos y tienen los pies expuestos a humedad; pero se ha observado alta incidencia 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 usar 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 incremento de la humedad, maceración, fricción y relativa microaerofilia; estos factores elevan 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. Con el uso de 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. Además se ha hallado 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 dermatofilosis (véase más adelante).

Micrococcus (*Kytococcus*) 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 relacionado 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 guanosina-citosina del DNA bacteriano sustentan que *Corynebacterium* sp. es el principal agente causal.

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 tal vez a un pigmento producido por el microorganismo. El olor desagradable es consecuencia de la producción de tioles, sulfuros y tioésteres.

CUADRO 29-1. Clasificación de la queratólisis plantar.

Queratólisis plantar	Común (punteada)
	Hiperqueratósica (queratoma *plantare sulcatum*)

Clasificación

Véase 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 ubica 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 dedos; casi nunca se ve fuera de las regiones de apoyo; siem-



Figura 29-1. Queratólisis punteada.



Figura 29-2. Queratólisis punteada, aspecto geográfico.

pre 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 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, mismas que 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 existe 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 producen maceración, descamación y onicomicosis.

Estudio microbiológico

Si las lesiones son poco notorias, se tornan más evidentes si se mojan 10 a 15 min. No es recomendable el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) porque el microorganismo se desintegra con mucha facilidad. Deben rasparse las lesiones con una hoja de bisturí y realizar un frotis que se colorea con tinción de Gram, previa fijación con ácido acético. Entonces es posible observar 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 de manera directa; es mejor transportar la muestra en agar soya tripticasa. Se realizan cultivos en medios ricos, como el extracto de levadura, agar chocolate 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_2). También se emplean medios específicos, como gelosa sangre, EMB y pruebas bioquímicas, zimograma y microsistema API-20®.

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. En el examen microscópico se observan elementos bacilares y cocoides, así como paquetes de zoosporas (figura 29-3). Es catalasa-positivo y ureasa-positivo; licua gelatina e hidroliza almidón y caseína, mas no xantina ni tirosina. Produce ácido, pero no gas a partir de glucosa y fructosa. No fermenta sacarosa, lactosa, xilosa, manitol, dulcitol ni sorbitol. Algunas cepas producen hemólisis beta. 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 o café 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 (*Kytococcus*) *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 dispuestos en tétradas 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 o café; 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 lleva a cabo 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 existe 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

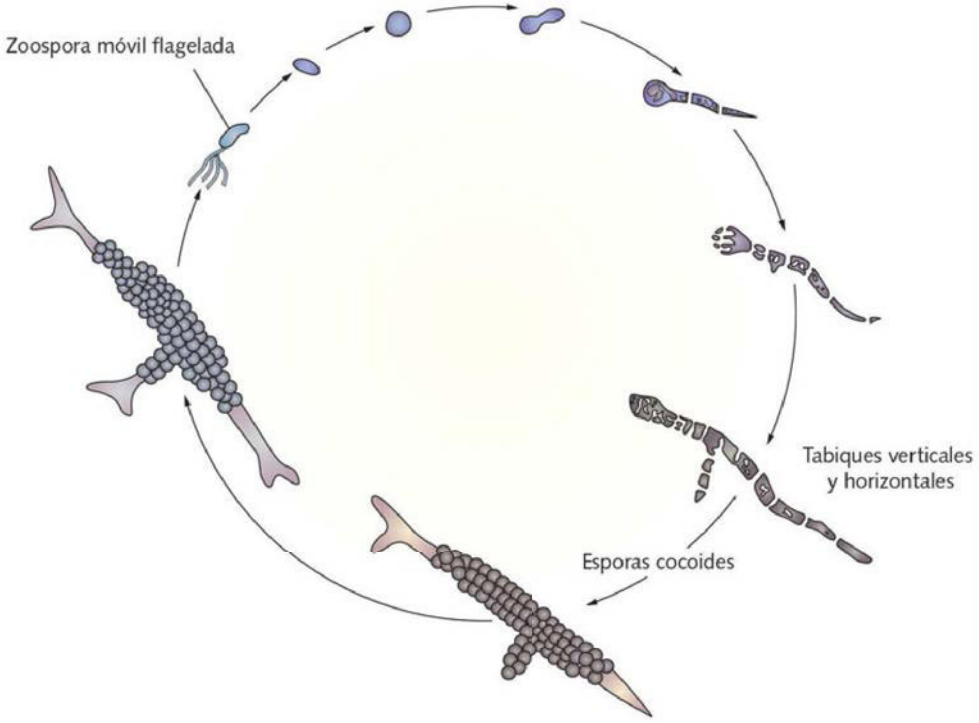


Figura 29-3. Ciclo de *Dermatophilus*. Modificada de Rippon JW. 1988.

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 observado 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; la dermatoscopia puede ser una herramienta de utilidad.

Diagnóstico diferencial

En general, el diagnóstico es clínico; no son indispensables el estudio microbiológico ni la biopsia.

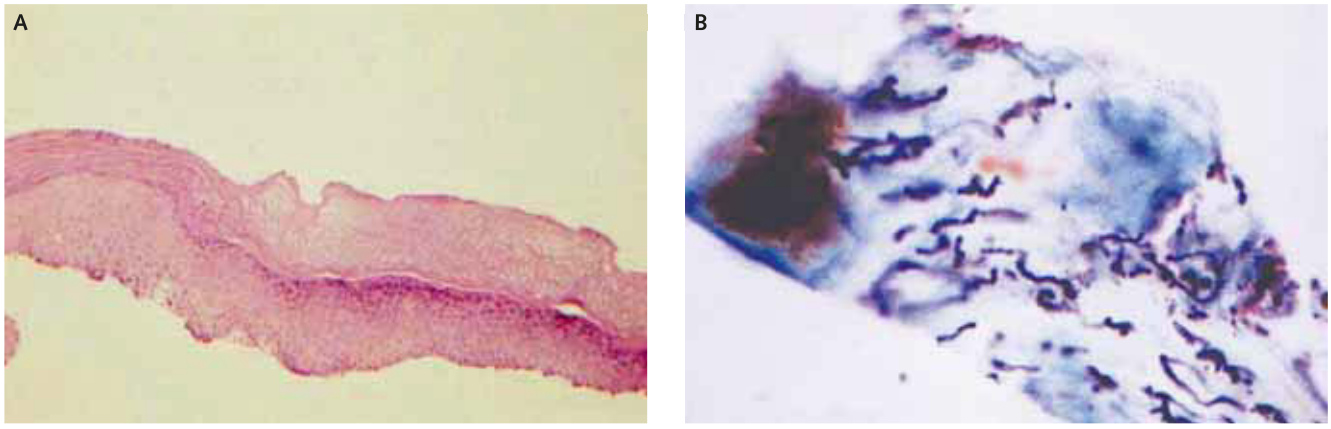


Figura 29-4. Biopsia por rasurado. **A)** Depresión crateriforme menor (HE, 20×). **B)** Elementos cocoides y bacilares (Gomori-Grocott, 100×).

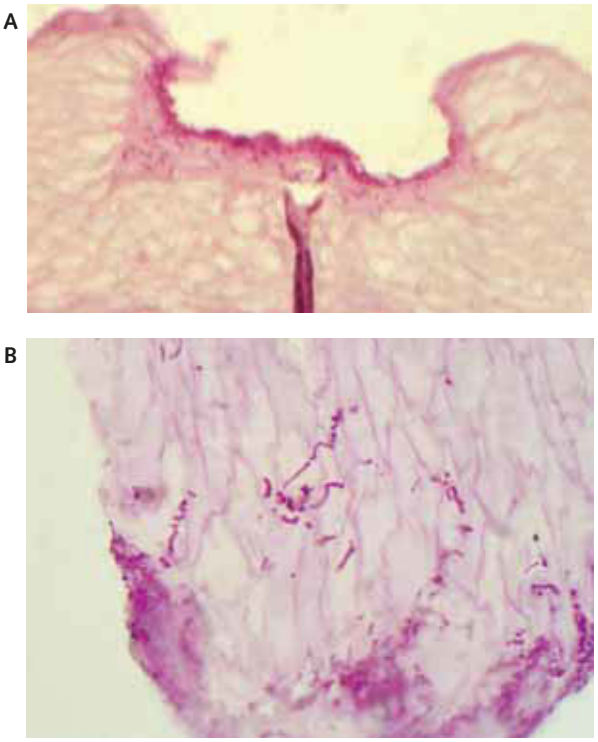


Figura 29-5. Queratólisis punteada. **A)** Depresión tipo mayor. **B)** Elementos parasitarios (PAS, 100×).

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 dermatofilosis (véase más adelante).

Complicaciones

Tiña de los pies.

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% 1 o 2 veces al día, o glutaraldehído amortiguado a la misma concentración; también se pueden usar ungüento de Whitfield (vaselina con ácido benzoico al 6% y ácido salicílico 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 benzoílo al 5% en gel), retapamulina o cualesquiera de los imidazoles tópicos. Los tratamientos duran un mes en promedio.

Para el control posterior convienen la higiene adecuada, los polvos antitranspirantes y la solución de cloruro de aluminio al 25% en solución alcohólica. También se ha propuesto el empleo de toxina botulínica para reducir la hiperhidrosis.

Dermatofilosis, 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 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 humanos, se localiza en las manos y se manifiesta por pústulas que curan solas. Se reproduce experimentalmente en conejos.

Se encuentran 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, cloranfenicol, estreptomicina, 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 *et al.* *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: Bolognia 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 Dermatophilus congolensis infection in a three-year-old pony.* J Vet Diagn Invest 2010; 22(1):141-143.

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):223-228.

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.

Rippon JW. *Medical Micology.* Philadelphia. WB Saunders. 1988.

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 onicomicosis 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):564-566.

Walling HW. *Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection. A case – control study of 387 patients.* J Am Acad Dermatol 2009; 61:242-246.

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

Capítulo 30 Rinosporidiosis

Capítulo 31 Hialohifomicosis y contaminantes de laboratorio

Capítulo 32 Feohifomicosis

Capítulo 33 Prototecosis y neumocistosis

En esta sección se estudian 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 dichas 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); 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 provocan 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 recién incorporados a los hongos, como *Pneumocystis jiroveci*, y algunos que causan enfermedades en los animales como *Phytium insidiosum*.

CAPÍTULO 30 Rinosporidiosis

Es probable que el primer caso haya sido observado en 1892 por Malbrán en Argentina y el segundo en 1897 por Ellet en EUA. En 1900, Guillermo Seeber, condiscípulo de Alejandro Posadas (figura 1-9 y 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 pólipo nasal y consideró al agente causal un protozoario similar al encontrado por Posadas y le llamó *Coccidioides*. De hecho, en 1900 en un Programa de Zoología Médica de la Universidad de Buenos Aires sugirió el nombre de *Coccidium seeberi* y en 1903 en un *Tratado de Parasitología Animal* llamó al organismo *C. seeberia*.

En 1903, O'Kinealy, en India, informó un caso de psorospermosis que observó desde 1894 e introdujo el término *Rhinosporidium*. En 1905, E. A. Minchin y H. B. Fantham 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 1913, E. Zschokke después de estudiar por histología un pólipo nasal de un caballo en Sudáfrica introdujo el término *Rhinosporidium equi*. 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, mientras que en 1969, Jorge Vega Núñez y Abelardo Herrero observaron dos casos familiares; en 1966 y 1969 Gómez-Leal y Sadi De Buen, respectivamente, informaron sobre la localización conjuntival. En 1975, Amado González Mendoza y Benito Austria revisaron la literatura mexicana y añadieron dos nuevos casos (figura 30-1); para 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 el 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 de investigación con una máxima incidencia entre 21 y 30 años de edad, con afección nasal y nasofaríngea en 81%, ocular en 14% y 7 casos generalizados.

En 1999, R.A. Herr y colaboradores introdujeron el término "Mesomycetozoa" para colocar microbios esféricos con endoconidios. A este autor se le ha refutado que las mitocondrias observadas eran de origen humano, aunque Mendoza lo sostiene por sus hallazgos de microscopia electrónica.

V. Thankamani, en 2005, y V. Thankamani y M.S. Lipin-Dev en 2009 introdujeron de nuevo la hipótesis de un hongo como agente causal.

Definición

Es una enfermedad infecciosa de humanos y animales. Se origina por *Rhinosporidium seeberi* y se manifiesta por lesiones mucocutáneas que afectan por lo común 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 protozoario acuático del reino Protista (Mesomycetozoa). El diagnóstico se realiza al observar los esporangios en el examen directo o el estudio histopatológico.

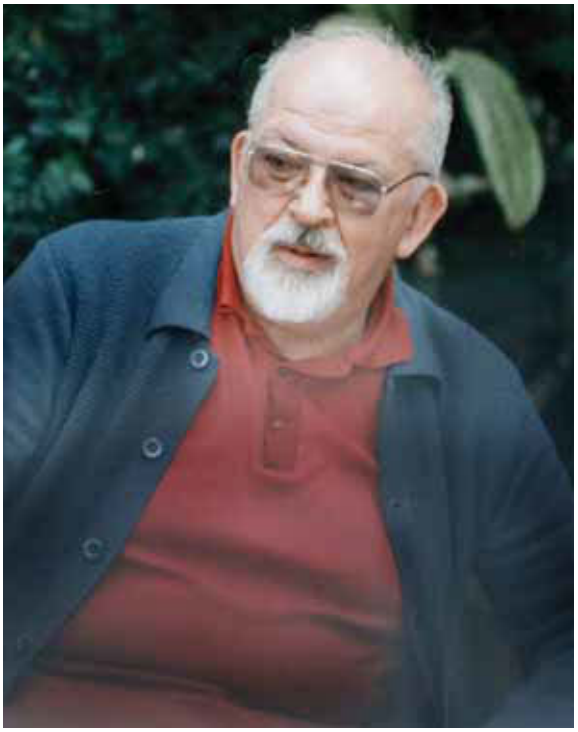


Figura 30-1. Dr. Amado González Mendoza, dermatopatólogo y micólogo mexicano.

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 2 000 casos; 88% proviene de India, Sri Lanka (con 143 casos documentados hasta 2010) y Brasil, donde es endémica (figura 30-2). 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) se informó una epidemia de 21 casos, todos expuestos a la misma fuente de agua estancada. En México se conocen alrededor de 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 inter-

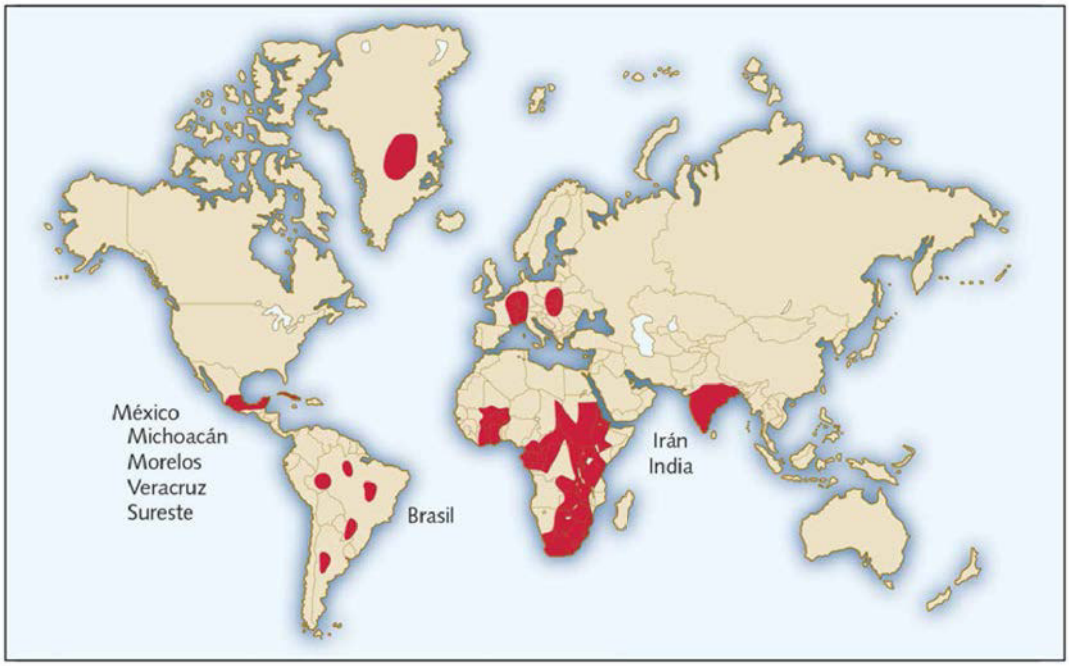


Figura 30-2. Distribución mundial de la rinosporidiosis.

humana; quizá los casos familiares provengan de una fuente común en el agua o suelo. Se observa más a menudo en individuos 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 Zygomicotina, orden Chytridiales, familia Coccidioidaceae y desde el punto de vista cronológico se le ha denominado de las siguientes maneras: *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).

Por 110 años la identidad taxonómica no se ha dilucidado, se proponen tres hipótesis basadas en la histopatología, microscopia electrónica y biología molecular: 1) es un procariote, la cianobacteria *Microcystis* es el agente etiológico, sin embargo, no se cuenta con el rigor científico necesario para validarla; 2) es un patógeno eucariota en los Mesomycetozoa, relacionado con patógenos de peces y un taxón hermano de *Dermocystidium*; 3) por estudios del gen 18S rDNA, algunos han concluido que *R. seeberi* es un hongo dimórfico muy similar a Chytridiales o relacionado con el género *Synchytrium* y *Colletotrichum* (*Glomerella*).

La semejanza morfológica propuesta por algunos autores de que *R. seeberi* es similar a los miembros de los géneros *Microcystis* (bacteria), *Synchytrium* y *Colletotrichum* (hongos) es meramente hipotética y no tiene el rigor científico necesario para validar el sistema propuesto. Un aspecto fundamental en contra de la teoría procariota es la presencia de núcleos descrita por muchos autores y que está en revisión.

Hoy día se apoya la idea de que *R. seeberi* es un patógeno eucariota, que tiene características microscópicas y ultramicroscópicas de Mesomycetozoa (Mendoza, 2002), pero no un hongo, ya que es diferente desde los puntos de vista taxonómico y filogenético. Puede tener plásmidos adquiridos de un ancestro de *Cyanobacterium*, pero no desarrolla células uniflageladas en ninguno de sus estadios. Se considera un protozoario acuático, catalogado en el reino Protista 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, recurrencia y diseminación. Los casos de diseminación cutánea pueden depender de autoinoculación y se sabe que no deja inmunidad y que no existe transmisión interhumana.

Debido a los lugares geográficos donde predomina, se le ha relacionado con ciertas costumbres religiosas, como bañarse en ríos durante algunas festividades o el hábito de limpiarse de forma mecánica 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 (delfines, patos), traumatismo con material contaminado (microtraumatismos por introducción de granos de arena en los ojos y por el frote) (figura 30-3).



Figura 30-3. India, zonas endémicas de rinosporidiosis.

Se considera una infección transepitelial que tal vez penetre por un traumatismo inoculador y pase *in vivo* por un ciclo de desarrollo completo (figura 30-4); este ciclo se ha deducido a partir de su aspecto histopatológico, y comprende aumento de tamaño, maduración y repetición del

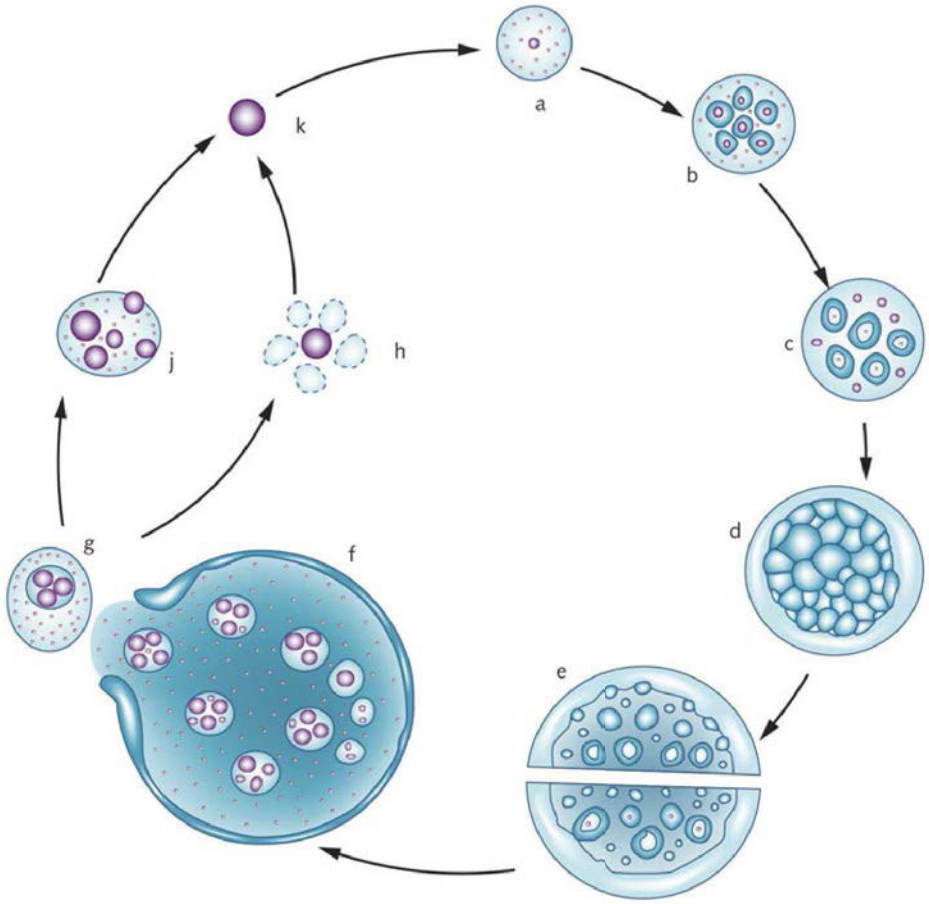


Figura 30-4. Ciclo de desarrollo *in vivo* de *Rhinosporidium seeberi*. Estado trófico: a, b, c, esporangio joven (trofocito). Estado de crecimiento: d, formación de endosporas; e, endosporas inmaduras. Etapa de maduración: f, esporangio maduro; g, endosporas maduras (esporangiosporas); h, j, endosporas liberadas; k, endospora libre.

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 queratina, protoplasma claro y un solo núcleo vesiculoso. La espora crece desde 10 a 12 hasta 50 micrómetros (etapa de crecimiento), no se observa división nuclear, y en el protoplasma aparece un material lipídico granular.

Pasa entonces de 60 a 150 o 350 micrómetros (etapa de maduración), se presenta 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; más tarde 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).

Se ha propuesto que la liberación de endosporas a partir del esporangio maduro ocurre a través del poro, por la producción de enzimas líticas y aumento de la presión osmótica; en la parte opuesta al poro están las endosporas inmaduras que se producen en la llamada zona germinativa. Existe un material mucoide que embebe las endosporas, tal vez 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 nucléolos prominentes y que originan un nuevo ciclo de desarrollo. 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.

Clasificación

Mucocutánea (nasal y conjuntival).
Diseminada.
Otras localizaciones.

Cuadro clínico

El periodo de incubación dura dos semanas, pero varía de 8 días a 35 años. En 70% de los enfermos se observa la forma nasal, se observa 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 pediculadas y conforme se van desarrollando, se cubren de un puntilleo 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 30-5); 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, también se ha observado invasión hacia los conductos parotídeos. La evolución es crónica; se ha informado curación espontánea, así como evolución mortal.

En 15 a 20% se localiza en estructuras oculares (oculomicosis u oculosporidiosis), casi siempre de manera unilateral; 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 furunculoides, 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, que incluye vulva en mujeres y meato uretral en hombres (manifestada como pólipos) y aun huesos. La diseminación se ha explicado por autoinoculación, vía hematógena o inoculación directa.

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



Figura 30-5. Rinosporidiosis, pólipos nasales.

encuentren; también se observan las esporangiosporas de 7 a 9 micrómetros, que muchas veces se encuentran libres en los exudados; a veces, los esporangios se observan a simple vista sobre la superficie de las lesiones; también es posible llevar a cabo frotis y tinción (figura 30-6). Las estructuras parasitarias también se detectan con aspiración con aguja fina, o se puede hacer un citodiagnóstico.

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.

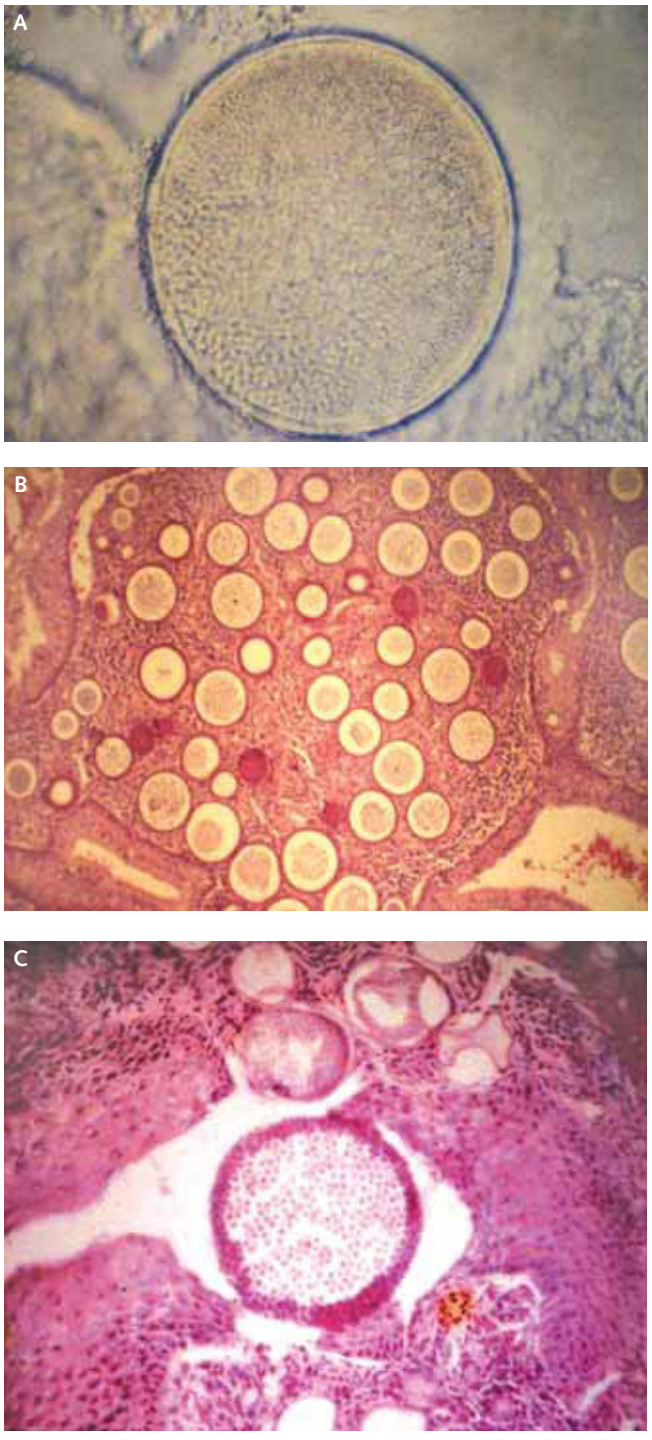


Figura 30-6. *R. seeberi*. **A)** Esporangio, examen directo con Lugol. **B)** Aspecto histopatológico, esporas y esporangios (10×). **C)** Esporangio maduro (HE 40×).

Datos histopatológicos

Hay hiperplasia epitelial; el tejido conjuntivo presenta edema y está vascularizado y fibromatoso, y puede mostrar necrosis; existen 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 30-6).

Los primeros se tiñen con Gridley, PAS y Giemsa; las esporas sólo se colorean con este último; las células del esporangio se tiñen con mucicarmín de Mayer. También se tiñen con PAS, Gomori-Grocott y Verhoeff-Van Gieson.

Es factible practicar estudios citológico y de fluorescencia. En ocasiones sólo se observan restos de material mucoide dibujando la silueta del esporangio, lo cual se conoce como "signo del cometa". La microscopia 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 se presentan pruebas serológicas, inmunitarias ni cultivos. Se precisa estudio otorrinolaringológico, oftalmológico y a veces imagenológico.

El citodiagnóstico en manos expertas es una herramienta útil cuando las lesiones son fácilmente accesibles. Se realiza por medio de aspirado de las lesiones con una aguja calibre 23 y después coloreando la muestra con PAS o May-Grünwald-Giemsa, con lo que se ponen de manifiesto los esporangios.

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. (figuras 16-10 y 16-13), *Cryptococcus* spp. (figura 21-8), *Emmonsia crescens* y adiaspiromicosis (figura 31-3); histoplasmosis (figuras 17-8 y 17-9), paracoccidioidomicosis (figura 18-7) 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.

También se recurre a la intubación con broncoscopio fibróptico guiada por telelaringoscopia como una técnica atraumática y eficaz para el manejo de la vía aérea cuando ésta sufre obstrucción a consecuencia de lesiones laríngeas de gran tamaño.

Tratamiento

El único eficaz es la extirpación quirúrgica con electrofulguración o la criocirugía. 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.

Se han usado sin éxito 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.

Arseculeratne SN, Sumathipala S, Eriyagama NB. *Patterns of rhinosporidiosis in Sri Lanka: comparison with international data*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2010; 41(1): 175-191.

Azad NS, Ahmad Z, Kayani N. *Rhinosporidiosis presenting as an urethral polyp.* J Coll Physicians Surg Pak 2008; 18(5): 314-315.

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):635-636.

Campbell IT, Campbell G, Friedman H, Alvarez R. *La rhinosporidiose au Brésil.* Nouv Dermatol 1990; 9(9):746-748.

Capoor MR, Khanna G, Rajni *et al.* *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):190-192.

Ghorpade A. *Rhinosporidiosis: gigantic cells with engulfed sporangia of Rhinosporidium seeberi in the case of dermosporidiosis*. Int J Dermatol 2008; 47(7):694-695.

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 protoctistan Mesomycetozoa clade.* J Clin Microbiol 1999; 37:2750-2754.

Kumari R, Nath AK, Rajalakshmi R *et al.* *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 l):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.

Mathew JS, Padhy S, Lata S *et al.* *Case report: telelaryngoscopy-guided flexible fiberoptic intubation for laryngeal rhinosporidiosis.* Anesth Analg 2010; 110(4):1066-1068.

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):213-216.

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-e888.

Pfaller MA, 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.

Sinha A, Phukan JP, Brandyopadhyay G, Sengupta S *et al.* *Clinicopathological study of rhinosporidiosis with special reference to cytodiagnosis.* J Cytol 2012; 29 (4):246-249.

Sivapathasundharam B. *Rhinosporidiosis of parotid duct.* Indian J Dent Res 2009; 20(3):388-389.

Sudarshan V, Gahine R, Daharwal A *et al.* *Rhinosporidiosis of the parotid duct presenting as a parotid ductcyst-a report of three cases.* Indian J Med Microbiol 2012; 30(1):108-111.

Sudarshan V, Goel NK, Gahine R, Krishnani C *et al.* *Rhinosporidiosis in Raipur, Chhattisgarh: a report of 462 cases*. Indian J Pathol Microbiol 2007; 50(4):718-721.

Suh LH, Barron J, Dubovy SR *et al.* *Ocular rhinosporidiosis presenting as chronic follicular conjunctivitis in a contact lens wearer.* Arch Ophthalmol 2009; 127(8):1076-1077.

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 Bioscience 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.

Vilela R, Mendoza L. *The taxonomy and phylogenetics of the human and animal pathogen Rhinosporidium seeberi: a critical review.* Rev Iberoam Micol 2012; 29(4): 185-199.

CAPÍTULO 31

Hialohifomicosis y contaminantes de laboratorio

El término "hongos oportunistas" fue creado de forma fundamental por Libero Ajello, Baker, Chester W. Emmons (figura 1-18), 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.

Esas micosis por hongos oportunistas filamentosos o mohos se clasifican 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 estudios histopatológico y micológico. En formas diseminadas y sistémicas la mortalidad es alta.

En 1957, Stefani y Allegra informaron las primeras infecciones fúngicas en 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 las aspergilosis y la zigomicosis (mucoromicosis) 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 existe 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 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 individuos 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 onicomicosis blanca superficial, casi siempre acompañada de paroniquia; puede dañar 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. En 1974 se describió la primera infección diseminada por *Fusarium solani* en un niño con leuemia límfocítica.

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 humano y de animales (cap. 20 y figura 31-1).

A veces coloniza la piel, pulmones, tubo digestivo y vías urinarias, pero también genera infecciones sistémicas, pulmonares, renales y del sistema nervioso central (SNC); se relaciona 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

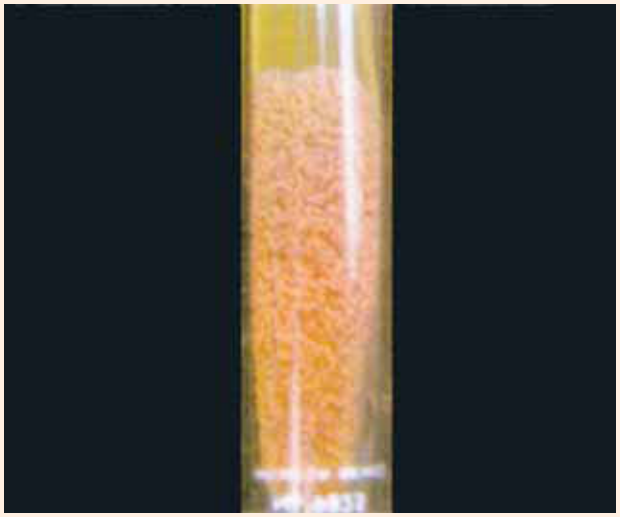


Figura 31-1. *Rhodotorula* sp.

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 vinculado con verdaderas infecciones en humanos. Se ha descrito *Schizophyllum commune* que se 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 *Dipodoascus*. 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. Linossier en 1916 y Martin en 1928 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 sujeto con lesiones diseminadas. En 1967, Obdulia Rodríguez atendió en España a un niño con nódulos faciales, en tanto que 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, en 2010 agregaron 12 casos.

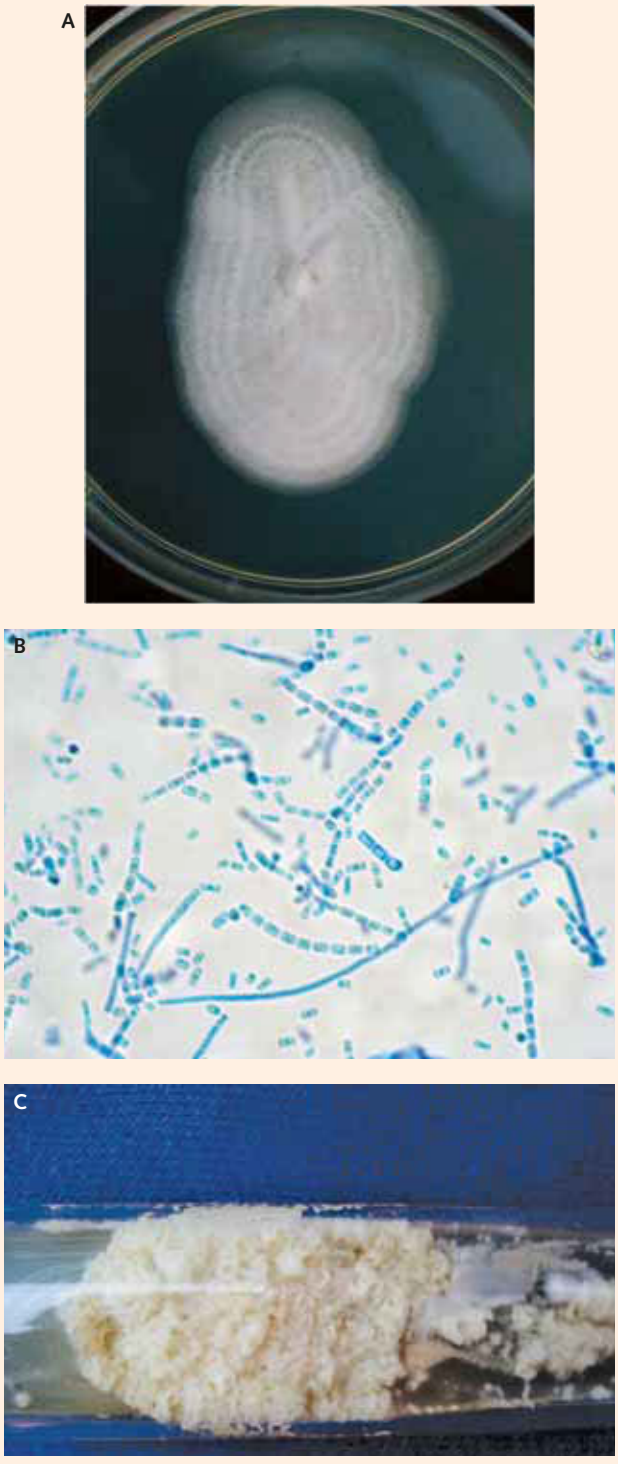


Figura 31-2. *Geotrichum* sp. **A)** Colonia; **B)** artrosporas; **C)** colonia de *Trichosporon* sp.

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 pre-

sentan enzimas como queratinasas, peptidasas y hialuronidasas; tienen capacidad de formar biopelículas, lo que les permite colonizar catéteres y materiales protésicos.

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; se presenta fiebre, taquicardia y tos con abundante expectoración mucoide, 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 lengua, velo del paladar, carrillos y 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 ha sido relacionada con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y semeja enterocolitis, con dolor abdominal y diarrea.

En la piel se han descrito lesiones intertriginosas en axilas, ingles, regiones submamarias 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 pacientes inmunosuprimidos, como aquellos con leucemia, linfoma, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), trasplante de médula ósea y neutropenia por quimioterapia.

En esputo, escamas o exudado se realiza examen directo con hidróxido de potasio, solución salina 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 lleva a cabo 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 2 a 5 días se obtienen colonias de color blanco o beige, 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 (figuras 3-29 y 31-2); 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 desdobla arbutina ni reduce tetrazolio, no fermenta azúcares y es ureasa-negativo. No se realiza inoculación en animales.

En el examen histopatológico se aprecian datos de supuración y necrosis con infiltrados de linfocitos, histiocitos y algunas células gigantes. Se observan filamentos tabicados, con artrosporas. Es posible visualizarlos 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 onicomicosis 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 16-11 y 16-12) y en el estudio microscópico de los cultivos, con *Candida* (figura 20-19) y *Trichosporon* (figura 8-6).

No hay un tratamiento específico; algunas formas respiratorias mejoran con yoduro de potasio, 3 a 6 g/día, por vía oral, o 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 (relacionada 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 "*tricosporia nodosa*", y al agente causal, *T. beigelii*. 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 cuyo uso debe abandonarse. Recientemente *T. cutaneum* y *T. beigelii* 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, interven-

ción quirúrgica cardiaca, 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 pacientes inmunocompetentes se presentan 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 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 lleva a cabo en medio de Sabouraud sin cicloheximida; las colonias se desarrollan en 4 a 6 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 mayor parte 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 sobre todo a roedores, pequeños mamíferos y casi nunca a humanos; cuando incide sobre las personas 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 al 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 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 colaboradores 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 humanos: Argentina, Brasil, Venezuela, Guatemala, Honduras, Alemania, España, República Checa, 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 han ocurrido brotes epidémicos de neumonías mortales.

En humanos los factores predisponentes son: neumopatía 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 provocado 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. ciferna*, 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* (figura 31-3). 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, 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. También ahora se realiza identificación molecular.

En el estudio histopatológico se observa reacción celular mínima o un verdadero granuloma tuberculoide. Los

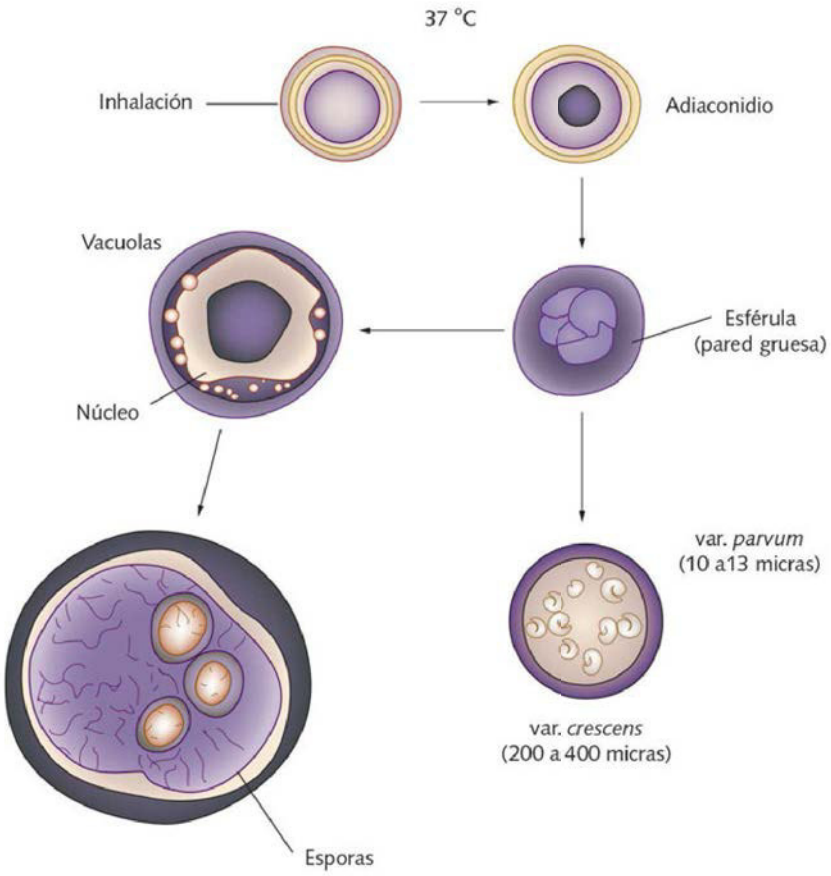


Figura 31-3. Ciclo *in vivo* de *Chrysosporium parvum* variedad *crescens*.

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 empleado anfotericina B, antituberculosos y triazoles, relacionados con corticosteroides.

Pseudallescheriasis (allescheriosis, allescheriasis, monosporiosis, petriellidosis, seudoallescheriasis)

En 1889, Carl Harz y Bezold aislaron en un individuo con otitis crónica un hongo que llamaron *Verticillium graphii* que a la luz de los conocimientos actuales parece corresponder a *P. boydii*.

En 1911, P. A. Saccardo y G. Redaeli mencionaron en diferentes publicaciones a un paciente de G. Tarozzi (1909) con una micosis de un pie ocasionada por *Monosporium apiospermum*, hifomiceto asexuado. En 1919, Aldo Castellani denominó a esta fase imperfecta *Scedosporium apiospermum*. En 1922, Shear describió como agente de micetoma un ascomiceto homotálico: *Allescheria boydii*. En 1943, Pablo Negroni, H. Herrmann e I. Fisher llamaron a esta fase sexuada *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 colaboradores lo colocaron otra vez en *Pseudallescheria* (cap. 4).

Es una micosis causada por *Petriellidium* (*Pseudallescheria*) *boydii*, con un estado anamorfo, *Sedosporium* (*Monosporium*) *apiospermun* y es sinanamorfo *Graphium eumorphoum*. Tales 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 antimicóticos, 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 frecuente 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^3) y no se observa en zonas áridas.

Entre los órganos y sistemas que pueden quedar afectados están piel, pulmones, meninges, encéfalo, sistema musculoesquelético, endocardio y ojos; en forma parasitaria el agente causal no forma granos y sólo se encuentra en forma de filamentos (figura 31-4C).

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 tuberculosas, o como una forma invasiva neumónica. Es posible que se presente sinusitis y (por diseminación hematógena) 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); endoftalmitis, y otomicosis. En formas diseminadas la mortalidad es de 70%.

En el examen directo se observan filamentos hialinos o granos (figura 12-24). 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 5 a 7 días, y muestra abundante micelio aéreo y aspecto velloso; en ocasiones es radiada y muestra formación de coremios; al principio es de color blanquecino, y luego ligeramente café; 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 (figura 31-4C). 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 12-33). El hongo asimila glucosa, urea, nitrato de potasio y amonio, no así lactosa ni maltosa. Si se inocula en ratones produce tortícolis.

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 en los tejidos (esporulación adventicia). Si está disponible, es conveniente la hibridación *in situ*.

El diagnóstico diferencial comprende micetomas actinomicéticos (figuras 12-3 a 12-19), aspergilosis (figura 23-1) y zigomicosis rinocerebral (figura 22-2).

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 marneffei* (Link, Gray, 1821) (peniciliosis)

Existen alrededor de 200 especies de este género; la única patógena *es Penicillium marneffei*, varias especies son contaminantes de alimentos, con producción de micotoxinas, como ocratoxina y citrinina.

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 del bambú (*Rhizomnis sinensis*) en cautiverio en el Instituto Pasteur de Indonesia en Dalat (Vietnam), y en 1959, Gabriel Segretain identificó el hongo (se le dio el nombre de la especie en honor a Hubert Marneffe, director del Instituto Pasteur de Vietnam [Indochina], de donde provenía la muestra). En 1973, A. F. Di Salvo, reportó la primera infección en un misionero en Vietnam. En 1988 se comunicó el primer caso en un paciente con SIDA. En 2011 Santiso, Chediak, Maiolo y colaboradores describieron en Argentina el primer caso en América en un paciente proveniente del sur de China.

Hasta 1995, se conocían 194 casos en sujetos sin alteraciones inmunitarias y 148 en enfermos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). 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 HIV que adquirió la enfermedad durante un curso de entrenamiento en el Instituto Pasteur; como no trabajó de manera directa con el hongo, se presume por esto la alta contagiosidad del mismo.

Sólo *P. marneffei* 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, Manipur, India, sureste de China, Hong Kong, Vietnam, Taiwán e Indonesia y es esporádica en Japón; en áreas no endémicas se ha informado en Holanda, Australia, Francia, Italia y Argentina.

La micosis es ocasionada por *Penicillium marneffei* (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 en el sudeste asiático, otras especies que pueden verse afectadas son: *R. pruinosus*, *R. sumatrensis* y *Cannomys badius*, después en inmunocompetentes, pero no existe evidencia de que se transmita de animales a humanos, tampoco de que sea reservorio o que sólo sea un animal susceptible al hongo del ambiente.



Figura 31-4. *Penicillium* sp. **A)** Cultivo; **B)** aspecto microscópico, fiálides ramificadas con aspecto de "brocha" o "pincel", **C)** *Petriellidium boydii* (microscopía de cultivo).

Es más frecuente en inmunodeficientes en tratamiento con corticosteroides, con linfoma, con tuberculosis, cáncer pulmonar, fibrosis quística, infecciones previas por *Histoplasma* y se ha observado en la modalidad epidémica en sujetos con SIDA. La principal época de riesgo la constituye la temporada de monzones. Se adquiere por implantación traumática, inhalación o diseminación entérica después de comer ratas de bambú. Por lo general se presenta en pacientes con cuentas de CD4 menores a 100 células por mm^3.

La patogenia se relaciona con falla en la opsonización de los conidios inhalados por parte de los macrófagos alveolares y la subsecuente germinación de hifas a partir de las esporas.

El cuadro clínico en áreas endémicas puede ser primario o reactivación de una enfermedad latente.

Causa lesiones granulomatosas pulmonares (71 a 86%) únicas o miliares, así como infecciones diseminadas casi siempre fatales que se acompañan de fi ebre, fatiga, anorexia, tos persistente, anemia, reducción de peso, linfadenopatía (46 a 56%), hepatoesplenomegalia (43 a 50%), afección de médula ósea. En 50% se presenta afección cutánea con pápulas con necrosis central, nódulos, gomas, lesiones moluscoides acompañadas de linfadenopatía o abscesos fríos; localizados en cara, cuello y tronco. Causa edema y artritis, principalmente de la articulación de cadera y temporomandibular, en huesos largos, cráneo, vértebras y escápulas.

En la mayor parte de casos existe afección del sistema reticuloendotelial y llega a confundirse con histoplasmosis.

Penicillium marneffei 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 31-4A y B y 31-5), en ocasiones azulado con bordes blanquecinos; el reverso es de color café 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.

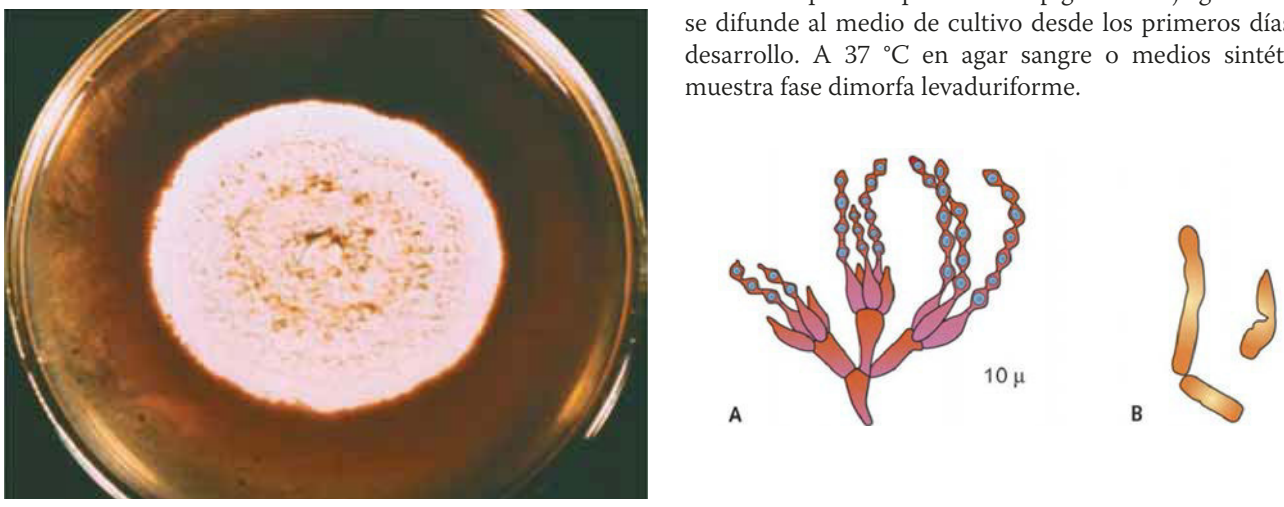


Figura 31-5. Colonia de *P. marneffei* en medio de Sabouraud. En esquema: **A)** estructura microscópica del cultivo; **B)** formas parasitarias.

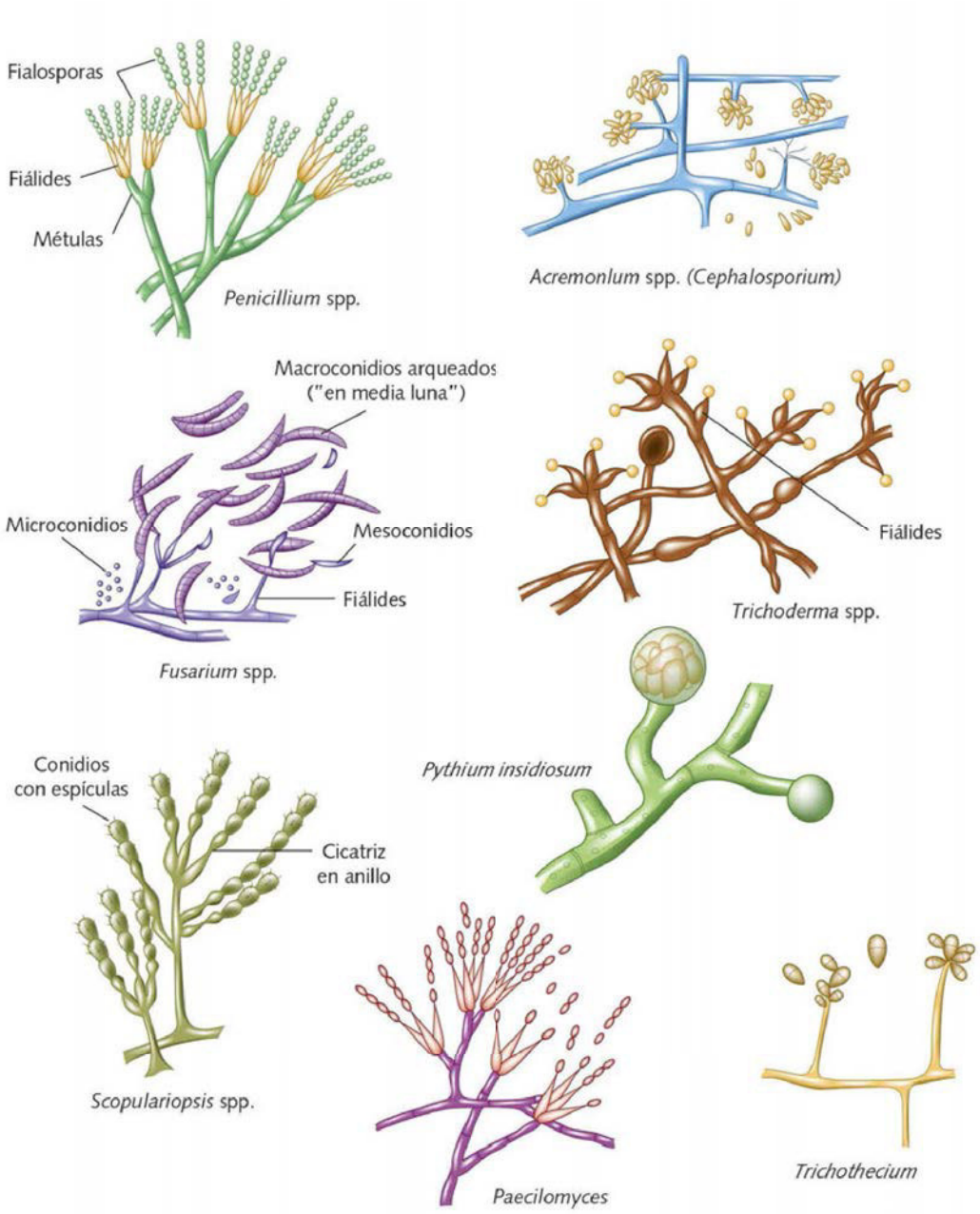


Figura 31-6. Modos de reproducción de algunos hongos hialinos oportunistas.

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 4 a 5 fiálides en verticilo en forma de botella (que dan aspecto de "mano de esqueleto"), con conidios elipsoidales o globosos en cadenas (figuras 31-4 y 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 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-Al; por inmunoelectrotransferencia (*immunoblot*), se ha sugerido el potencial de aplicación de dos proteínas (54 y 40 kDa) inmunorreactivas y relativamente específicas para la infec-

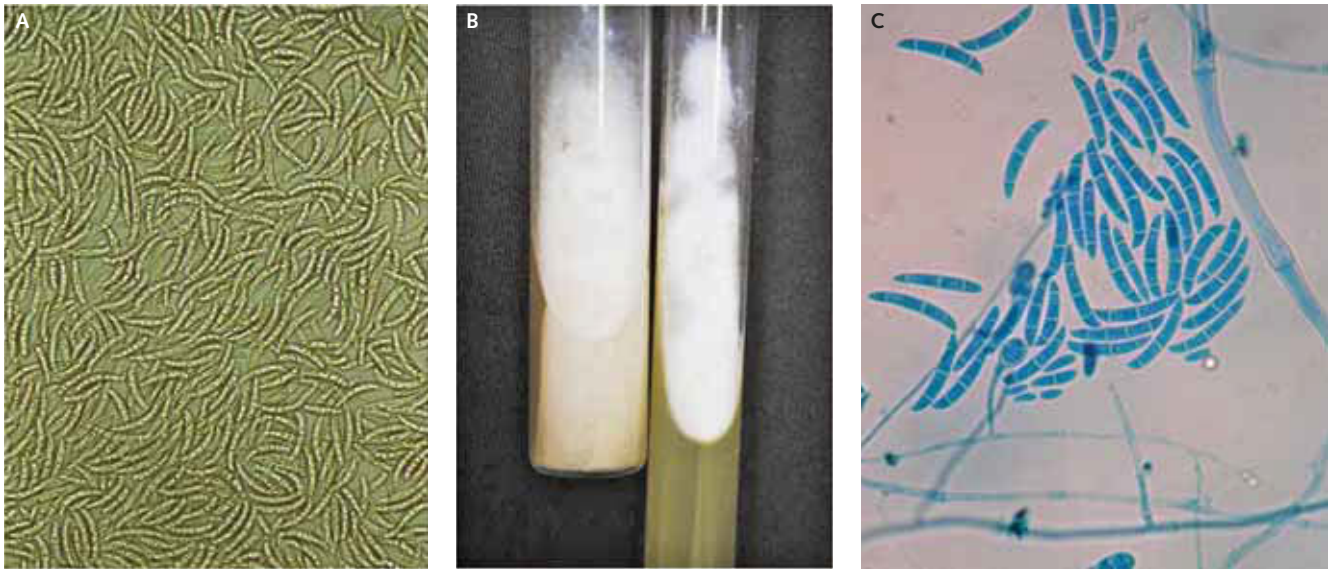


Figura 31-7. **A)** Examen directo de córnea con presencia de conidios; **B)** cultivo de *Fusarium*; **C)** estudio microscópico.

ción. Para su identificación se desarrollan técnicas de aglutinación de látex, enzimoinmunoanálisis 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, 0.6 mg/kg/ día durante dos semanas por vía intravenosa, seguida por itraconazol, 400 mg por vía oral durante 10 semanas; este último medicamento se ha empleado también en la profilaxis secundaria en dosis de 200 mg/día, o cuando las infecciones no son tan graves. Se ha observado *in vitro* que la micafungina es sinergista con itraconazol y anfotericina B, además de que existe buena sensibilidad a miconazol y voriconazol.

Infecciones por *Fusarium* (fusariosis)

Las micosis ocasionadas por el género *Fusarium*, que antes se llamaban impropiamente fusariosis o fusariomicosis, tienen una distribución cosmopolita (figuras 31-6 a 31-8). Este género se ha aislado con frecuencia en regiones templadas y en muestras de granos almacenados, también se ha encontrado en climas desérticos e incluso alpinos. Algunas especies son capaces de producir micotoxicosis, mediante fusariotoxinas y metabolitos secundarios en forma natural; en estudios experimentales es capaz de elevar 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 para limpiarlos (ReNu, Baush & Lomb) que fue retirada de manera temporal del mercado estadounidense de forma voluntaria 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.

Las infecciones se observan sobre todo en época de lluvias. Estos hongos poseen una gran capacidad para adherirse a materiales plásticos y las principales vías de entrada son por inhalación, ingestión, traumatismo o quizá tras la colocación de catéteres. Puede originar infecciones localizadas o sistémicas, como onicomicosis (blanca superficial), perionixis, queratitis (cap. 10), lesión cutánea localizada, endoftalmitis, otitis, sinusitis, pansinusitis necrosante, artritis, osteomielitis, colonización de quemaduras, eumicetoma, 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



Figura 31-8. Fusariosis diseminada con lesiones cutáneas.

con enfermedades hematológicas, como leucemia mieloide (70-80% de los pacientes infectados) en tratamiento con quimioterapéuticos, trasplante de médula y, en menor medida, de órganos sólidos; especialmente en sujetos con neutropenia menor a 100 células/mm^3, así como en pacientes sometidos a diálisis peritoneal, enfermedad de injerto contra huésped y con quemaduras extensas. Estos casos se deben a *F. solani, F. oxysporum* y *F. verticilloides* (*F. moniliforme*).

La inmunidad celular tiene una función crucial en la respuesta del hospedero, siendo los neutrófilos la primera y más importante línea de defensa contra estos microorganismos, ya que destruyen a las células fúngicas mediante mecanismos oxidativos.

Una vez que el microorganismo evade la respuesta inmune produce hifas que, al igual que en el caso de mucorales, causan trombosis y oclusión vascular.

Se ha descito como micosis en brecha (micosis que aparecen durante el tratamiento de otra) en individuos bajo tratamiento con voriconazol.

Cuadro clínico

Las afecciones ungueales se presentan en ancianos de ambos sexos, sobre todo en aquellos con alteraciones de la circulación o con problemas ortopédicos. Se observa leuconiquia o puede simular una onicomicosis dermatofítica, y si el paciente se encuentra inmunodeprimido, puede agregarse celulitis periungueal.

La infección diseminada se caracteriza por fiebre, mialgias, tos, dolor torácico, disnea y en la piel, pápulas, nódulos y placas eritematovioláceas, que tienden a la ulceración y necrosis. Predominan en la cara, brazos y piernas; dichas lesiones pueden preceder a la afección sistémica. La afección a órganos internos puede involucrar corazón, riñón, hígado y bazo.

En pacientes sometidos a diálisis peritoneal, la infección se manifiesta por fiebre, dolor abdominal y disminución del flujo de salida a través del catéter por efecto obstructivo.

Se ha reportado sinusitis alérgica, obstrucción y secreción nasal, abscesos cerebrales, neumonía, tromboflebitis y endoftalmitis.

Estudio micológico

Ante manifestaciones cutáneas, un fragmento de piel constituye un espécimen adecuado para llevar a cabo el diagnóstico.

Fusarium es un hifomiceto clasificado en los ascomicetos, pero la identificación es difícil y se basa en la reproducción anamorfa; se usa medio de Sabouraud, agar-papa (patata) con dextrosa o sacarosa, agar de avena y agar jugo de tomate con verduras. No debe utilizarse cicloheximida. Existen 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 algodonosas; emite pigmento de color lila, rosado o rojizo, naranja o beige, que puede variar de una especie a otra o con las resiembras. La temperatura idónea para el cultivo oscila entre los 25 y 28 °C y puede estimularse la esporulación si se incuba con luz negra (UV de 300-400 nm).

Las hifas tienen un grosor de 3 a 8 µm y algunas ramificaciones presentan ángulos de 45°, con una constricción en el punto donde emergen los conidios; 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 fiálides sin collarete que pueden tener un poro o más (monofiálides y polifiálides) y se clasifican en: microconidios, mesoconidios y macroconidios (figuras 3-22 y 31-6).

Los microconidios son elipsoidales, ovoides o globosos, son unicelulares o tienen un tabique, pueden estar aislados o en grupos pequeños, los mesoconidios y, sobre todo, los macroconidios tienen forma de media luna con algunos tabiques transversales; algunas veces, forman grupos que recuerdan a racimos de plátanos (bananas) (cap. 10) (figuras 3-22, 3-26, 10-3, 10-4 y 31-7); la parte distal es más o menos redondeada y la proximal tiene una cicatriz plana (célula pie).

Fusarium solani es el responsable de 50% de las infecciones debidas a este género. Presenta crecimiento regular, hasta de 3 cm en una semana con colonias algodonosas de color grisáceo; produce un pigmento azulado o azul-verdoso, con microconidios abundantes cilíndricos u ovales que emergen de fiálides ubicadas a los lados de las hifas, y macroconidios escasos con 2 a 3 tabiques que provienen de conidióforos ramificados que se agrupan en esporodoquios, en donde se produce el pigmento. Los clamidoconidios son abundantes, solitarios o en pares y pueden presentar paredes lisas o rugosas.

Fusarium oxysporum causa el 20% del total de las infecciones. Presenta muchas variaciones morfológicas, pero por lo regular genera colonias de aspecto velloso o algodonoso de crecimiento rápido de 5 cm de diámetro en una semana, de color rosado o asalmonado con matices púrpuras y que al reverso difunde un pigmento, tiene microconidios reniformes abundantes, macroconidios con 3 a 5 tabiques en conidióforos más o menos ramificados, y clamidoconidios globosos abundantes, aislados o en cadena.

Fusarium moniliforme causa el 20% del total de infecciones. Es de crecimiento rápido y da lugar a una colonia afelpada rápidamente pulverulenta, con reverso de color violeta o beige; las monofiálides dan lugar a conidios en cadena que se disocian con facilidad; hay macroconidios delgados, y ausencia de clamidoconidios. *Fusarium proliferatum* da colonias algodonosas, blanquecinas, de crecimiento rápido, a veces con tinte púrpura, se observan esporodoquios y esclerotes, y existen microconidios ovales 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 pentacloronitrobenceno y agar verde de malaquita favorecen el

desarrollo selectivo de *Fusarium*, en especial a partir de alimentos infectados.

Datos histopatológicos

Se observan hifas septadas de 3-8 µm de grosor, con ramificaciones y algunas constricciones. Hay invasión vascular con trombosis.

Estudios de imagen

La afección pulmonar revela áreas de consolidación, infiltrados intersticiales, nódulos o incluso cavitaciones.

Estudios de laboratorio

La hibridación *in situ*, cuando está disponible, ayuda a identificar estos hongos, con un valor positivo predictivo de 100%.

El pronóstico se relaciona fundamentalmente con la recuperación de neutrófilos; se emplea anfotericina B a dosis de 0.3-0.7 mg/día (en particular la presentación liposomal, de la cual se pueden administrar dosis de 5-10 mg/kg/día), hasta que la cuenta de neutrófilos del paciente rebase las 500 cél/mm^3; itraconazol 10 mg/kg/día, voriconazol, con una dosis de carga de 6 mg/kg/día y después, dosis de mantenimiento de 4 mg/kg/día y posaconazol; también se recomiendan el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) como tratamiento adjunto, la dosis recomendada es de 0.5 MUI (5 µg/kg/día), iniciando a las 24 horas de la primera dosis de quimioterapia, y deberá continuarse hasta por dos semanas más tarde de que la cuenta de neutrófilos rebase las 500 cél/mm^3; tal vez la mejor opción es combinar anfotericina B con un triazol (voriconazol o posaconazol). Ha mostrado poca sensibilidad a 5FU, fluconazol y caspofungina y ninguna el isavuconazol, ravuconazol y albaconazol.

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 son de color blanco-grisáceo a rosado o café, 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" (figura 31-9).

Puede causar micetoma (cap. 12), onicomicosis, queratitis (cap. 10), piedras, meningitis, artritis, endocarditis y osteomielitis.

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 humanos, se ha aislado en linfadenitis, enfermedad broncopulmonar y queratitis.

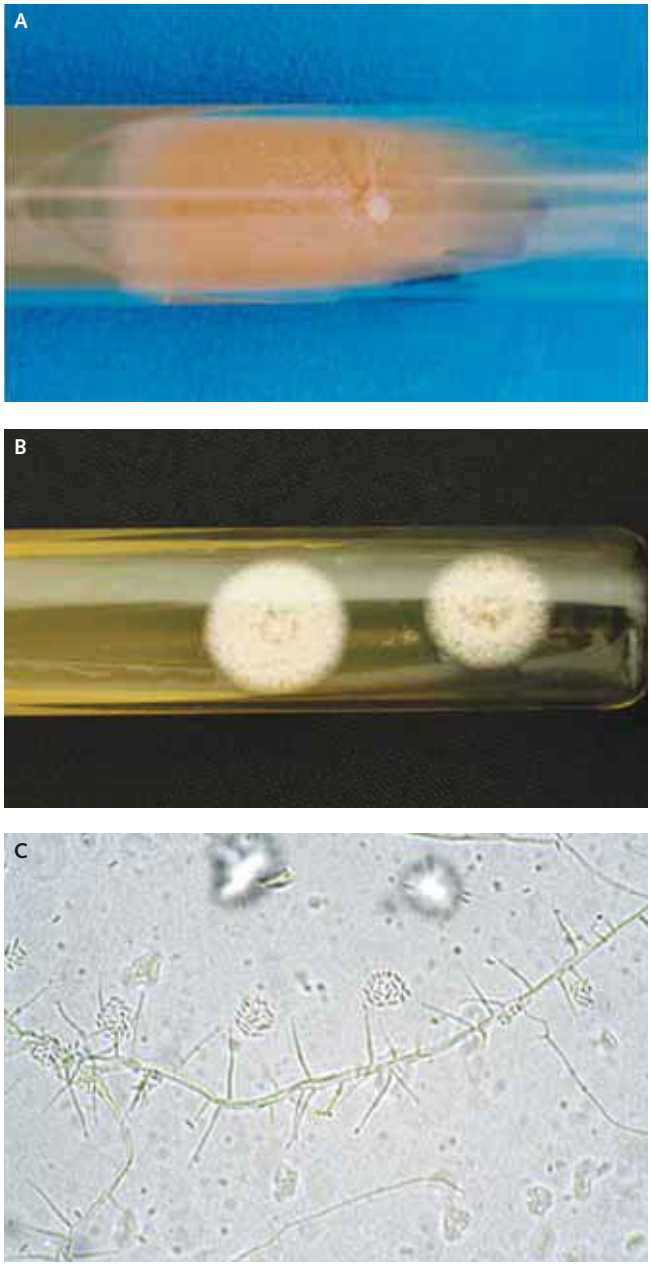


Figura 31-9. *Acremonium* (*Cephalosporium*) sp. **A)** Colonias color salmón; **B)** color blanco; **C)** conidióforos en forma de "cabeza".

Paecilomyces (Bainer)

Las especies conocidas son *P. variotii*, *P. lilacinus*, *P. marquandii*, *P. viridis* y *P. javanicus*. El hongo es muy similar a

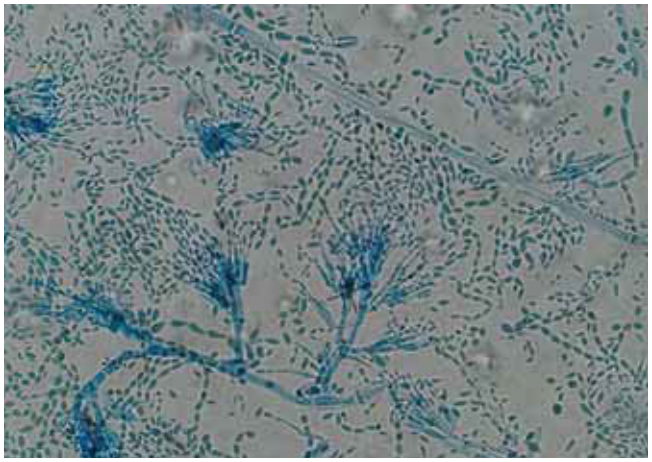


Figura 31-10. *Paecilomyces*, fiálides alargadas en verticilio.

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; a veces es posible observar clamidosporas (figuras 31-6 y 31-10).

Puede originar queratitis, granuloma periorbitario, endocarditis, endoftalmitis, enfermedad broncopulmonar, nefritis, peritonitis, sinusitis, infección del SNC, osteomielitis y celulitis e incluso onicomicosis con onicólisis y melanoniquia.

Scopulariopsis (Bainer)

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 de los primeros dedos en ancianos, pero se ha encontrado en personas más jóvenes. Las uñas se desmoronan y son de color café amarillento, semejante a onicomicosis por dermatofitos (figura 31-11). 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 relacionada



Figura 31-11. **A)** Onicomicosis por *Scopulariopsis brevicaulis*; **B)** grandes esporas al examen directo; **C)** onicomicosis por *A. niger*; **D)** examen directo con cabezas aspergilares.

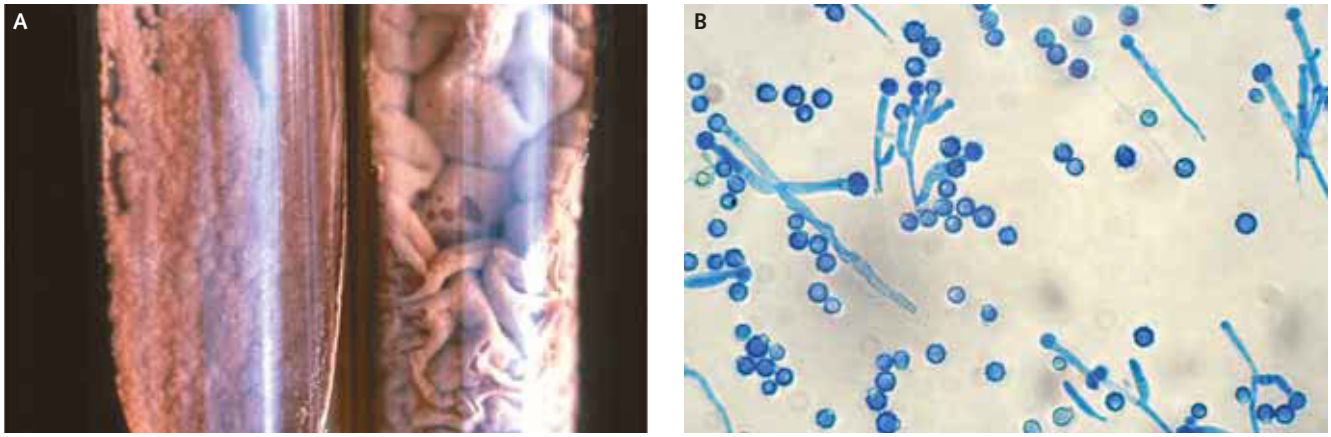


Figura 31-12. *Scopulariopsis brevicaulis*. **A)** Colonias; **B)** anelosporas.

a valvuloplastia, bola fúngica pulmonar, endoftalmitis 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 obtienen en medios sin cicloheximida (Actidione), son de crecimiento rápido, vellosas o pulverulentas, de inicio blanquecinas y luego grisáceas o color marfil, y más tarde de color café o canela (figuras 31-11 a 31-13). En el estudio microscópico se observan anelosporas de paredes gruesas, rugosas, con aspecto de ruedas dentadas (figuras 3-35, 3-36 y 31-6), 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 31-11) 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 canadiensis (Sigler, Congley)

O. canadiensis 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). Observado en Canadá, Reino Unido, Francia, EUA, Australia, Nueva Zelanda, España y Nigeria. Predomina en ancianos.

En el examen directo se ven hifas tabicadas hialinas, ramificadas, de diferente espesor; en casos crónicos se presentan hifas de pared gruesa y ligeramente pigmentadas. Es un hifomiceto de crecimiento lento con escasa esporulación y que da artroconidios; se puede confundir con *T. rubrum* sin esporulación (figura 31-14).

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 (Pernosporomycetes), orden Phytiales y fami-



Figura 31-13. *Scopulariopsis brevicaulis*, aspecto de la colonia.



Figura 31-14. Cultivo de *O. canadiensis*.

lia 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 humanos; se conoce como pitiosis *insidiosi* 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 después invade vasos y tejidos.

En 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 relacionado con frecuencia 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 fatales (mortalidad de 41%). En ocasiones existe pleuropericarditis y neumonía.

Crece con rapidez 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 31-15). Se visualizan mejor en las paredes arteriales usando tinciones de PAS y Giemsa.

Hay pruebas de inmunoelectrotransferencia (*immunoblot*) para su identificación (40 a 35 kDa), y de inmunodifusión 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 empleado vacunas para pitiosis equina.

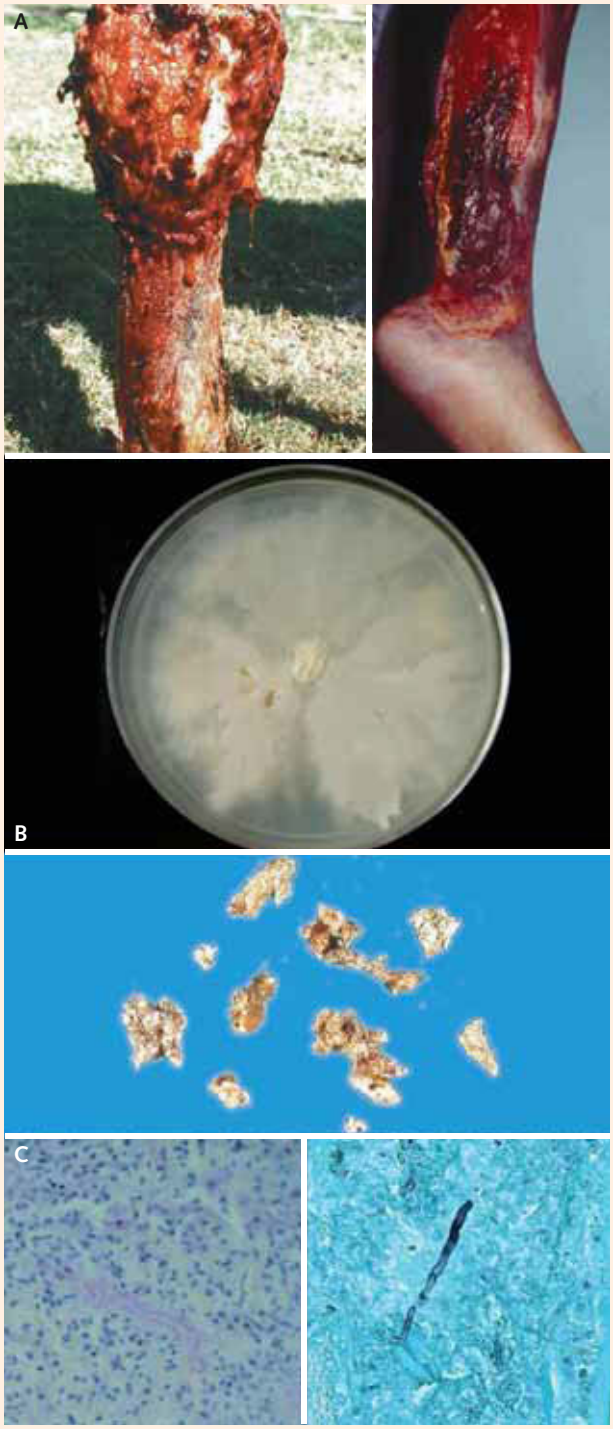


Figura 31-15. **A)** Pitiosis equina y humana, **B)** cultivo y clavas de espundia (masas de necrosis y filamentos), **C)** biopsia (PAS y Gomori Grocott).

Algunos hongos contaminantes en el laboratorio

Los hongos contaminantes constituyen un grupo de hongos saprofitos de la Naturaleza, que pueden encontrarse en tierra, agua o 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 de inicio de color blanco-grisáceo y después negro; está cubierto de filamentos con aspecto de tirabuzón y de cerdas de forma y tamaño diferentes. Se caracteriza por la presencia de un peritecio con ostíolo y ascosporas oscuras en forma de limón (figuras 31-16 y 31-17).

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 31-18).

Sepedonium

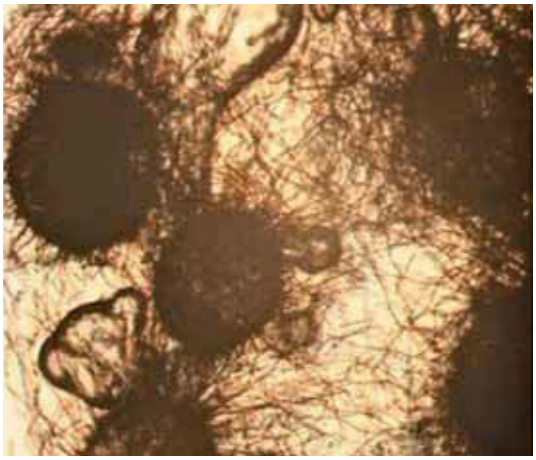
Hongo que produce colonias vellosas de color blanco o amarillento; produce hifas ramificadas, células conidiógenas que semejan ramas de las hifas vegetativas, macroconidios de doble pared equinulados muy parecidos a *Histoplasma* y microconidios ovoides (figura 31-18). Para diferenciarlo de este último se debe incubar a 37 °C para obtener su fase levaduriforme.

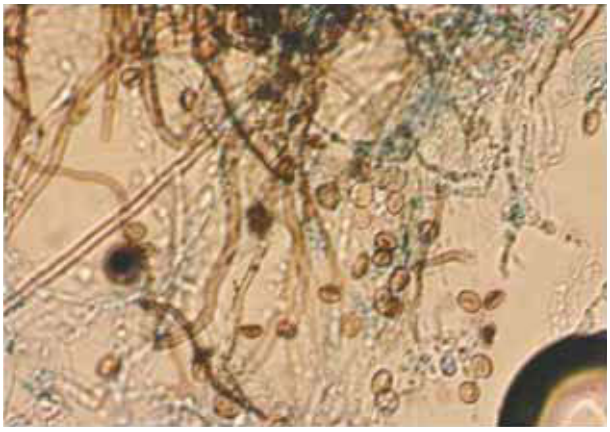
Chrysosporium

Es un hongo que produce colonias de crecimiento moderadamente rápido; son de color blanco, canela o beige y de aspecto granuloso, muy parecidas a las de *T. mentagrophytes*; produce microconidios hialinos en una célula conidiógena especializada que 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 esporodoquios constituidos por conidióforos cortos de color café y conidios oscuros multitabicados en sentido longitudinal y transversal (figuras 31-17 y 31-19).





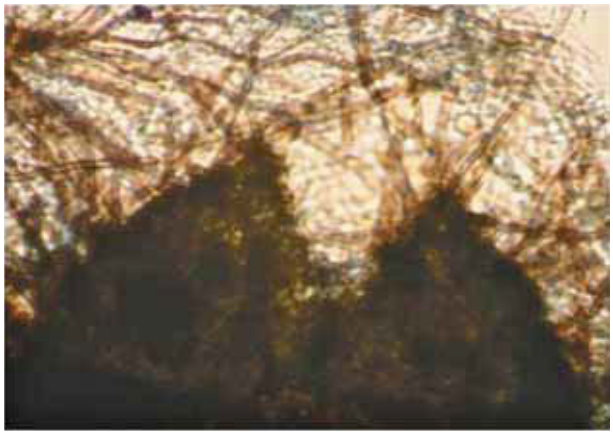


Figura 31-16. Peritecios de *Chaetomium* sp.

Nigrospora

Hongo que produce colonias vellosas y de color blanco que después se hacen oscuras; presenta conidios negros, lisos, ovoides o subglobosos que nacen en un conidióforo hialino que crece perpendicularmente a la hifa (figura 31-17).

Trichoderma

Este hongo de crecimiento rápido, genera colonias vellosas, de color blanquecino, blanco-amarillento o verde oscuro

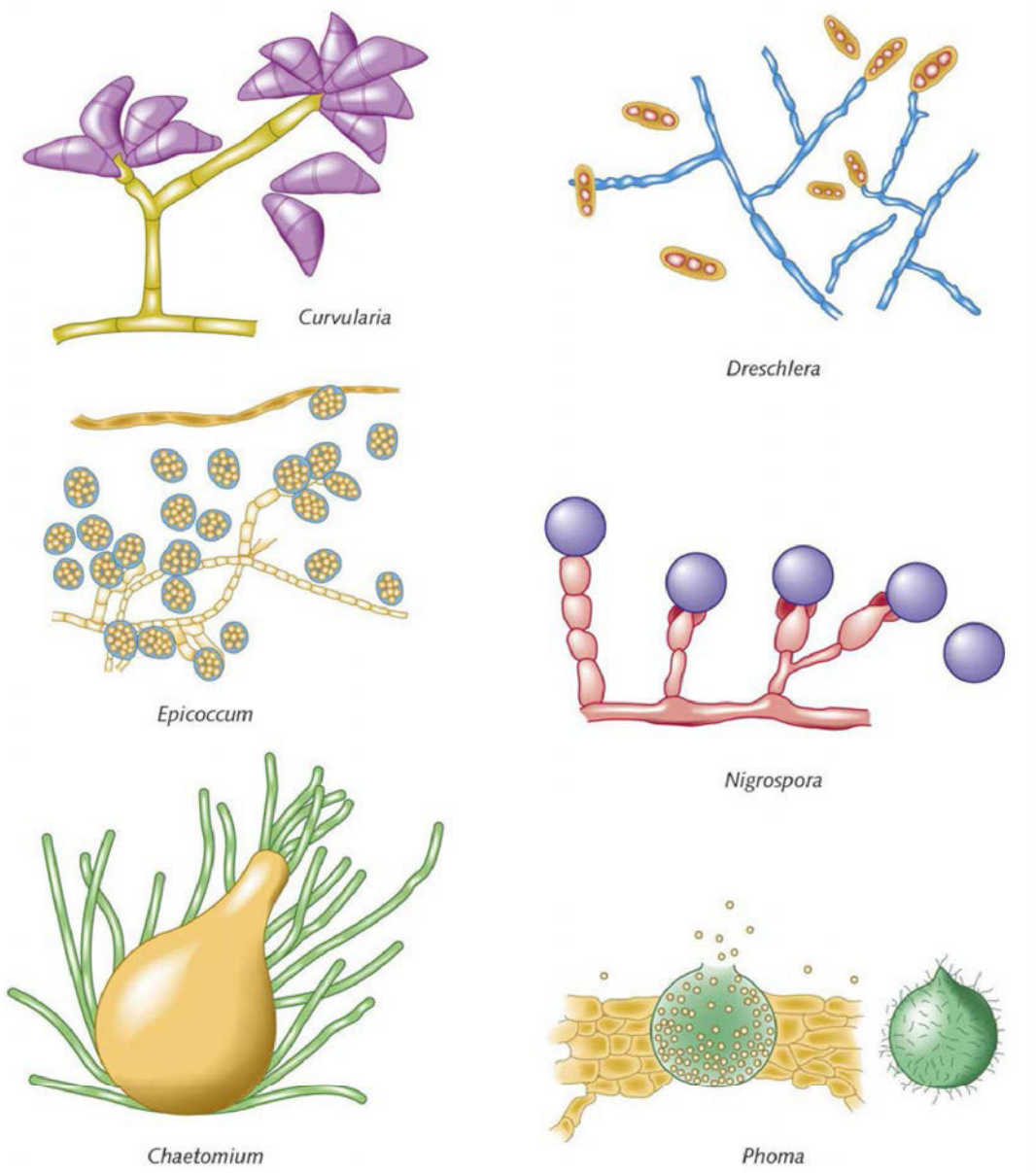


Figura 31-17. Formas de reproducción de hongos oportunistas dematiáceos.

(figura 31-20); en el estudio microscópico se observan fiálides 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 claro o negro, de pared rugosa o lisa, con una constricción central.

Helminthosporium

Forma colonias oscuras, con conidióforos y porosporas de color café oscuro, ocasionalmente agrupadas en racimos. Son de forma alargada (en forma de gusanos), con una base más ancha que el extremo distal.

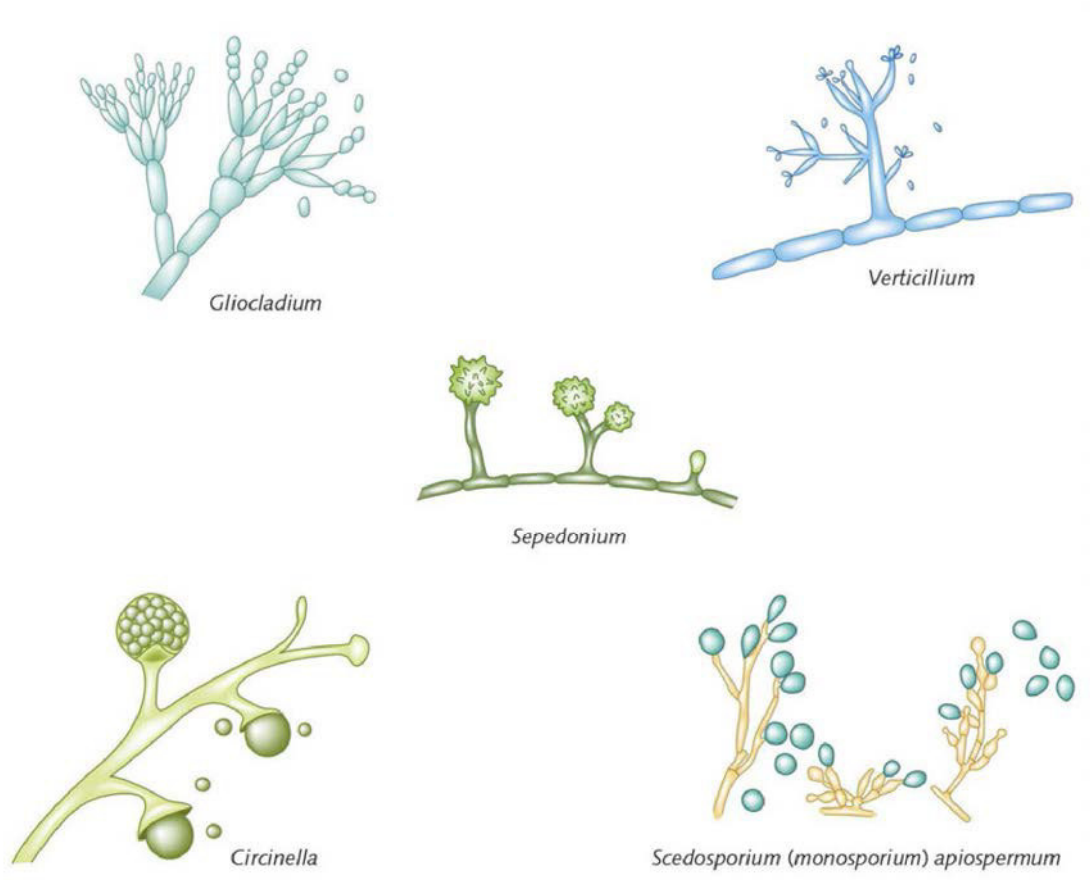


Figura 31-18. Formas de reproducción de algunos hongos oportunistas.

Dreschlera

Forma colonias oscuras, con poroconidios alargados, ovoides, con doble pared y septos transversales, en disposición simpodial. La célula conidiógena adopta configuración en "zig-zag" conforme crece y origina los conidios (figura 31-18). Causa queratitis fúngica.

Monilia

Forma colonias de crecimiento rápido, con superficie vellosa y color amarillo o anaranjado intenso (figura 31-21).

Al microscopio los conidióforos son alargados, hialinos, simples o ramificados. Produce blastosporas hialinas o semihialinas, globosas u ovoides que forman cadenas ramificadas.

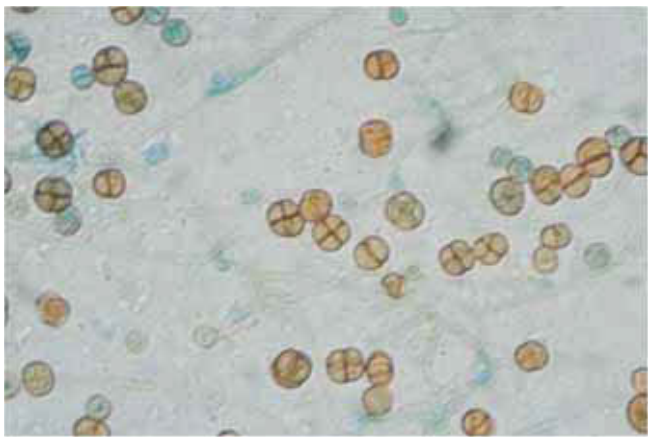


Figura 31-19. Conidios característicos de *Epicoccum* sp.

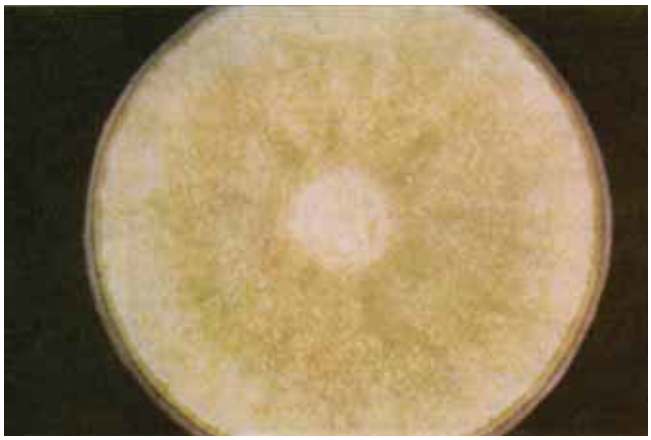


Figura 31-20. *Trichoderma* sp.



Figura 31-21. *Monilia* sp., colonia de color anaranjado.

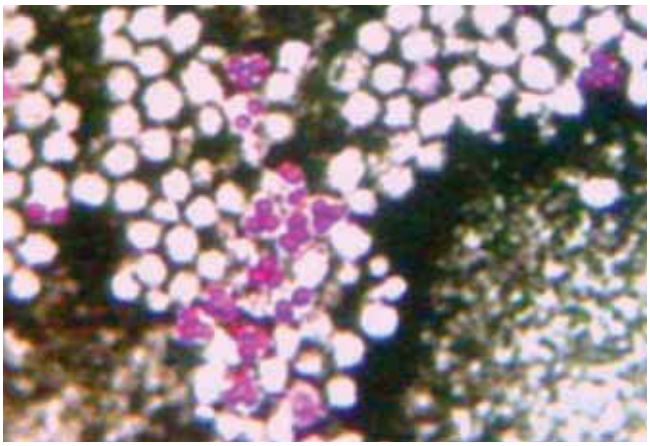


Figura 31-22. Ascosporas en fase teleomorfa de *Saccharomyces*.

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, con incrustaciones de cristales de oxalato de calcio; al romperse deja un collarete irregular (figura 31-19).

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 31-18 y 3-13). Es factible confundirla 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 humanos. Produce colonias 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 a veces seudohifas. La forma sexuada produce ascas con cuatro ascosporas globosas (figura 31-22).

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 capítulo y algunos otros.

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.

Arce M, Arenas R. *Infeccoes dermatologicas por Trichosporon beigelii: estudo retrospectivo de 13 casos em pacientes imunocompetentes.* An Brass Dermatol 1998; 1:13-15.

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.

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; 124:251-253.

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):477-483.

Buot G, Toutous-Trellu L, Hennequin C. *Swimming pool deck as environmental reservoir of Fusarium.* Med Mycol 2010; 48(5):780-784.

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 micafungin with amphotericin B, itraconazole or fluconazole against the pathogenic phase of Penicillium marneffei.* J Antimicrob Chemother 2009; 63(2):340-342.

Chagas-Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. *Update on the genus Trichosporon.* Mycopathologia 2008; 166(3):121-132.

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):837-839.

Dot JM, Debourgogne A, Champigneulle J *et al.* *Molecular diagnosis of disseminated adiaspiromycosis due to Emmonsia crescens.* J Clin Microbiol 2009; 47(4):1269-1273.

Drouhet E, Dupont B. *Infection a Penicillium marneffei: 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.

Elston DM. *Update on cutaneous manifestations of infectious diseases.* Med Clin N Am 2009; 93:1283-1290.

Galimberti R, Torre AC, Baztán MC, Rodríguez-Chiappetta F. *Emerging systemic fungal infections.* Clinics in Dermatology 2012; 30:633-650.

García-Suárez J, Gómez-Herruz P, Cuadros JA, Burgaleta C. *Epidemiology and outcome of Rhodotorula infection in haematological 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.

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):458-462.

Imwidathaya P. *Up Date of Penicillium marneffei 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; 295:2867-2873.

Kim SH, Kim DH, Joo S *et al.* *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):131-136.

Marcoux D, Jafarian F, Joncas V *et al.* *Deep cutaneous fungal infections in immunocompromised children.* J Am Acad Dermatol 2009; 61:857-864.

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.* In: 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.* In: 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):160-163.

Morris-Jones R, Youngchim S, Hextall JM *et al.* *Scytalidium dimidiatum Causing Recalcitrant Subcutaneous Lesions Produces Melanin.* J Clin Microbiol 2004; 42(8):3789-3794.

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):165-174.

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 marneffei in serum samples.* Med Mycol 2009; 47(5):549-553.

Puril P, Rameshl V, Singh A *et al.* *Facial eruption in a human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive patient.* Int J Dermatol 2012; 51, 777-779.

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 onicomicosis en niños de una comunidad indígena Mazahua.* Gac Méd Mex 2003; 138(3):215-220.

Saikia L, Nath R, Hazarika D *et al.* *Atypical cutaneous lesions of* Penicillium marneffei *infection as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy.* Ind J Dermatol Venereol Leprol 2010; 76:45-48.

Santiso G, Chediak V, Maiolo E *et al.* *Infección diseminada por Penicillium marneffei en un paciente HIV positivo. Primera observación en la República Argentina.* Rev Argent Microbiol 2011; 4:268-72.

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):81-84.

Shin-Kim M, Min-Lee H, Sup-Sung H *et al.* *Breakthrough disseminated fusariosis in an immunocompromised patient on voriconazole therapy.* Int J Dermatol 2012; 51: 616-628.

Sigler L. *Ajellomyces crescens sp. nov-taxonomy of Emmonsia spp. and relatedness with Blastomyces dermatitidis (Teleomorph Ajellomyces dermatitis).* 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.

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):1063-1071.

Supparatpinyo K, Khamwan K, Baosoung C *et al.* *Disseminated Penicillium marneffei 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.

Viviani MA, Vanittanakom N. *Penicilliosis.* In: 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 onicomicosis.* Rev As Colom Dermatol Cirug Dermatol 2001; 9(3):593-598.

CAPÍTULO 32

Feohifomicosis

Son micosis por hongos oportunistas filamentosos pigmentados o feoides (dematiáceos). Algunos de los 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*) y no se incluyen a cromoblastomicosis y eumicetoma de granos negros.

Feohifomicosis

En 1907, Charles Lucien De Beurmann y Henri Gougerot la describieron como una variedad de esporotricosis. En 1967, François Mariat, Gabriel Segertain, 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 EUA 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 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 la perspectiva 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 síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), pero es posible que no se encuentren factores predisponentes, como en el quiste micótico que depende de inoculación traumática.

Etiopatogenia

Los hongos dematiáceos o feoides, comprenden un grupo de organismos heterogéneos que han sido relacionados con una gran variedad de síndromes clínicos.

Los agentes causales son hongos bastante difundidos, oportunistas, entre los cuales los principales son: *Wangiella dermatitidis*, *Exophiala jeanselmei*, *E. spinifera*, *Phialophora parasitica*, *P. richardsiae*, *Alternaria alternata* y *Bipolaris* (cuadro 32-1); casi nunca depende de *F. pedrosoi* ni de *P. verrucosa* que causan cromoblastomicosis. Existen algunas controversias respecto a la inclusión del hongo hialino *Scedosporium* spp. que produce pigmento demostrable en el estudio histológico, mediante tinción de Fontana-Masson, y el feoide *Bipolaris spicifera* el cual no siempre produce pigmento en los tejidos. Este último, junto con *Curvularia*, se han vinculado principalmente a cuadros de sinusitis fúngica.

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

CUADRO 32-1. Agentes causales de feohifomicosis.

Acrophialophora	***Coniothyrium***	***Myceliophthora***
A. fusispora	*C. fuckelii*	*M. thermophila*
Alternaria	***Curvularia***	***Mycocentrospora***
A. tenuissima	*C. verruculosa*	*M. acerina*
A. stemphyloides	*C. senegalensis*	***Nattrassia***
A. infectoria	*C. pallescens*	*N. mangiferae*
A. dianthicola	*C. lunata*	***Nigrospora***
A. chlamydosporum	*C. geniculata*	*N. sphaerica*
A. chartarum	*C. clavata*	***Ochroconis***
A. alternata	*C. brachyspora*	*O. tshawytschae*
Anthopsis	***Dichotomophthora***	*O. gallopava*
A. deltoidea	*D. portulacae*	***Oidiodendron***
Arnium	***Dichotomophoropsis***	*O. cerealis*
A. leporinum	*D. nymphaearum*	***Onychocola***
Arthrinium	***Dissitimurus***	*O. canadensis*
A. phaeospermum	*D. exedrus*	***Peyronellaea***
Aureobasidium	***Dreschlera***	*P. glomerata*
A. pullulans	*D. biseptata*	***Phaeoannellomyces***
Bipolaris	***Emerciella***	*P. werneckii*
B. spicifera	*E. quadrilineata*	*P. elegans*
B. hawaiiensis	***Exophilia***	***Phaeosclera***
B. australiensis	*E. spinifera*	*P. dematioides*
Botryomyces	*E. salmonis*	***Phaeotrichoconis***
B. caespitosus	*E. pisciphila*	*P. crotalariae*
Chaetomium	*E. monilae*	***Phaeoacremonium***
C. strumarium	*E. jeanselmei*	*P. parasiticum*
C. purpulchrum	***Exserohilum***	***Phialemonium***
C. globosum	*E. rostratum*	*P. obovatum*
C. funicolum	*E. mcginnisii*	***Phialophora***
C. atrobrunneum	*E. longirostratum*	*P. verrucosa*
Chaetophora	***Fonsecaea***	*P. richardsiae*
C. dermo-ungulus	*F. monophora*	*P. repens*
Cladorrhinum	*F. pedrosoi*	*P. parasitica*
C. bulbillosum	***Hormonema***	*P. bubakii*
Cladosporium	*H. dematioides*	***Phoma***
C. sphaerospermum	***Lasiodiplodia***	*P. oculo-hominis*
C. oxysporum	*L. theobromae*	*P. minutella*
C. elatum	***Lecythophora***	*P. hibernica*
C. devriesii	*L. mutabilis*	*P. herbarium*
C. cladosporioides	*L. hoffmannii*	*P. eupyrena*
C. carrionii	***Microascus***	*P. cruris-hominis*
Colletotrichum	*M. cirrosus*	*P. cava*
C. coccoides	*M. cinereus*	***Phyllosticta***
C. gloeosporioides	***Monilliella***	*P. citricarpa*
C. dematium	*M. suaveolens*	

Phyllostictina	***Sarcinosporon***	***Ulocladium***
P. species	*S. inkin*	*U. chartarum*
Pleurophoma	***Scedosporium***	***Veronaea***
P. pleurospora	*S. prolificans*	*V. botryosa*
Pseudomicrodochium	***Taeniolella***	***Wangiella***
P. suttonii	*T. stillbospora*	*W. dermatitidis*
Pyrenochaeta	*T. boppii*	***Xylohypha (Cladophialophora)***
P. unguis-hominis	***Tetraploa***	*X. emmonsii*
Ramichloridium	*T. aristata*	*X. bantiana*
R. mackenziei	***Thermomyces***	
Rhinocladiella	*T. lanuginosa*	
R. schulzeri	***Trichomaris***	
Sarcinomyces	*T. invadens*	
S. phaeomuriformis		

Modificado de: Matsumoto T, Ajello L *et al. Developments in hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis*. J Med Vet Mycol 1994; 32(Suppl 1):329-349.

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, sin embargo 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. Se han descrito lesiones cutáneas, ganglionares y óseas en un caso con aspergilosis pulmonar.

W. dermatitidis (McGinnis, 1977), se ha informado en casos cutáneos, neurológicos y sistémicos.

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 32-1).

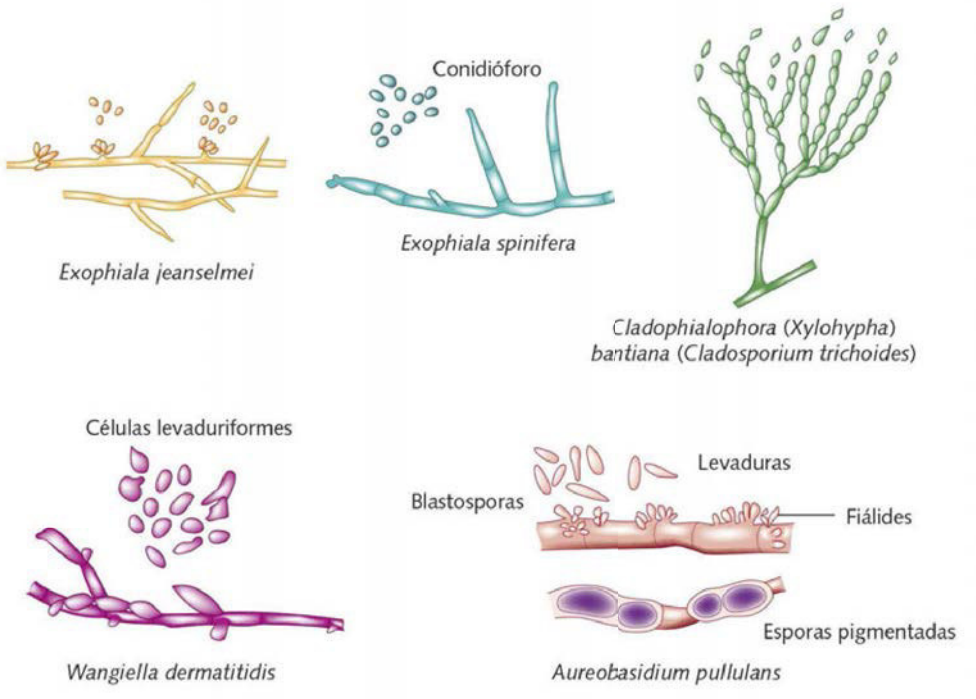


Figura 32-1. Formas de reproducción de agentes de feohifomicosis.

Alternaria alternata (Fries, Keissler, 1912) es patógeno de plantas y da manifestaciones alérgicas de bronquitis o sinusitis por inhalación de esporas en inmunodeprimidos genera infecciones corneales, cutáneas y viscerales. *Alternaria* consta de más de 80 especies, en infecciones cutáneas (pápulas, nódulos, úlceras) están implicadas principalmente *A. alternata* y *A. tenuissima.*

Aureobasidium pullulans (De Bary, Arnaud, 1919) tiene patogenicidad limitada, produce queratomicosis 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, Boedijin, 1933) en su estado teleomorfo es *Cochliobolus lunatus*; crece en el suelo, en pasto y en cereales. Existen pocos casos, se han descrito neumonía y lesiones cutáneas.

Otros hongos causales se mencionan en el cuadro 32-1. *Rhytidhysteron* sp., *Chaetomium fumicola* y *Catenulostroma chromoblastomycosum* se han relacionado con lesiones tipo cromoblastomicosis 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., queratomicosis y onicomicosis (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, cromoblastomicosis, esporotricosis y feoeumicetoma (granos negros), aun cuando los agentes causales tengan pigmento (cuadro 32-2).

Cuadro clínico

Las manifestaciones dermatológicas son variadas (figuras 32-2 a 32-4). La presentación clínica más frecuente y característica es el quiste micótico (nódulo o absceso), que se origina por la 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 muy poco frecuentes; con la diseminación hematógena puede haber afección del sistema nervioso central (SNC). Las formas sistémicas se adquieren por inhalación y pueden afectar cualquier órgano.

Existen formas respiratorias que se presentan como sinusitis, cuadros asmatiformes, neumonía, nódulos parenquimatosos asintomáticos o lesiones endobronquiales que 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, a menudo fatal. Puede presentarse ante alteraciones inmunitarias o sin ellas. *W. dermatitidis, Curvularia* spp., *Bipolaris* spp. *Ochroconis gallopavum*, *Ramichloridrium mackenzei* y *Alternaria* spp., entre otros, también afectan al SNC.

Las infecciones diseminadas son muy poco comunes, se presentan en inmunodeprimidos, rara vez en inmunocompetentes. Los principales agentes causales son *S. prolificans*, *Bipolaris*, *Curvularia* y *Exophiala*. Puede haber

CUADRO 32-2. Enfermedades relacionadas con hongos dematiáceos.

Síndrome clínico	Géneros y especies fúngicas	Tratamiento recomendado
Sinusitis fúngica alérgica	*Bipolaris, Curvularia*	Esteroides, itraconazol
Micosis broncopulmonar alérgica	*Bipolaris, Curvularia*	Esteroides, itraconazol
Neumonía	*Ochroconis, Exophiala, Chaetomium*	Itraconazol (anfotericina en casos graves)
Absceso cerebral	*C. bantiana, R. mackenzei, Ochroconis*	Azoles/triazoles a dosis altas + anfotericina B (5FU si es necesario)
Enfermedad diseminada	*S. prolificans, Bipolaris, Wangiella, Curvularia*	Anfotericina B de complejos lipídicos o liposomal + equinocandinas
Feohifomicosis localizada (quiste micótico)	*E. spinifera, W. dermatitidis, C. bantiana*	Cirugía, azoles/triazoles, 5FU, anfotericina intralesional

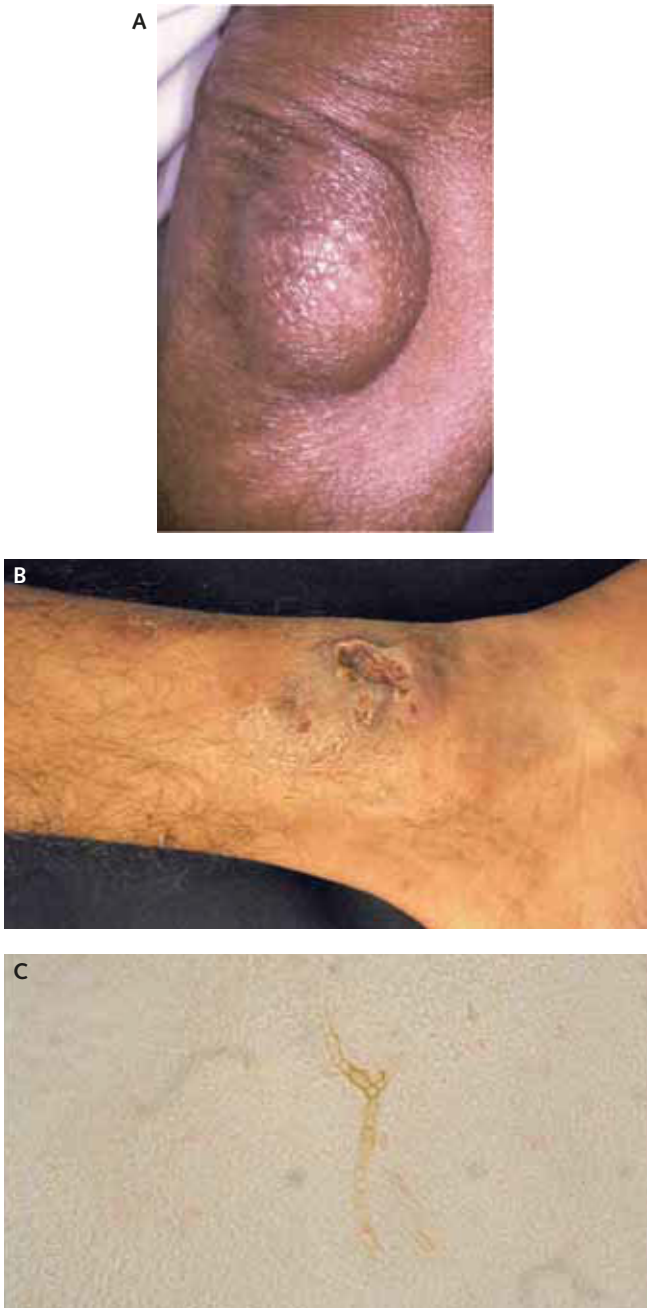


Figura 32-2. Feohifomicosis. **A)** Subcutánea; **B)** en inmunosupresión; **C)** examen directo con filamentos toruloides.

eosinofilia periférica y la mortalidad es mayor de 70% en neutropénicos que no recuperan sus cifras normales.

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, seudohifas, hifas septadas o una combinación de estas estructuras (figura 32-4). 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.



Figura 32-3. Feohifomicosis. **A)** Niño salvadoreño con lesiones verrugosas; **B)** esporas pigmentadas en biopsia.

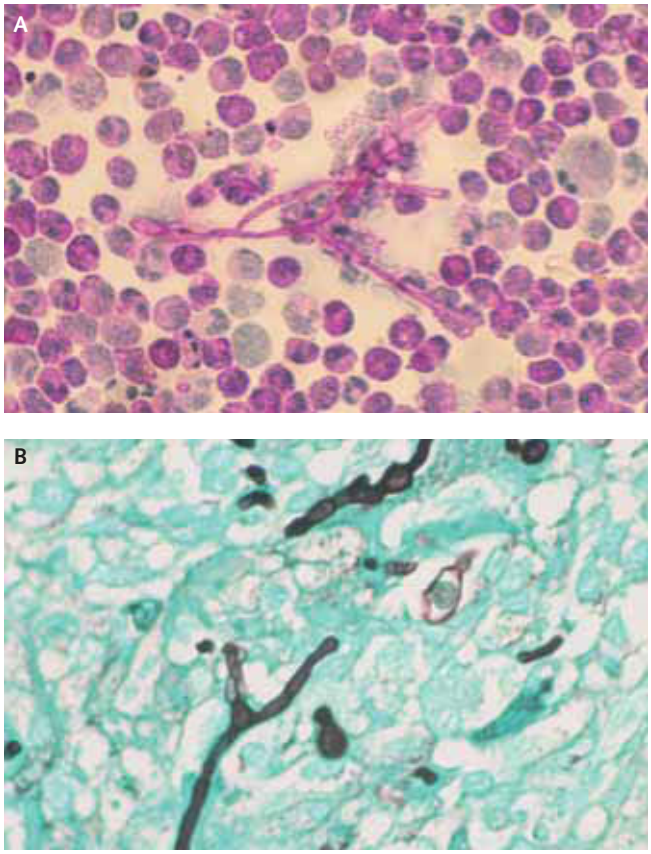


Figura 32-4. **A)** Biopsia en feohifomicosis con filamentos y **B)** células levaduriformes (PAS y Gomori-Grocott).

Estudio micológico

Los cultivos a partir de pequeños fragmentos de biopsia se llevan a cabo 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 anélidos (figura 32-1); 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 32-1 y 32-5).

E. jeanselmei da lugar a colonias de color negro, brillantes y pastosas (desde el punto de vista microscópico están constituidas por blastosporas globosas o subglobosas [complejo *Phaeococcomyces exophialae*]); más tarde las colonias pronto desarrollan micelio aéreo y se tornan oliváceas, negras y aterciopeladas, las hifas son entonces tabicadas y ramificadas, y existen conidióforos terminales o laterales; las células conidiógenas son cilíndricas o elongadas con anélidos adelgazados que generan aneloconidios subglobosos y hialinos (figura 32-1).

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 café y ramificadas; los conidióforos son laterales y más oscuros; las células conidiógenas son anélidos, y los aneloconidios son unicelulares hialinos o subhialinos, subglobosos o elipsoidales (figura 32-5). Produce feohifomicosis en humanos y gatos, y se han documentado casos de cromoblastomicosis.

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 anélidos y fiálides, y los conidios son unicelulares, globosos o subglobosos, hialinos o de color café (figura 32-1).

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 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 32-1). La inoculación en ratones por vía intravenosa provoca 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, 3-39 y 32-6A). Genera infecciones corneales, cutáneas y viscerales.

Aureobasidium pullulans origina colonias que cuando son jóvenes son levaduriformes de color café claro o rosado,

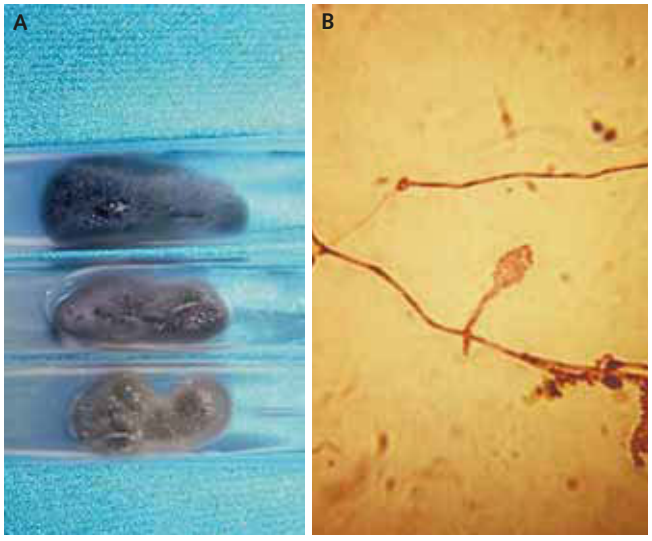


Figura 32-5. *Exophiala spinifera*. **A)** Colonias; **B)** conidióforos alargados.

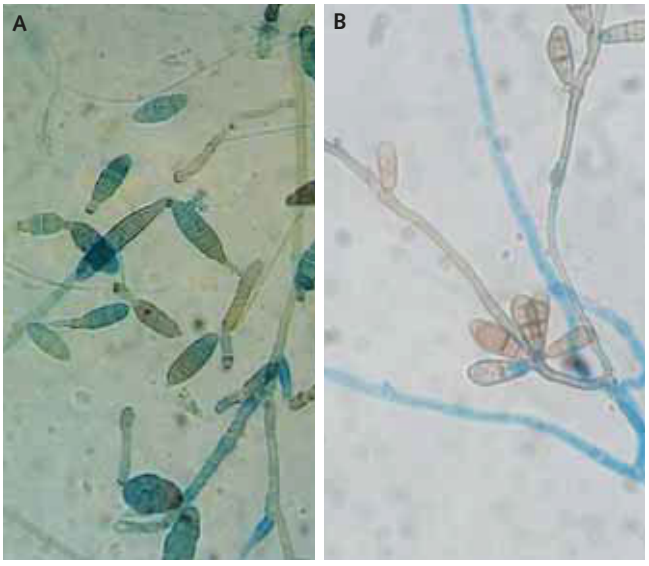


Figura 32-6. **A)** Poroconidios en *Alternaria alternata*. **B)** Conidios con tres lóculos de *Curvularia* sp.

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 3-16 y 32-1). Después, los conidios presentan un proceso de gemación y dan lugar a cadenas. Tiene patogenicidad limitada y origina queratomicosis 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 3 a 4 células, y miden 9 por 20 micrómetros; tienen una distribución bipolar.

C. lunata da una colonia lanosa de color café oscuro, con micelios ramificados y septados, conidióforos simples o ramificados que producen poroconidios simpodiales (simpodoconidios) curvados con tres tabiques, con la tercera célula más larga, oscura y curvada (figura 32-6B).

Phoma es un hongo que produce colonias vellosas de color café 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 y 32-7); *Ulocladium* genera esporas murales oscuras (poroconidios) (de color café o negras) con distribución simpodial, de forma ovoide (figuras 3-37 y 3-38).

No existen pruebas antigénicas disponibles. La PCR, no siempre disponible, es una herramienta útil para identificar a los agentes patógenos mediante unidades de rDNA.

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.

En estudios *in vitro*, itraconazol y voriconazol son los fármacos más eficaces contra dematiáceos, con CMI de menos de 0.125 µm/ml, y sólo *S. prolificans* es resistente a todos los azoles.

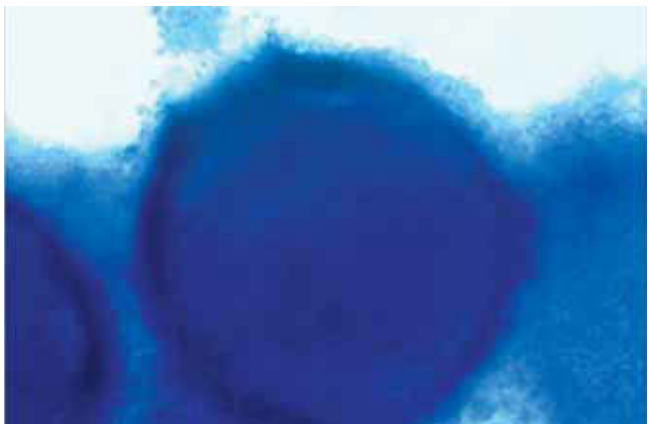


Figura 32-7. *Phoma*, picnidios globosos con papila y esporas.

Infecciones por *Scytalidium* (Campbell, Mulder, 1977)

En 1933, R. M. Natrass describió un Coelomycete parásito de vegetales, con producción de picnidas, *Hendersonula toruloidea*. En 1970, J. C. Gentles y E. G. V. Evans fueron los primeros en informar infecciones en 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 piel y uñas, y dar lugar a cuadros clínicos similares a los de las dermatomicosis. Las infecciones por *Scytalidium* tienen una 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 32-8 a 32-11); la forma hialina sólo causa enfermedad en humanos. La clasificación taxonómica de las especies de *Scytalidium* es confusa dada su naturaleza pleomórfica. El estado picnidial se conoce como *Nattrassia mangiferae* (Nattrass, 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 *S. dimidiatum*; sin embargo, la mayoría de los autores, basados en análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment lenght 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 que mimetizan las infecciones superficiales crónicas y secas que produce *T. rubrum* y que afectan las palmas y las plantas de las manos; también pueden generar grietas interdigitales e hiperqueratosis por lo general asintomáticas; en las uñas se presenta distrofia con oscurecimiento, onicólisis y un engrosamiento ligero (figura 32-10). Se ha descrito un caso de



Figura 32-8. **A)** *Scytalidium hialinum.* **B)** *Hendersonula toruloidea.*

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,

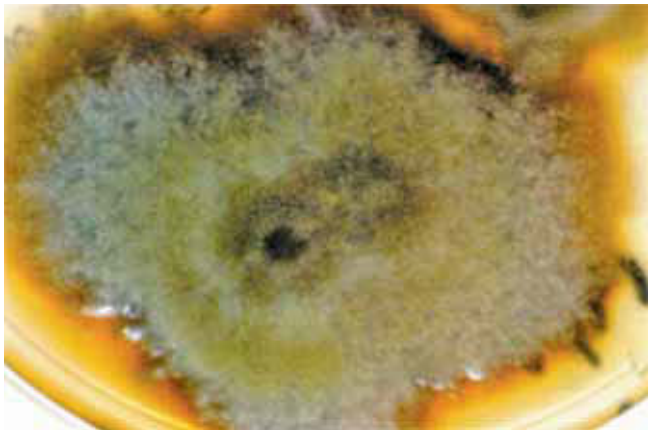


Figura 32-9. *Scytalidium* sp. Aspecto de la colonia.



Figura 32-10. Onicomicosis por *Hendersonula*.

dan la apariencia de doble contorno debido a la retracción del citoplasma de la pared. No crecen en medios con cicloheximida. Las colonias crecen con rapidez, son hialinas o de color gris a negro, y llenan por completo la caja de Petri; algunas crecen con mayor lentitud. Al microscopio se observan cadenas de artroconidios, 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 32-11).

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 mayor parte 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.

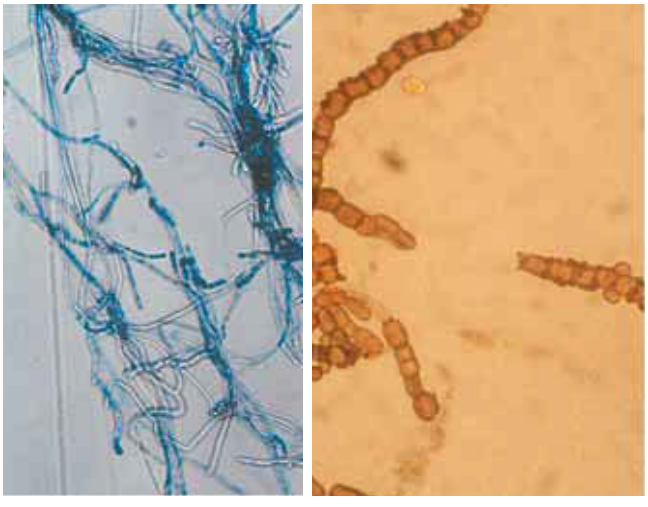


Figura 32-11. Estudio microscópico de *Scytalidium* y *Hendersonula*.

Infecciones por *Phaeoacremonium* spp.

El género *Phaeoacremonium* fue propuesto por P. Crous, W. Gams y cols. (1996), basados en especies de *Phialophora parasitica*. Hasta hoy día comprende 13 especies; las más patógenas son: *P. parasiticum*, *P. aleophilum*, *P. inflatipes* y *P. rubrigenum*. Desde el punto de vista morfológico 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, sin embargo, estas claves morfológicas a veces son muy sutiles o no se presentan. Su estado teleomorfo se relaciona con el género *Togninia* (figura 32-12). La secuenciación del gen que codifica para β-tubulina logra establecer la diferenciación.

Phaeoacremonium parasiticum es un causa rara de eumicetoma, infecciones subcutáneas, osteomielitis, quistes, artritis, endoftalmitis, fungemia y endocarditis. El primero se puede tratar con intervención quirúrgica combinada con itraconazol, ravuconazol y voriconazol.

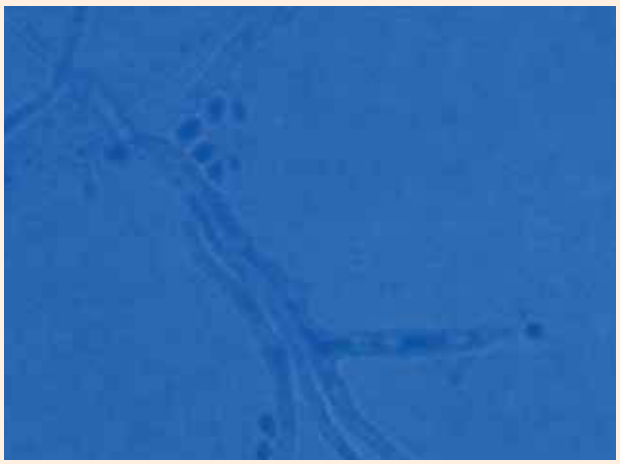


Figura 32-12. *Phaeoacremonium parasiticum*. Hifas verrugosas y fiálides de cuello estrecho.

Bibliografía

Aguilar-Donis A, Torres-Guerrero E, Arenas R, Hernández-Hernández F, López-García L, Criales-Vera S, Téliz-Meneses MA. *Mycetoma caused by Phaeoacremonium parasiticum. A case confirmed with B-ubulin sequence analysis.* Mycoses 2011; 54(5): e615-e618.

Arenas R, Isa-Isa R. *Onicomicosis por Scytalidium anamorfo de Nattrassia 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; 61:175-191.

Baddley J, Mostert L, Summerbell R, Moser S. *Phaeoacremonium parasiticum infections confirmed by β-tubulin sequence analysis of case isolates.* J Clin Microbiol 2006; 44 (6):2207-2211.

Bernat-García J, Mateu A, Lluesma S *et al.* *Alternariosis cutánea en pacientes inmunosuprimidos: a propósito de dos casos.* Piel 2011; 26(3):123-126.

Elewski BE, Greer DI. *Hendersonula toruloidea and Scytalidium hyalinum.* Arch Dermatol 1991; 127:1041-1044.

Fathy H, Abdel-Razek MM, Abdelgaber S. *Subcutaneous phaeohyphomycosis in immunocompetent child caused by E. jeanselmei.* Int J Dermatol 2012; 51:1263-1275.

Finch J, Arenas R, Baran R. *Fungal melanonychia.* J Am Acad Dermatol 2012; 66:830-41.

Guarro J, Silvestre A, Verkley G *et al.* *Limitations of DNA sequencing for diagnosis of mixed infection by two fungi, Phaeoacremonium venezuelense and Plectophomella sp in a transplant recipient.* J Clin Microbiol 2006; 44(11):4279-4282.

Lo Schiavo A, Gambardella A, Caccavale S. *Fungal melanonychia and Exophiala dermatitidis.* Mycoses 2013; 56, 187-188.

Moody MN, Tschen J, Mesko M. *Cutaneous Curvularia Infection of the Forearm.* Cutis 2012; 89:65-68.

Moreno G, Arenas R. *Other fungi causing onychomycosis.* Clin Dermatol 2010; 28(2):160-163.

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.

Negroni R, Arechavala A, Mujica MT *et al.* *Aspergilosis pulmonar crónica por Aspergillus nomius en un paciente con feohifomicosis diseminada resistente a los antifúngicos.* Rev Pat Trop 2012; 41(4):491-503.

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.

Revankar SG. *Dematiaceous fungi.* Mycoses 2007; 50:91-101.

Sun PL, Ju YM. *Onychomycosis caused by Phaeoacremonium parasiticum: first case report.* Mycoses 2011; 54(2):1724.

Vázquez H, Mendoza C, Arenas R. *Onicomicosis por Scytalidium sp. Revisión de infecciones por Scytalidium (scytalidiosis) a propósito de un caso de melanoniquia.* Dermatol Rev Mex 2005; 49(4):168-173.

CAPÍTULO 33

Prototecosis y neumocistosis

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 más tarde 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 humanos en Sierra Leona, que pudo ser causado por *Prototheca* (*P. segbwema*); 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 una mujer diabética con cáncer de mama metastásico y tratada con inmunosupresores, aislando *P. wickerhamii*; 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 llevó a cabo 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

Algosis.

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 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 común en estos últimos es mastitis y enfermedad generalizada.

Etiopatogenia

Se origina por microorganismos de la clase Trebouxiophyhae, 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 asexuada por endosporulación, formación de hendiduras y fisión binaria, 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 humanos (en estos últimos se ha encontrado además en las uñas de las manos y en las vías respiratorias). Se han descrito varias especies de algas dentro del género *Prototheca*; 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 provocado por *P. zopfii*, pero los subsiguientes por *P. wickerhamii*; las otras espe-

cies se han aislado de la Naturaleza. Estos microorganismos penetran por inoculación traumática y por contacto con agua sucia, o actúan como oportunistas. Inicialmente se desencadena 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 33-1). 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 (oportunista).

Cuadro clínico

Puede presentarse tanto en pacientes inmunocompetentes como en los inmunodeprimidos. El periodo de incubación dura semanas. Las lesiones cutáneas (40%) se observan en partes expuestas, siendo localizadas o diseminadas; se han descrito pápulas; nódulos; placas eritematosas, eritematoescamosas, infiltradas o verrugosas; vesículas o placas eccematosas, abscesos y lesiones exudativas o costrosas con ulceraciones. Se presenta una modalidad consecutiva a las intervenciones quirúrgicas, en especial del túnel del carpo, la cual da lugar a tenosinovitis supurativa. También se ha documentado como consecuencia de tratamientos esclerosantes con instrumental contaminado. La evolución es crónica y lenta. La localización articular (50%) predomina en la región retroolecraneana; existe bursitis con dolor e inflamación y salida ocasional de exudado hematopurulento. 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 inmunodeprimidos (con cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA], leucemia, enfermedad de Hodgkin, pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores o radioterapia y receptores de trasplantes); los órganos más afectados son piel, tejido celular subcutáneo, tracto gastrointestinal y 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.

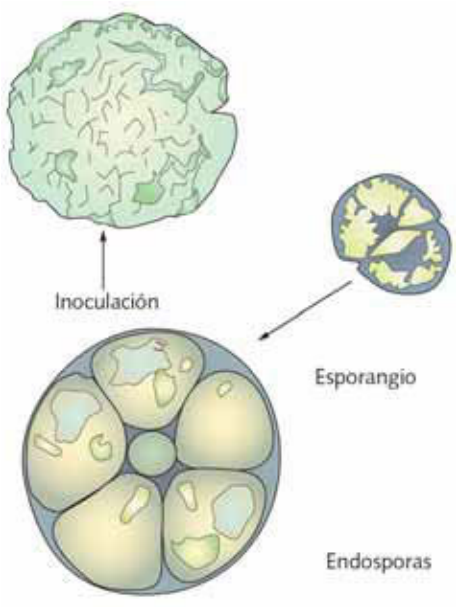


Figura 33-1. Ciclo *in vivo* de una especie de *Prototheca*.

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 y esférulas de *Coccidioides*, pero son sugestivos dado que no presentan gemación. El cultivo se hace en los medios habituales de Sabouraud y agar sangre sin cicloheximida (Actidione) y a 25 a 35 °C. En un lapso de 2 a 5 días se obtienen colonias cremosas levaduriformes de color blanco, amarillenta o crema. El estudio microscópico del cultivo muestra las tecas 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 33-2). *Prototheca zopfii* (que mide 7 a 30 micrómetros de diámetro) asimila dextrosa, galactosa, levulosa y etanol, mas no trehalosa. *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 existe hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis y, a veces, 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 33-3).

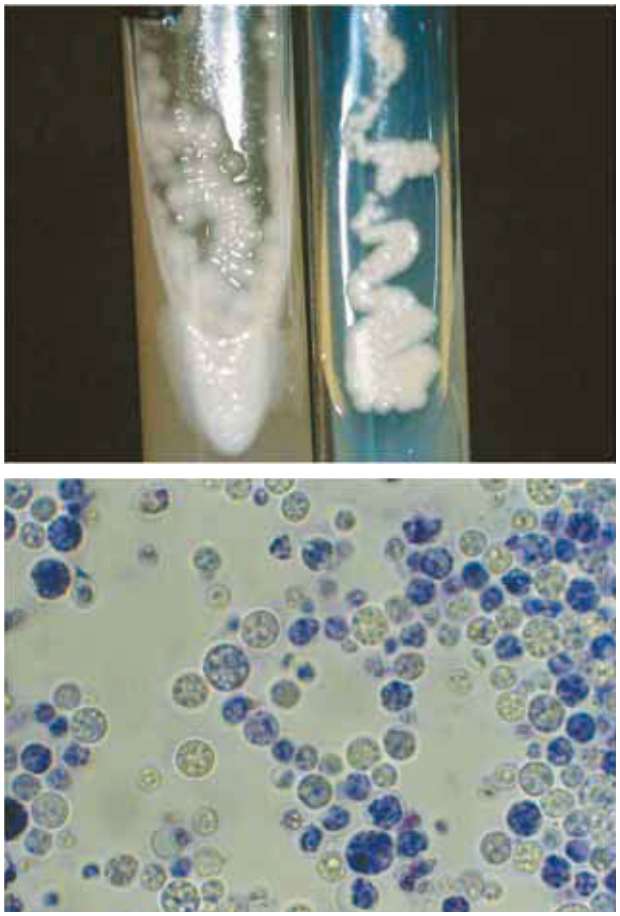


Figura 33-2. P. *zopfii*, aspecto del cultivo y estudio microscópico del mismo (25×).

Datos de laboratorio

Llegan a encontrarse títulos altos de IgE. Se pueden ubicar anticuerpos por el enzimoinmunoanálisis de absorción (ELISA, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*).

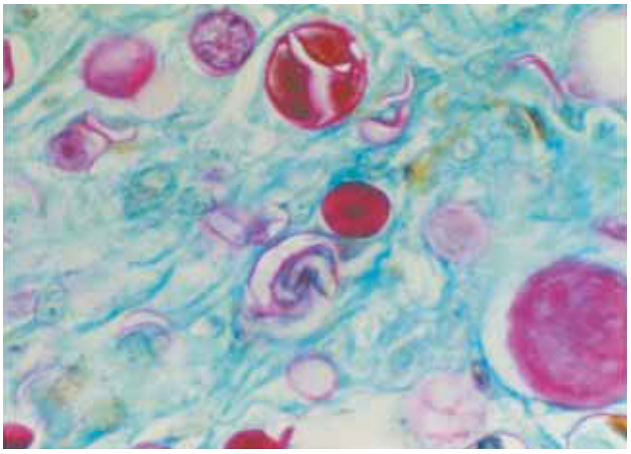


Figura 33-3. Prototecosis, estudio histopatológico (PAS).

Biología molecular

Se realizan estudios moleculares de la 18S del rDNA, en los que se han logrado identificar tres genotipos diferentes de *P. zopfii*.

Diagnóstico diferencial

Cromoblastomicosis (figura 14-9), dermatitis herpetiforme, queratosis actínicas, carcinoma basocelular y eccema. En estudio microscópico se puede confundir con células fumagoides (figura 14-10) o con grandes levaduras de *Histoplasma capsulatum* var *duboisii* (figura 17-2).

Tratamiento

No se presenta uno específico. Lo mejor, cuando resulta factible, es la extirpación quirúrgica. Se han usado pentamidina, griseofulvina, nistatina, ketoconazol, anfotericina B, yoduro de potasio, itraconazol (por un mínimo de cinco meses) y voriconazol; los más eficaces son la anfotericina B y los derivados triazólicos, como el posaconazol. Esto se explica ya que casi 4% de los componentes de la membrana celular de los microorganismos se compone de ergosterol y porque el citocromo P-450 de estas algas es bloqueado por estos medicamentos. Es resistente a la 5-fluorocitosina y muestra susceptibilidad variable a caspofungina y fluconazol.

Las formas cutáneas localizadas se tratan con azoles tópicos y escisión quirúrgica. Cuando existe afección de articulaciones se practica bursectomía, en especial cuando fallan los drenajes; se combina con instilaciones intraarticulares de anfotericina. En formas diseminadas y sistémicas se emplea 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 inicialmente 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 humanos, y durante la Segunda Guerra Mundial se describieron neumonías intersticiales en infantes prematuros. En 1952, los patólogos checos, J. Vanek y O. Jirovec describieron a *Pneumocystis* como el agente causal de las neumonías endémicas. 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 humanos.

Definición

Neumonía epidémica en individuos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)-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 casi 100 casos; en 1991, la incidencia se incrementó a 20 000. A partir de la profilaxis de infección por HIV 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 (10-20%), y es una de las principales causas de muerte. Ahora se sabe que es una infección *de novo* y se desconoce cuál es el reservorio, aunque se señala a los neonatos y población con alteraciones inmunitarias leves.

Etiopatogenia

Es ocasionada por *P. jiroveci* (Stringer *et al.*, 2002, Hughes 2003), antes identificado como *P. carinii* (Delanae, Delanae).

Hasta antes del desarrollo de técnicas 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-hospedero; por lo tanto, existen especies distintas de acuerdo con los diferentes mamíferos (cuadro 33-1). Se han descrito variaciones geográficas en sus genotipos, así como mutaciones que incrementan la resistencia y que de seguro se relacionan con la profilaxis con trimetoprim y sulfametoxazol (TMP-SMX).

CUADRO 33-1. Especies de *Pneumocystis* en diferentes mamíferos.

Pneumocystis carinii	Rata
P. wakefieldiae	Rata
P. murina	Ratón
P. oryctolagy	Conejo
P. jiroveci	Humano
P. de primates no humanos	Macaco
P. de hurón	Hurón
P. de caballos	Caballo
P. de cerdos	Cerdo
P. de perros	Perro

El agente causal es un hongo eucarionte patógeno oportunista, el cual se ha encontrado en los pulmones de mamíferos homeotermos. Tradicionalmente se consideró un protozoario, idea que se prolongó 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 los mucorales y levaduras rojas por análisis de las regiones 5S del 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.*

Los análisis moleculares 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 recurrencias dependen de subtipos diferentes.

En pacientes asintomáticos y sin ninguna manifestación radiológica, 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 usado 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*

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 relaciona con enfermedades malignas, quimioterapia, tratamiento prolongado con corticosteroides por enfermedades del tejido conjuntivo 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 β-glucanos en la pared, de los cuales depende el inicio de la respuesta inmunitaria.

La inmunidad celular resulta clave. Los macrófagos expresan receptores para β-glucanos: *Toll* tipo 2, dectina 1 e integrina CR3; éstos inician vías de emisión de señales que originan activación del factor nuclear κB y la subsiguiente estimulación en la expresión de factor de necrosis tumoral-α (TNF-α, del inglés *tumor necrosis factor-α*) 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; puede haber taquipnea, taquicardia y cianosis. En ocasiones suele existir neumotórax, el cual se manifiesta por disnea aguda y dolor torácico.

Quizá exista 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 trofozoíto o estado trófico que es haploide, el más pequeño (1.5 a 5 micrómetros) y elipsoidal 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 (figura 33-4). Se tiñe con Giemsa (GMS), azul de toluidina, tinciones de plata y también se detecta 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, permiten identificar al microorganismo (figura 33-5). En el esputo los anticuerpos monoclonales tienen una sensibilidad de 90%. Puede haber niveles elevados de deshidrogenasa láctica.

Son auxiliares en el diagnóstico la radiografía de tórax, donde se observan infiltrados reticulares o granulares finos difusos; y la tomografía axial computarizada (TAC), en especial, la tomografía computarizada volumétrica multicorte (de alta resolución volumétrica); se observan imágenes en "vidrio despulido" e infiltrados en parche. En 10% pueden observarse quistes múltiples en el parénquima, además de consolidación, nódulos o neumotórax espontáneo. No se ha logrado su cultivo.

Biología molecular

La tipificación de *P. jiroveci* se ha llevado a cabo por el estudio de la enzima dihidropteroato sintasa (DHPS), mediante el uso de longitud de polimorfismos de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *Restriction Fragment Length Polymorphism*), y otras técnicas como es el caso del espaciador transcrito interno (ITS-1/ITS-2, del inglés *Internal Trans-*

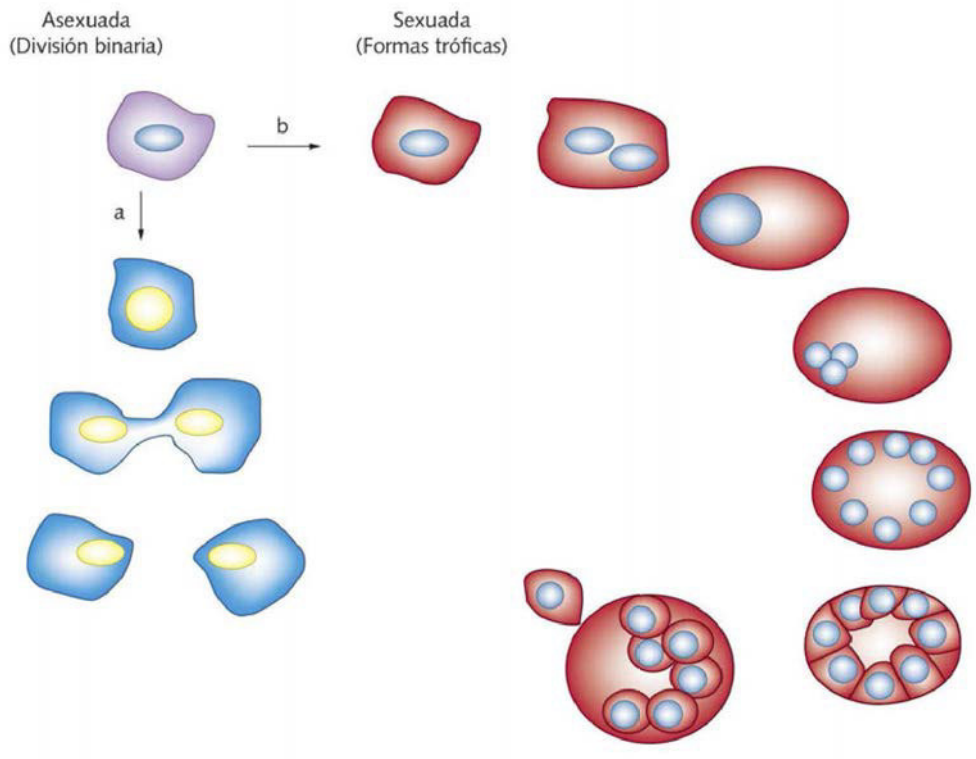


Figura 33-4. Representación esquemática de *Pneumocystis jiroveci*. (Modificada de Cushion M. T., 2005.)

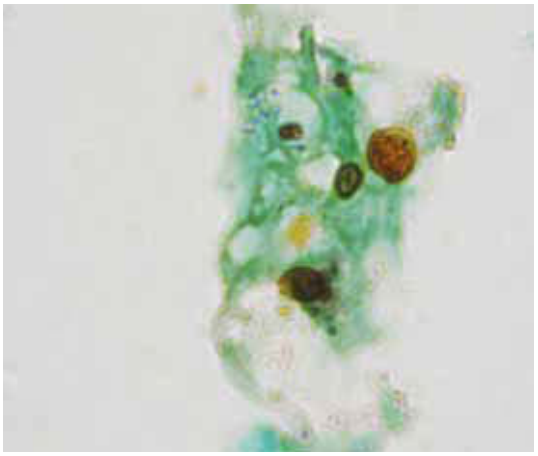


Figura 33-5. *Pneumocystis jiroveci*, frotis de lavado bronquial (Gomori-Grocott, 100×).

cribed Spacer). También mediante el empleo de la PCR múltiple, seguido por secuenciación directa se ha logrado la identificación de polimorfismos en regiones distintas de *P. jiroveci*, que codifican para la dihidrofolato reductasa (DHFR), la subunidad mitocondrial rRNA (mtLSU rARN) y la superóxido dismutasa (SOD).

También se emplean la secuenciación del DNA, y sondas de genes específicos (SSCP, del inglés *single strand conformation polimorfism*).

Diagnóstico diferencial

Infecciones respiratorias por citomegalovirus, por micobacterias atípicas, tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y criptococosis.

Tratamiento

El mejor tratamiento consta de 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; atovacuona 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; atovacuona, 750 mg/12 h; pentamidina, 300 mg mensuales o combinaciones como dapsona-pirimetamina-leucovorín.

Pneumocystis

En estudios filogenéticos se ha demostrado que no es una zoonosis y que el genotipo del organismo está relacionado con el lugar de residencia. Entre diferentes mamíferos puede haber reservorios; sin embargo, cada mamífero susceptible es infectado por una especie particular, pero esta especificidad es aún un misterio.

En los humanos se comporta como oportunista, llega a causar infección en pacientes inmunocompetentes y neumonía fatal en inmunocomprometidos, se transmite de persona a persona ya que los portadores asintomáticos son reservorios.

La neumonía es de reciente adquisición y no una reactivación de una enfermedad latente.

El incremento de terapias inmunomoduladoras sin duda aumentará el riesgo de estas neumonías.

La profilaxis de corto tiempo con trimetoprim-sulfametoxazol para eliminar *Pneumocystis jiroveci* es efectiva para evitar epidemias de neumonías en personas con artritis reumatoide tratada con corticosteroides.

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):259-262.

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, Bougnoux ME *et al.* *Pneumocystis jiroveci 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.* In: 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):187-198.

Gigliotti F, Wright TW. *Pneumocystis: Where Does It Live?.* PLOS pathogens 2012; 8 (11):1-3.

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):273-275.

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):1171-1173.

Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. *Pneumocystis jiroveci Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV Infection.* AJR 2012; 198:555-561.

Kelly MN, Shellito JE. *Current understanding of Pneumocystis immunology.* Future Microbiol 2010; 5:43-65.

Krajicek BJ, Thomas CF Jr., 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):198-199.

Mayorga J, Barba-Gómez JF, Verduzco-Martínez AP *et al.* *Protothecosis.* Clin Dermatol 2012; 30:432-436.

Méndez CM, Silva-Lizama E, Logemann H. *Human cutaneous protothecosis.* Int J Dermatol 1995; 34(8):554-555.

Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis.* Rheumatology 2012; 51:2120-2130.

Mori S, Cho I, Sugimoto M. *A cluster of Pneumocystis jirovecii infection among outpatients with rheumatoid arthritis.* J Rheumatol 2010; 37:1547-1548.

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.

Piyophirapong S, Linpiyawan 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.* In: 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 (Cholophyta) 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, Friaza 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

Capítulo 34 Medios de cultivo

Capítulo 35 Tinciones, reactivos, colorantes y fórmulas diversas

Capítulo 36 Antimicóticos

CAPÍTULO 34 Medios de cultivo

Clásicos

En este rubro 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 minutos a baño María y 5 a 6 minutos en el mechero, la solución se coloca en tubos y se procesa en autoclave a 110 °C durante 15 a 20 minutos; al sacarlos se colocan en posición inclinada para aumentar la superficie de cultivo. Cuando sea necesario el ajuste de pH, se emplearán ácido clorhídrico (HCl) o hidróxido de sodio (NaOH). Se pueden utilizar cajas de Petri, que deben llenarse después de esterilizar el medio.

Si se emplea 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 emplea de manera universal para la identificación sistemática de los hongos.

Fórmula original:
Glucosa cruda 4 g
Peptona granulada (*chapoteaut*) 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 adicionado con antibióticos, pero debe evitarse el cloranfenicol si existe sospecha de actino-

micetos, 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 emplearse para rehidratar cultivos desecados.

Fórmula:
Peptona 30 g
Glucosa 20 g
Agua destilada 1 000 ml

Medio de conservación

No tiene azúcares; se emplea 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 hora; se machacan en un mortero; la mezcla se calienta por 5 minutos y se filtra a través de una gasa; se añade el agar y se afora a 1 000 ml con el agua; se esteriliza durante 10 minutos a 120 °C.

Medio papa-zanahoria-bilis de buey

Al medio anterior se agrega 15% de bilis de buey. Estimula la clamidosporulación en *C. albicans*.

Medio de cereal

Estimula la clamidosporulación 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 clamidosporulación 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 hora; se filtra y luego se agrega el agua.

Agar para clamidosporas

Estimula la clamidosporulación 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 minutos; se hierve durante un minuto agitando con frecuencia; se distribuye en los tubos y se esteriliza a 121 °C durante 20 minutos.

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 emplea 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

La pulpa de plátano es triturada en un mortero, mezclada con el ácido tartárico y 300 ml de agua bidestilada, y calentada hasta la ebullición. Debe regularse 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. Debe calentarse hasta la ebullición y completarse la homogeneización. El pH debe ajustarse a 6 a 6.5. Se distribuye

dentro de tubos y se esteriliza en autoclave a 121 °C por 15 minutos.

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 el cultivo de *Malassezia* (*Pityrosporum*). Al medio de Sabouraud con antibióticos se añade aceite de oliva al 10%. El aceite es esterilizado por separado y agregado el medio cuando esté a 50 °C y vertido 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

Todos los componentes son mezclados y disueltos a baño María; vertidos en tubos y esterilizados 20 minutos a 120 °C. Se pueden añadir antibióticos antibacterianos.

Medio con ácido oleico y vitamina A

Se usa 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, llegan a presentarse falsos positivos si no se examina en etapas tempranas o las concentraciones de antibióticos son insuficientes; 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 minutos.

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 falsos positivos.

Fórmula:
Peptona de soya al 0.5%
Dextrosa al 0.5%
Azul de bromotimol al 0.05%
Cloranfenicol al 0.0125%
Cicloheximida (Actidione) al 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 10-25 minutos. Debe verificarse 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 añade clara de huevo (una clara por cada 2 L). Debe esterilizarse a 125 °C durante 45 minutos. 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
El pH debe ser de 6

La "solución madre" se prepara al diluir el extracto de levadura en 100 ml de agua y esterilizar por filtración. Debe disolverse el agar en el resto del agua, esterilizarse en autoclave durante 15 minutos a 121 °C, añadirse 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_2HPO_4 2 g
Agua potable hasta 1 000 ml
Se ajusta a pH de 7

Este medio puede quedar gelosado si se agregan 18 g de gelosa/L.

Medio Lactrimel o Lactrimel de Borelli

Tiene pocos nutrimentos; estimula la producción de pigmentos y la fructificación de muchos hongos, por lo regular 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
Fragmentos de 1 cm de cabellos de niño o de caballo

En una caja de Petri se colocan pelos rubios de niño prepúber, de 1 cm de longitud, esterilizados; se añade la solución preparada, se inoculan las colonias por estudiar y se dejan transcurrir 3 a 4 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 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 ± 0.2; sin embargo, no es fidedigno en la diferenciación de especies.

Medio de agar-dextrosa-urea

Se emplea 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

Los ingredientes deben ser disueltos, filtrados y esterilizados; 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 oscuro en este medio.

Fórmula:
Guizotia abyssinica (alpiste negro) (o ácido cafeico) 50 g
Glucosa 1 g
Creatinina 1 g

Fosfato monopotásico (KH_2PO_4) 1 g
Agar 15 g

El polvo de las semillas de *Guizotia abyssinica* es hervido en 1 L de agua destilada durante 30 minutos; se filtra y se repone el volumen hasta 1 L con agua destilada. Entonces se añaden los otros componentes; se esteriliza a 120 °C durante 20 minutos. 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

Debe remojarse el alpiste negro en 1 L de agua, hervir por 30 minutos y luego filtrarlo en gasa y papel filtro. Se repone el volumen a 1 L de agua y se esteriliza a 120 °C durante 20 minutos. *Cryptococcus* (*neoformans*) adquiere un color café oscuro. Se emplea 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 (KH_2PO_4) 1 g
Sulfato de magnesio ($MgSO_4$) 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 µm), 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 121° C por 15 minutos. Entonces se enfría a 50 °C y se agregan 100 ml de la solución A, previamente esterilizada. Debe mezclarse bien y se vierte.

La lectura se realiza a las 72 horas; *C. neoformans* var. *neoformans* no desarrolla colonia ni cambia el color del medio (amarillo dorado); *C. neoformans* variedad *gattii* crece y cambia de color el medio a azul cobalto por modificaciones en el pH.

Medio de Gorodkowa

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 hierven los ingredientes por 5 minutos; más tarde se esterilizan durante 15 minutos a 121 °C.

Medio mínimo de esporulación

Se emplea para estimular la conidiación en mohos y 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 L

Deben hervirse todos los ingredientes por 10 a 15 minutos y después esterilizarlos en autoclave por 15 minutos 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 (KH_2PO_4) 0.5 g
Agar 15 g

Debe mezclarse el agua con la tierra y esterilizar durante 3 horas a 121 °C; después se pasa por papel filtro mientras está caliente; es preciso reponer el volumen con agua hasta 1 L y añadir el resto de los ingredientes; se ajusta el pH a 7 y se esteriliza de nuevo a 121 °C durante 20 minutos.

Medio de transporte para hongos (medio de Stuarts)

Fórmula:
Tioglicolato de sodio 1 g

Glicerofosfato de sodio 10 g
Cloruro de calcio ($CaCl_2$) 100 mg
Azul de metileno 0.002 mg
Agua destilada 1 000 ml
El pH debe ser de 7.3

Medio de Bennett

Se usa 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 *Actinomadura* 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 L
Solución de verde de malaquita al 2% 20 ml

Las sales se disuelven por calentamiento y esta solución se coloca en frascos que son esterilizados por 30 minutos a 110 °C.

Deben colocarse los 30 g de fécula de papa —la cual previamente ha sido esterilizada durante 30 minutos a 120 °C— en un recipiente de 3 L con perlas de vidrio y la solución ya preparada. Enseguida 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 minutos. Esa mezcla debe dejarse 1 hora a 56 °C. Los huevos se sumergen durante 1 hora en alcohol de 90 grados; a continuación se rompen uno tras otro en un vaso de precipitado y son vertidos en una probeta de 1 L; deben ser homogeneizados con una varita de vidrio o un agitador mecánico y filtrados 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 solución se deja en reposo 1 hora 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 L
Sig.: ***B***.

Deben esterilizarse ambas preparaciones. En una caja de Petri se mezclan dos tubos de agar con uno de leche, la mezcla 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***

Deben esterilizarse por separado A y B a 10 lb de presión durante 10 minutos; se dejan enfriar a 45 °C, son vaciadas en cajas de Petri y mezcladas.

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 L
El pH debe ser de 7

La tirosina, xantina o hipoxantina debe distribuirse de manera uniforme en todo el medio y luego se esteriliza durante 15 minutos 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 minutos a 110 °C. Deben emplearse 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 minutos, 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 L

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 minutos 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 L

Se esterilizan los ingredientes mezclados a 10 lb de presión durante 15 min.

Medio de coco

Se emplea para el aislamiento de hongos levaduriformes y para estimular el crecimiento y la formación de pigmento de *Actinomadura pelletieri* y *Trichophyton violaceum*.

Fórmula:
Agua de coco filtrada 100 ml
Peptona 1 g
Agar bacteriológico 2 g
pH ajustado a 5

Deben mezclarse los ingredientes y se esterilizan en autoclave durante 15 minutos 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 L

Deben disolverse los ingredientes en el agua. Se esteriliza a 120 °C durante 15 minutos 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 comercial) 78 ml

Deben mezclarse los componentes y envasarse. Se esterilizan a 121° C durante 20 minutos.

Medios para *F. pedrosoi*

Medio de Sabouraud; se obtienen colonias en 30 días.
Medio de cultivo con quelante de calcio (EGTA), 2 mmol/L^{-1}; induce el desarrollo de colonias en 21 días.
Medios de árboles frutales nativos de América (figura 34-1): *Theobroma grandiflorum* (árbol pariente del *Theobroma cacao* [y conocido como "Copoazú"], región del Amazonas); contienen 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



Figura 34-1. Frutos de árboles del género *Theobroma*: *Theobroma grandiflorum* (Copoazú) y *Theobroma cacao*.

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 debe ser separado de las semillas, diluido a una proporción de 1:3 en agua desionizada destilada; entonces se mezcla para homogeneizar y se centrifuga a 4 000 revoluciones por minuto durante 5 minutos. 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 consigue inducción de esclerotes en 48 horas.

Medio para células fumagoides

Se emplea para obtener células fumagoides *in vitro* a partir de hongos causales de cromoblastomicosis.

Fórmula:
Dextrosa 2 g
Peptona 1 mg
Agua destilada estéril 100 ml

Los ingredientes deben ser mezclados y homogeneizados, más tarde se ajusta el pH a 2.5 y se esteriliza a 121° C durante 15 minutos.

Una vez que se llevan a cabo las siembras en este medio, las cepas deben incubarse a 37°C.

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 es calentada en el mechero de Bunsen hasta que la mezcla se gelifique, entonces se esteriliza a 115 °C durante 15 minutos.

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 añade con técnica estéril a la fécula de papa. El medio debe repartirse en tubos y dejarse coagular inclinado a 90 °C durante 1 hora.

Medio de gis (tiza)

Se usa para obtener la fase sexuada de *Saccharomyces cerevisiae*, a fin de distinguirlo de otras levaduras que no producen ascosporas.

Fórmula:
Un fragmento de gis
Agua destilada estéril 3 ml

En un tubo de ensayo de 15 × 150 se coloca el fragmento de gis entero cortado longitudinalmente y en forma diagonal; se esteriliza a 121° C durante 15 minutos y entonces se agregan 3 ml del agua destilada. Después es inoculada la colonia por estudiar en el centro de la parte aplanada y se deja a temperatura ambiente durante 5 a 8 días.

Medio de amaranto (agar harina de *Amaranthus* sp.)

Este medio resulta de utilidad para favorecer la esporulación de dermatofitos, *Sporothrix* y hongos mitospóricos.

Fórmula:
Harina de amaranto 25 g
Dextrosa 10 g
Agar 16 g
Agua destilada 1 L

Se disuelven la harina y la dextrosa en 800 ml del agua, calentándola durante 30 minutos hasta la ebullición, después se retira del fuego y se deja sedimentar durante tres horas. Después debe recuperarse el sobrenadante por decantación y ajustar el pH a 6.7, entonces se agrega el agar, se homogeneiza y se afora a 1 L con el resto del agua. Se distribuye en tubos o cajas de Petri y se esteriliza a 121 °C durante 15 minutos.

Medio de Converse

Tiene utilidad para obtener la forma parasitaria (esférulas) de especies de *Coccidioides*.

Fórmula:
Glucosa 1M 22 ml
Acetato de amonio 16 ml
Fosfato monopotásico 3.75 ml
Fosfato dipotásico 3 ml
Sulfato de magnesio 1.6 ml
Sulfato de cinc 0.01M 1.24 ml
Cloruro de sodio (NaCl) 0.01M 24 ml
Bicarbonato de sodio 0.01M 14 ml
Cloruro de calcio 0.01M 2 ml
Agua destilada 1 L

Deben mezclarse todos los ingredientes, se aforan con agua a 1 L y se calienta la mezcla para disolverlos.

Enseguida se llenan los tubos, cada uno con 10 ml del medio, se dejan enfriar ajustando el pH a 6.5 y después se esteriliza la mezcla a 121 °C durante 15 minutos.

Medio de rosa de Bengala

Fórmula:
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 y se esteriliza 15 minutos a 110 °C.

Si es necesario debe inhibirse la contaminación bacteriana y agregar 1 ml de sulfato de estreptomicina que contenga 1 mg/ml por cada 20 ml de medio.

Medio de urea de Christensen

Permite comprobar la presencia de ureasa; cuando es positiva el color del medio vira de rosado a rojo (por ejemplo, *Cryptococcus*).

Fórmula:
Peptona 0.1 g
Glucosa 0.5 g
NaCl 0.5 g
KH_2PO_4 0.2 g
Agar 1.5 g
Agua destilada 100 ml
Rojo fenol 0.012 g

Deben disolverse los componentes y ajustar el pH a 6.8; luego debe esterilizarse el medio, enfriarse y añadir 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 empleando Bactourea R Broth (Difco Lab®, Detroit).

Agar V8®

También es útil para favorecer la producción de ascosporas por parte de *Saccharomyces*.

Fórmula:
Filtrado de jugo de ocho verduras® 500 ml
Extracto de levadura 10 g
Agar bacteriológico 20 g
Agua destilada 500 ml

Deben mezclarse los ingredientes hasta disolverlos y entonces ser esterilizados en autoclave a 121 °C durante 15 minutos.

Hoy día se ha simplificado la preparación de muchos medios de cultivo al emplear medios deshidratados a los que sólo 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, a veces 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 de manera periódica 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 3 o 4 semanas se desecha el tubo.

Bibliografía

Alba-Flores J, Garza-Garza D, Martínez E *et al.* *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 *et al.* *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.* 4a ed. México. McGraw-Hill 2012: 561-569.

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 *et al.* 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*. 3a ed. México. Trillas 2012:143-173.

CAPÍTULO 35

Tinciones, reactivos, colorantes y fórmulas diversas

Técnicas de tinción

Albert

Sirve para observar granos por hongos verdaderos.
Mezcle 3 ml de solución de Albert con 6 ml de agua destilada y 1 ml de glicerina.
Coloque un grano en un portaobjetos.
Agregue varias gotas de la mezcla sobre el grano.
Oprima con fuerza un cubreobjetos.
Observe al microscopio.

Anaranjado de acridina

Fije las preparaciones en alcohol absoluto durante 1 minuto, más tarde sumérjalas en ácido acético al 1% y lave con agua destilada.
Tiña con anaranjado de acridina durante 2 minutos.
Elimine el exceso de colorante con amortiguador (*buffer*) de fosfatos durante 1 minuto.
Diferencie en cloruro de calcio 0.1 M durante 1 a 2 minutos.
Deshidrate, aclare y monte en resina sintética no fluorescente.
Nota: los reactivos para esta técnica están disponibles en el mercado mexicano.

Azul de metileno

Cubra el portaobjetos con la solución saturada de azul de metileno durante 30 segundos.
Enjuague con agua corriente.
Seque y observe.

Azul alciano

Es útil para teñir *Cryptococcus neoformans*; las levaduras se colorean de azul claro y los mucopolisacáridos de color turquesa.
Tiña los cortes con azul alciano durante 20 minutos.
Lave con agua corriente.
Tiña con safranina durante 5 minutos.
Deshidrate con pases sucesivos por alcoholes al 50, 70, 95% y absoluto.
Monte en resina sintética.

Blanco de calcoflúor

Es un blanqueador empleado 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 con suavidad.
Coloque en un portaobjetos una gota de solución de KOH con una gota de la preparación y coloque un cubreobjetos, caliente ligeramente y examine al microscopio de fluorescencia.
También puede diluir 1:10 en solución acuosa de azul de Evans al 0.05% como coloración de fondo.

Dominici

Coloree con solución de Dominici durante 10 a 15 minutos hasta obtener un tinte oscuro.
Enjuague con agua.
Coloree con azul de toluidina en agua destilada al 1% durante 2 minutos.
Enjuague con agua.
Diferencie con agua acética a 1:500.
Lave con agua.
Pase por alcohol absoluto.
Pase por tolueno.
Monte en resina oxidada o aceite de cedro.

Eritrosina

Retire el exceso de agar con la ayuda de un bisturí.
Enseguida, fije la preparación con metanol hasta que éste se evapore, tiña con eritrosina durante 10 a 15 minutos al mismo tiempo que se calienta a la flama.
Retire el exceso de colorante con etanol.
Pase por un baño de acetona durante 10 minutos, seguido de un baño en xilol-acetona (1:2) de 10 minutos y, por último, en un baño de xilol durante 10 minutos.
Monte en laminilla con bálsamo del Canadá.

Giemsa

Es de utilidad para distinguir a *H. capsulatum*, *P. marneffei* y *Pneumocystis* sp.
Haga el frotis de la manera habitual y fije con alcohol absoluto durante 15 minutos.
Cubra con solución de Giemsa.
Deje reposar entre 45 a 60 minutos.
Lave, seque y observe 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.

Las levaduras de los hongos citados se colorean de violeta o rojo-violáceo, rodeadas de una zona clara en un fondo azul.

Gomori-Grocott (impregnación argéntica)

Fije la preparación con metanol absoluto o calor.
Humedezca ligeramente con agua destilada.
Coloque en un baño de ácido crómico durante 10 minutos.
Cubra con agua corriente durante 5 segundos.
Coloque la preparación en un baño de bisulfito de sodio durante 1 minuto.
Póngalo en agua destilada durante 1 minuto.
Debe ponerlo en un baño de solución de metenamina-nitrato de plata por 5 a 10 minutos, hasta lograr un tono café claro.
Tiña los cortes de color café amarillento; obsérvelos al microscopio usando pinzas parafinadas (para evitar contactos metálicos). Si la coloración es pálida antes de lavar, repita el paso anterior durante otros 60 segundos.
Lave brevemente con agua caliente, luego con agua tibia y después con agua fría.
Lave enseguida con agua destilada.
Colóquelo en un baño de cloruro de oro durante 10 segundos.
Lave con agua destilada.
Dé un baño de tiosulfato de sodio durante 3 minutos.
Cubra con agua corriente durante 30 segundos.
Cubra con verde brillante durante 30 segundos.
Lave con etanol al 70, 95% y absoluto; dos veces con cada uno y entonces lave con xilol.
Cubra con bálsamo del Canadá o resina y coloque un cubreobjetos.

Gram

Haga el frotis de la manera regular y fije a la flama.
Cubra con cristal violeta (o violeta de genciana) durante 1 minuto y después lave ligeramente con agua corriente.
Cubra con yodopovidona (Lugol) durante 1 minuto.
Lave con agua corriente.
Decolore con alcohol-acetona (1:1).
Lave ligeramente con agua corriente.
Cubra con safranina durante 30 segundos.
Lave con agua corriente.
Deje secar y observe al microscopio.
Todos los hongos son grampositivos, excepto *Cryptococcus* que, por la presencia de su cápsula, casi no toma la coloración. También es útil para teñir a algunos actinomicetos.

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.*
Fije de la manera habitual.
Pase por xilol, alcohol absoluto, alcohol al 95% y agua destilada.
Coloque la tinción en solución acuosa de ácido crómico al 4% durante 1 hora.
Enjuague en agua corriente durante 5 minutos.
Sumerja en reactivo de Coleman Feulgen durante 15 minutos.
Enjuague tres veces en agua sulfurosa.
Lave con agua corriente durante 15 minutos.
Va en solución de aldehído-fucsina durante 15 a 30 minutos.
Retire el exceso de colorante con alcohol al 95%.
Enjuague con agua corriente.
Contrafije ligeramente con solución amarilla de metanilo.
Enjuague en agua corriente.
Deshidrate con alcohol al 95% y alcohol absoluto.
Aclare con xilol.
Móntelo.

Hematoxilina y eosina

Cubra con hematoxilina al 0.2% durante 10 minutos.
Lave con agua durante 10 minutos.
Diferencie con alcohol más HCl.
Coloree de azul con carbonato de litio.
Cubra con eosina azulosa, 1:5 000 durante 5 minutos.
Enjuague con agua y se escurre.
Coloree con azafrán alcohólico al 2.5% algunas gotas durante 5 minutos.
En caso de coloración excesiva, lave con alcohol de 96 grados; si no hay disponible, alcohol absoluto.
Pase por tolueno.
Monte en resina.

Hotchkiss-Mac Manus (tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS])

Elimine la parafina de la biopsia o, si se lleva a cabo un frotis, fíjelo con una mezcla de formol-etanol durante 10 minutos.
Lave con alcohol absoluto.
Lave con alcohol de 70°.
Cubra con ácido peryódico durante 5 minutos a temperatura ambiente.
Lave con agua corriente durante 15 minutos.
Sumerja la preparación en reactivo de Schiff durante 15 a 45 minutos (promedio 30 minutos).
Sumerja en agua sulfurosa durante 10 a 15 minutos.
Lave con agua corriente durante 10 minutos.
Cubra con verde de malaquita al 0.02% o verde brillante (como coloración de fondo).
Lave con agua corriente durante 10 minutos.
Decolore y deshidrate en baños de alcohol a 70, 80% y absoluto durante 2 minutos con cada baño.
Aplique dos baños de 2 minutos cada uno con xileno.
Monte en resina sintética.

Los filamentos fúngicos y esporas se ven de color rosa intenso. El cemento de algunos granos de eumicetomas (*M. mycetomatis*) adquiere un tinte anaranjado o amarillo.

May Grünwald-Giemsa

Lave los cortes con agua neutra.
Cubra con colorante de May Grünwald (1 ml en 4 ml de agua destilada neutra) durante 15 minutos a 37 °C.
Sin lavar, coloree con Giemsa (tres gotas en 2 ml de agua destilada neutra), 40 minutos a 37 °C.
Lave con agua destilada.
Diferencie con ácido acético débil.
Lave de nuevo.
Deshidrate con alcohol-acetona (1:1).
Pase por tolueno.
Monte 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.
Elimine la parafina de los cortes histológicos con xileno y después pase por las soluciones alcohólicas, pero en orden decreciente (al 95, 80 y 75%).
Tiña con solución de Weigert durante 7 minutos.
Lave con agua corriente durante 5 a 10 minutos.
Sumerja en mucicarmín durante 30 a 60 segundos.
Lave con agua destilada.
Tiña con amarillo de metanilo durante 1 minuto.
Lave rápidamente con agua destilada.
Lave rápidamente con alcohol al 95%
Deshidrate con dos pases por alcohol absoluto.
Aclare con 2 o 3 pases por xileno y monte en resina sintética.

Múltiple de Paragón

Después de tomar la muestra, fije de inmediato con alcohol isopropílico al 70% durante 3 minutos.
Sumerja la laminilla cinco veces en alcohol isopropílico diluido con agua (1:4).
Sumerja la laminilla cinco veces en agua.
Cubra con reactivo de Paragón, 5 segundos.
Enjuague con agua.
Quite las asperezas de los extremos.
Coloque una gota de agua sobre la muestra.
Ubique el cubreobjetos sobre el agua y examine.

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) están disponibles en el comercio.
Fije con alcohol 96 grados.
Pase 10 veces por agua corriente.
Cubra con hematoxilina-Papanicolaou durante 40 segundos.
Enjuague con agua corriente hasta eliminar el colorante.
Pase 10 veces por alcohol de 96°.
Coloque en un baño de anaranjado G 40 segundos.
Pase 10 veces por alcohol de 96°.
Coloree con eosina ácida durante 40 segundos.
Pase 10 veces por alcohol de 96°.
Pase 10 veces por alcohol absoluto.
Pase 10 veces con lentitud por alcohol absoluto más xilol.
Pase 10 veces por xilol.
Monte 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.
Coloque una gota del producto biológico por examinar en un portaobjetos con una gota de tinta china y coloque el cubreobjetos.

Wright

No es necesario fijar el frotis.
Cubra con colorante de Wright durante 2 minutos.
Agregue solución amortiguadora (*buffer*), moviendo de manera continua la laminilla para lograr la adecuada distribución de los reactivos.
Deje los reactivos 3 a 4 minutos hasta que se forme una nata de color verde metálico.
Enjuague en agua corriente para quitar el exceso de colorante.
Deje secar y se observa al microscopio.

Ziehl BH

Para frotis:
Se dan dos baños de cinco minutos cada uno con una mezcla de tolueno con aceite de parafina o vegetal (en proporción de 2:1), sin lavar.
Deje secar en papel Joseph.
Cubra con fucsina en frío durante 20 minutos.
Se lava con agua.
Se decolora hasta aclarar con ácido láctico al 5% en alcohol de 96° durante 40 a 60 segundos.
Se lava con agua.
Coloree 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

Cubra con fucsina fenicada, 15 a 30 minutos a 55 °C.

Se lava con agua.
Cubra con clorhidrato de anilina al 2% durante algunos segundos.
Se decolora con alcohol.
Cubra con violeta de genciana anilinada durante tres minutos.
Se retira el exceso de colorante.
Cubra con yodopovidona (Lugol) durante tres minutos.
Se lava de modo rápido con alcohol absoluto.
Coloree 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.
Cubra 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 cinco minutos.
Se lava con agua corriente.
Cubra con azul de metileno durante siete minutos.
Enjuague con agua corriente.
Deje secar y se observa al microscopio.

Ziehl-Neelsen modificado de Kinyoun

Es útil para colorear bacterias parcialmente resistentes al alcohol-ácido, ya que con la técnica normal de Ziehl-Neelsen se decoloran en exceso.
Deje secar la preparación y fije con calor o metanol.
Cubra con fucsina, caliente 5 minutos y enjuague con agua destilada.
Cubra con etanol al 50% hasta eliminar el exceso de colorante.
Enjuague con agua destilada y cubra con ácido sulfúrico en solución acuosa al 0.5% durante 3 minutos.
Enjuague con agua destilada y contraste con azul de metileno al 1% durante 1 minuto.
Enjuague con agua destilada, escurra y deje secar.
Los microorganismos se tiñen de color rojo en un fondo azul.

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
Deje reposar 24 horas y filtre.

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 tome color azul oscuro.
Guarde en refrigeración. Filtre y deje 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

Disuelva 0.5 g de fucsina en 100 ml de agua destilada.
Agregue hidróxido de sodio (NaOH) N hasta que el color vire a rosa o café rojizo y, por último, a amarillo (unos 17 ml).
Agregue 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 gatti*. (Véase en el cap. 34 la forma de preparación.)
Funciona como identificador de pH, dado que *C. gatti* 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 fénico 5 g
Agua destilada 100 ml

Berthelot, solución oligodinámica de

H_2O 1 000 ml
Fe_2SO_4-9H_2O 50 g

$MnSO_4$-$7H_2O$ 2 g
$CaSO_4$-$2H_2O$ 0.50 g
$NiCl_2$-$6H_2O$ 0.05 g
$CaCl_2$-$6H_2O$ 0.05 g
$TiSO_4$-$4H_2O$ 0.20 g
$ZnSO_4$-$7H_2O$ 0.10 g
$CuSO_4$-$5H_2O$ 0.05 g
Ga_2SO_4 0.10 g
H_3BO_3 0.05 g
$4H_2SO_3$ a 66 °C 1 ml
Filtre en papel y añada 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 1 a 3 días para la fijación.

Coleman-Feulgen, reactivo de

Caliente 200 ml de agua destilada y agregue 1 g de fucsina básica; cuando ésta se disuelve, se enfría y se filtra.
Añada 2 g de metabisulfito de sodio y 10 ml de ácido clorhídrico normal.
Deje reposar 24 horas y agregue 0.5 g de carbón activado.
Agite durante 1 minuto.
Pase a través de papel filtro.
El filtrado debe ser incoloro.
Guarde en refrigeración.

Cristal violeta

Alcohol de 90º 10 ml
Cristal violeta 1 g
Ácido fénico cristalizado 2 g
Agua destilada 100 ml
Disuelva el cristal violeta en el alcohol y agregue poco a poco el ácido fénico.
Cuando está homogéneo añada el agua.
Deje reposar 24 horas y filtre.

Crómico (trióxido crómico), ácido

Ácido crómico 10 g
Agua destilada 100 ml

Dominici, solución de

Eritrosina de Grübler 0.20 g
Naranja G 1 g
Agua destilada 100 ml

Eritrosina, solución de

Eritrosina l 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
Machaque el polvo con glicerina en un mortero. Después ponga a baño María 2 horas a 55 °C.
Con una parte de alcohol, limpie el mortero, filtre y agregue el resto del alcohol. Deje madurar dos semanas.

Giemsa, solución amortiguadora (*buffer*) de

Na_2HPO_4 6.77 g
KH_2PO_4 2.59 g
Agua destilada 1 000 ml
Se emplea 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 ($AgNO_3$), solución de

$AgNO_3$ al 5% 5 ml

Hexametilenotetramina al 3% 100 ml
El precipitado blanco desaparece mediante agitación.
Diluya 25 ml de esta solución en 25 ml de agua destilada.
Al momento de usar, agregue 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 añade a razón de 1%).

Rojo de metilo

Indicador para agregar a los medios.

Safranina

Safranina 25 g
Alcohol etílico 100 ml

Schiff, solución de

Disuelva 2 g de fucsina básica en 400 ml de agua destilada hirviendo.
Deje enfriar a temperatura de 30 °C en un matraz de balón y agregue 10 ml de ácido clorhídrico (HCl) 2N y 4 g de metabisulfito de sodio anhidro.
Mezcle bien y deje reposar 24 horas en la oscuridad, añada 2 g de carbón animal (activado) en polvo y filtre de inmediato.
Si el colorante se torna rosado al secarse, agregue 8 a 15 ml de HCl 2N en pequeñas dosis.
Guarde 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
Mezcle a partes iguales las soluciones A y 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.
Haga la preparación.
Pase por acetona durante 5 minutos.
Pase por xilol-acetona durante 5 minutos.
Deje en xilol durante 30 minutos.
Monte con bálsamo de Canadá antes de que seque.

Goma-cloral

Se emplea como montaje para material hidratado.
Agua destilada 60 ml
Goma arábiga 30 g
Hidrato de cloral 40 g
Glicerina 20 ml
Disuelva la goma arábiga 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 usa como fijador de pelos y escamas.
Clara de huevo una parte
Glicerina una parte
Timol unos cristales
Bata la clara a punto de turrón, añada la glicerina y enseguida 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 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 2 a 3 meses, entonces los subcultivos estarán libres de ácaros. Estos últimos tampoco toleran el frío, por ende, los medios de cultivo pueden refrigerarse. Algunos incorporan dieldrin, un insecticida organoclorado al medio de cultivo; lo más recomendable es eliminar los cultivos después de pasar por el autoclave (figura 35-1).

Solución protectora de cultivos

Se emplea en cultivos puestos en tubos de ensayo y con tapón de algodón.
Alcohol de 95° 0.95 ml
Bicloruro de mercurio 0.5 g
Glicerina 5 ml
Safranina unas gotas
Sumerja el tapón en la solución, tape el tubo y corte 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 ($CuSO_4$) 80 g
Agua 1 000 ml



Figura 35-1. Huevecillos y ácaros de los cultivos.

Caliente un poco la boca del tubo en el mechero de Bunsen y sumérjala en la mezcla anterior; luego se adhiere un papel para cigarrillo (papel de arroz), esto para evitar que los ácaros penetren al interior. También es factible usar 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 H24 de Bayer®.

Pegamentos para sellar laminillas

Barniz de uñas (transparente)

Es práctico, barato y fácil de aplicar.

Dunoyor, pegamento de

Lanolina anhidra 20 g
Colofonia 80 g

Parafina

Disuelva con un alambre encorvado caliente y aplique sobre la superficie por sellar.

Bibliografía

Alba-Flores J, Garza-Garza D, Martínez E *et al.* *Manual de micología médica.* 3a ed. Laboratorio de Micología, Departamento de Microbiología, Escuela de Ciencias Biológicas. México. IPN 1982.

Bonifaz A. *Micología médica básica.* 4a ed. México. McGraw-Hill 2012: 561-569.

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*. 3a ed. México. Trillas 2012: 143-173.

Pérez C, Hernández Y, Colella MT *et al.* *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 *et al.* *Micología médica*. Barcelona. Masson 1993:11-22.

CAPÍTULO 36

Antimicóticos

Se han descubierto muy pocos antimicóticos en comparación con los antibacterianos, y pueden ser fungistáticos o fungicidas, según inhiban el crecimiento o produzcan lisis de los hongos.

Uno de los adelantos más importantes 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 esterol más importante de la membrana celular (excepto en *Pneumocystis jiroveci*), así como por la producción de quitina y β-glucanos como parte de la estructura de la pared celular. También están la vía del ácido α-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 la 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 sobresalientes 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/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV/SIDA), las infecciones 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.

Cuando las infecciones micóticas son superficiales y no complicadas, los antimicóticos tópicos son la primera línea terapéutica, por ser eficaces y con bajo potencial de efectos colaterales.

No se han aprobado para micosis superficiales voriconazol, posaconazol y ravuconazol, empleándose sólo como profilaxis y tratamiento de micosis sistémicas e invasivas, aunque ya se ensayan el posaconazol y el ravuconazol como terapia en onicomicosis (figura 36-1).

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 fármaco, o farmacodinámicas, y ocasionar antagonismo, efectos aditivos que dependen de receptores similares o actividad fisiológica.

La mayor parte 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 las familias 1, 2 y 3, en las 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 el citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) que metaboliza astemizol, antiarrítmicos, cortisol, ciclosporina A, estradiol, tacrolimús, itraconazol y ketoconazol, entre otros.

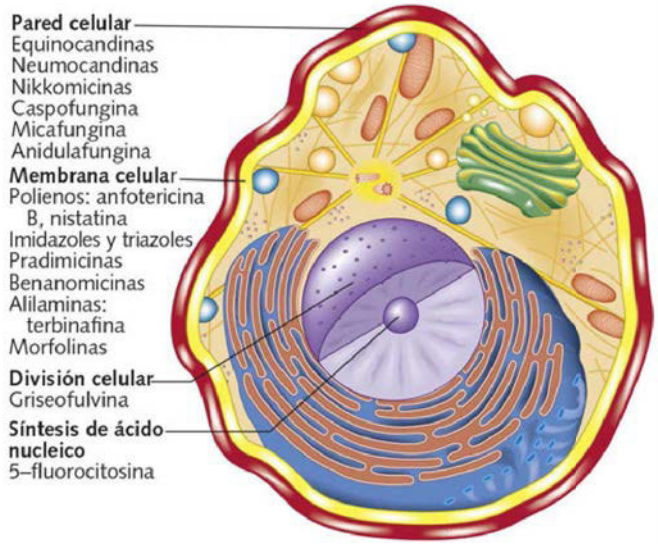


Figura 36-1. Sitio de actividad de los antifúngicos, clásicos y nuevos.

El metabolismo está determinado genéticamente, y las personas se clasifican en metabolizadores rápidos o lentos; 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, carbamazepina, fenitoína, cortisol, dexametasona, griseofulvina, rifampicina y fenobarbital son inductores de CYP 3A.

Los inhibidores enzimáticos reducen la biotransformación y permiten el aumento de las concentraciones del fármaco, con incremento potencial de su toxicidad; por ejemplo, son inhibidores de CYP 3A la cimetidina, eritromicina, etinilestradiol, ciprofloxacina, sulfametoxazol, itraconazol y 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, terfenadina, astemizol, litio, digoxina y teofilina, o de fármacos inductores o inhibidores de las enzimas citocromo P450.

En el cuadro 36-1 se presenta una clasificación de los antimicóticos.

Antimicóticos clásicos

Casi todos son de espectro reducido. Algunos se usan de manera empírica; otros no son antimicóticos en el sentido estricto, sino antisépticos que actúan como fungistáticos de modo indirecto al modificar características locales.

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 transformado en triclorofenol. Existía en presentaciones en crema o solución al 1% para aplicar dos veces al día durante 2 a 4 semanas, sus principales indicaciones eran dermatofitosis de piel lampiña y pitiriasis versicolor. Era poco eficaz y se toleraba mal; podía causar irritación, prurito, vesículas y sensación ardorosa en los pies si se usaba calzado muy oclusivo. Ya no se encuentra disponible.

Yodo

Se emplea 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. Su aplicación está contraindicada en piel inflamada, pues puede ser irritante.

Hipoclorito de sodio

Tiene actividad antimicótica contra especies de *Malassezia*. Se usa en solución acuosa al 20%, dos veces al día. Puede ser irritante.

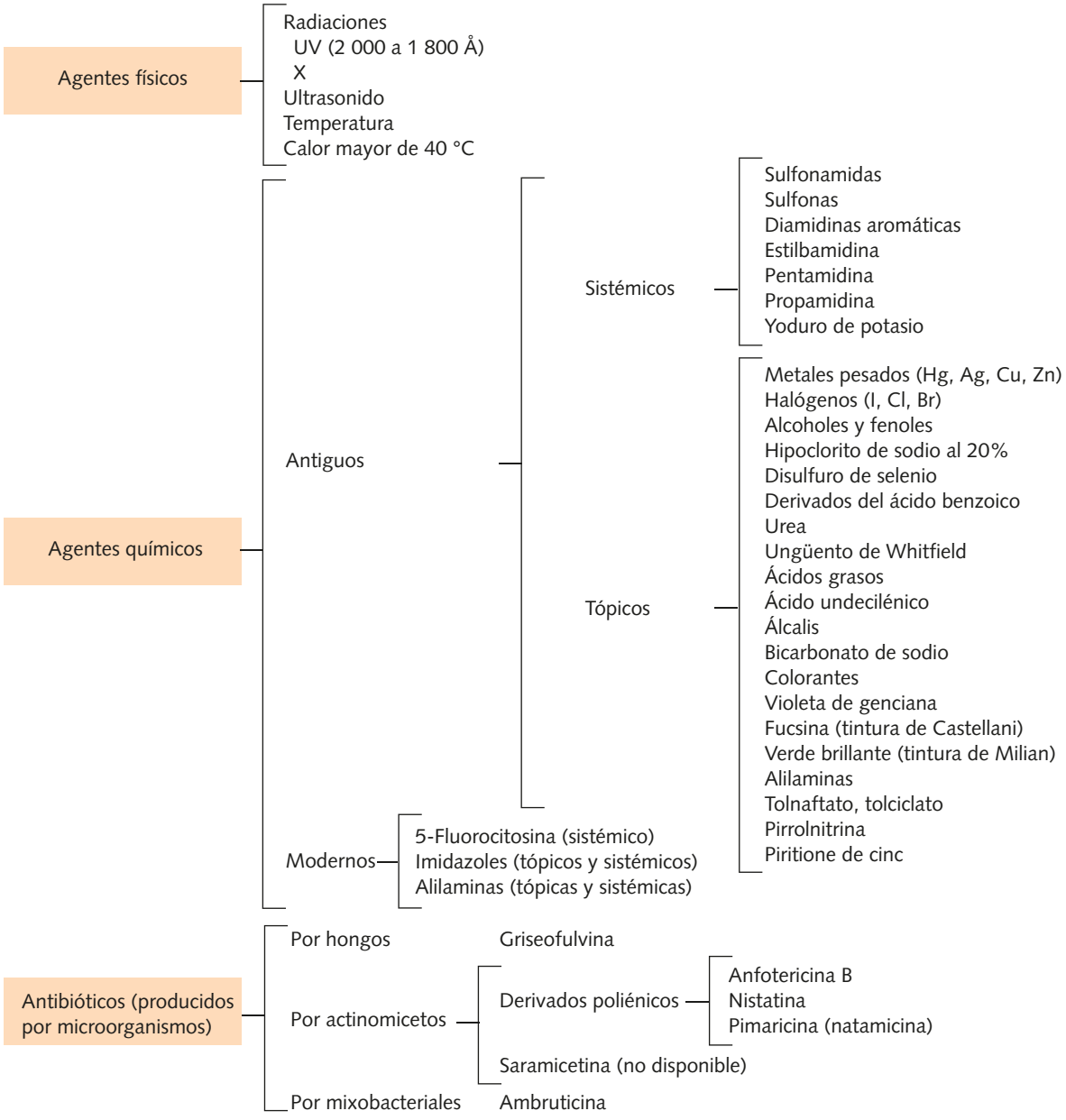
Urea

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 y actúa desprendiendo el estrato córneo parasitado. Está indicada en tiñas hiperqueratósicas de manos y pies, y para avulsión ungueal en onicomicosis a concentraciones de 40%. Existe 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 1 a 2 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 náu-

CUADRO 36-1. Clasificación de los antimicóticos



seas, dolor abdominal, vómito, 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 *Salis 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 emplea 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 que conlleva 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

Es elaborado con verde de metilo, 0.1 g; violeta de genciana, 0.1 g; alcohol, 30 ml, y agua destilada, cbp 30 ml. Se emplea 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 la 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.

Piritione (piritionato) de cinc

Es un biocida natural, desarrollado en la década de 1950-1959 a partir de ácidos aspergílicos y que de inicio se introdujo como tratamiento de las infecciones por *Malassezia*. Su eficacia y seguridad se demostraron en la década de 1960-1969, cuando fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA).

Actúa por mecanismos que privan de hierro a los hongos susceptibles, al mismo tiempo que provoca en ellos daño a proteínas dependientes de hierro y una toxicidad por exceso de cobre intracelular.

Se emplea en forma de champú para tratar las infecciones superficiales por *Malassezia*, como pitiriasis capitis, dermatitis seborreica y pitiriasis versicolor. Tiene actividad bactericida y actúa *in vitro* contra *Saccharomyces*.

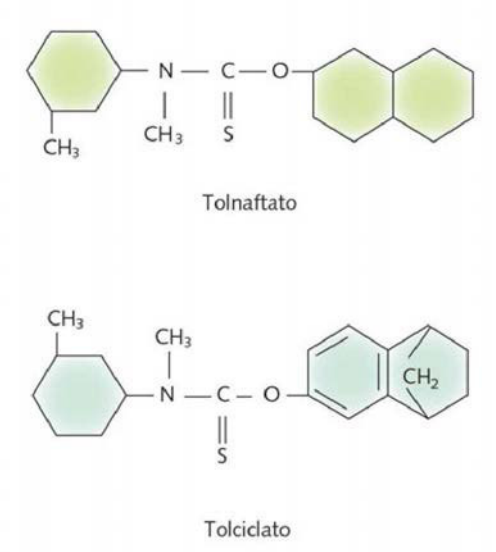


Figura 36-2. Estructura química de tolnaftato y tolciclato; antimicóticos tópicos clásicos.

Tolnaftato

Alilamina (*O*-2-naftil-*m*,*N*-dimetiltiocarbanilato [$C_{19}H_{17}NOS$]) sintetizada en 1962 por Noguchi y colaboradores (figura 36-2). Es un compuesto incoloro e inodoro, soluble en polietilenglicol y cloroformo, ligeramente en éter y alcohol, e insoluble en agua. Es fungicida o fungistático según su concentración; quizá destruya ribosomas, pero no se conoce bien su mecanismo de acción. No se absorbe por la piel, no es tóxico ni sensibilizante. Actúa en micosis superficiales, como tiñas, pitiriasis versicolor, otomicosis y candidosis; puede emplearse la presentación en talco como profiláctico en tiñas. Se presenta en solución, crema o polvo al 1%; se aplica dos veces al día durante 2 a 3 semanas; se ha informado dermatitis por contacto.

Tolciclato (*N*-dimetiltiocarbanilato)

Tiene composición, actividad e indicaciones similares al anterior (figura 36-2). No se conoce su mecanismo de acción, pero se cree que actúa en las mitocondrias y los ribosomas fúngicos. Su espectro abarca a los dermatofitos, *Candida* spp. y *Malassezia*. Se presenta en crema, solución al 1% o polvo al 0.5%; se aplica dos veces al día durante 2 a 4 semanas.

Sulfonamidas

Antibacterianos con actividad contra los actinomicetos que producen micetomas y actinomicosis; resultan eficaces ante paracoccidioidomicosis e histoplasmosis; se usa 1 g al principio y luego 500 mg/día durante meses.

Diaminodifenilsulfona (DDS) o dapsona

Compuesto relativamente insoluble en agua y análogo estructural y antagonista del ácido para-aminobenzoico (PABA), por lo que impide que el microorganismo utilice de manera adecuada este ácido para la síntesis de ácido fólico; por tanto, los microorganismos sensibles son aquellos que sintetizan su propio ácido fólico, no así los que emplean ácido fólico preformado. Su indicación fundamental es en actinomicetomas. La dosis diaria en promedio es de 100 mg.

Diamidinas aromáticas

Compuestos variados, como la estilbamidina, pentamidina y propamidina; se usan en enfermedades por protozoarios, como leishmaniasis y tripanosomiasis. Tienen alguna actividad en la histoplasmosis y la blastomicosis. Las diamidinas probablemente utilizan un transportador el cual es selectivo para adenina y adenosina, purinas que deben ser "importadas" para asegurar la supervivencia del microorganismo. Generan efectos neurotóxicos graves.

Yoduro de potasio (KI)

Se usa como antimicótico desde principios del siglo XX; en 1903, Charles Lucien de Beurmann y Henri Gougerot lo utilizaron en esporotricosis. Se presenta en forma de cristales blancos, hidrosolubles, con peso molecular de 166; contiene 76% de yodo y 23% de potasio. La solución acuosa es neutra o ligeramente alcalina.

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción; en enfermedades inflamatorias afecta la quimiotaxis de los neutrófilos. No actúa *in vitro* contra *Sporothrix*, incluso a concentraciones de 10%; parece que la molécula de yodo tiene actividad antifúngica directa *in vivo,* pues por microscopia electrónica se ha observado degeneración celular ante KI a diferente concentración. Quizá su principal efecto es un estímulo de la fagocitosis en el ámbito del sistema de mieloperoxidasa; también se considera moderador de la respuesta inflamatoria y no parece aumentar la actividad de monocitos o neutrófilos para eliminar *Sporothrix schenckii*.

Es el tratamiento más adecuado para esporotricosis fija y linfangítica, pero no es muy activo en presentaciones diseminadas o sistémicas; también se emplea en basidiobolomicosis y en los granulomas subcutáneos producidos por *Pythium insidiosum*.

Se recomienda una fórmula con 300 ml de agua destilada y 20 g de KI; cada cucharada de 15 ml contiene alrededor de 1 g.

Se administran 3 a 6 g/día durante 2 a 3 meses; es recomendable prolongar el tratamiento 1 o 2 meses después de la curación. Se puede usar una solución saturada que contenga 1 g/ml (o 47 mg/gota); se inicia con 10 gotas por vía oral tres veces al día y se aumenta en forma progresiva hasta 40 gotas, según la tolerancia. En niños, se ha propuesto iniciar con la dosis de 150 mg/día e incrementar 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 vómito; 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 una vez que se deja de administrar 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 a menudo remiten, aun el hipotiroidismo, en el transcurso de un mes; en algunos casos, incluso es posible indicar glucocorticoides.

Antimicóticos 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 1950-1959. 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 pimaricina (natamicina) es de uso limitado y se usa casi de manera exclusiva en queratitis micótica; no están disponibles la tricomicina (hachimicina), la candicidina ni la hamicina. Actúan al unirse con gran afinidad a los esteroles (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 provocan muerte por lisis celular.

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 *Food and Drug Administration* (FDA) 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

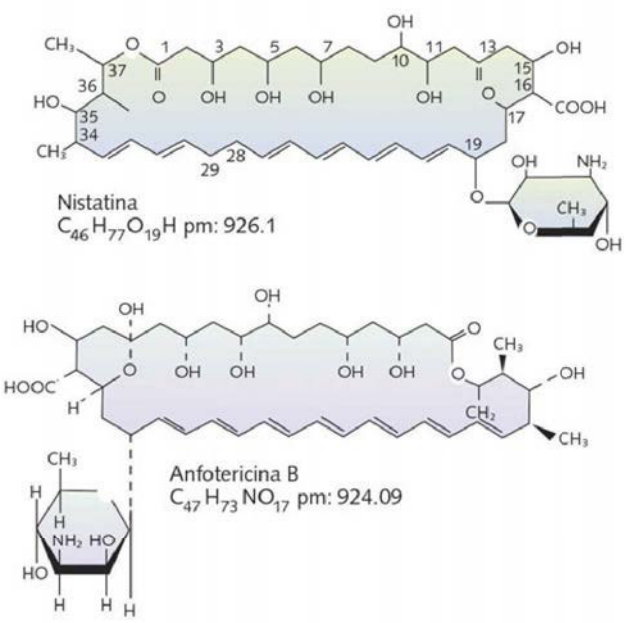


Figura 36-3. Estructura química de nistatina y anfotericina B, antimicóticos poliénicos.

($C_{46}H_{77}O_{19}H$) con peso molecular de 926 g/mol con un anillo macrólido con cuatro dobles enlaces y una micosamina (figuras 36-3 y 36-4). 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, debido a 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 emplear como profiláctico en prematuros y para evitar vaginitis.

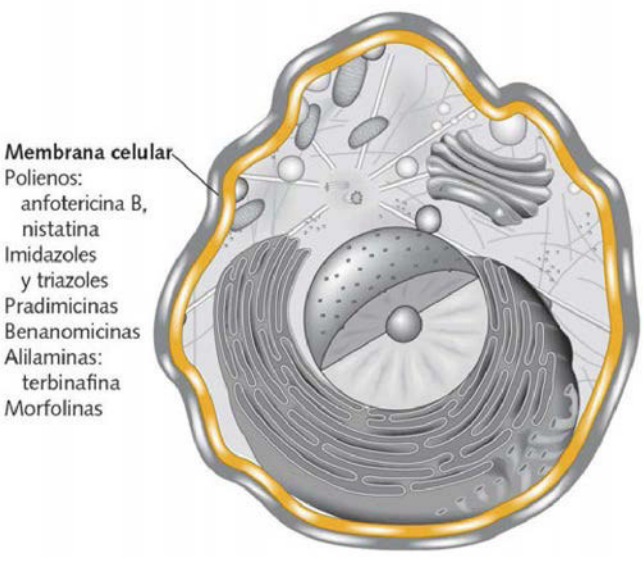


Figura 36-4. Sitio de acción de los antimicóticos poliénicos.

Se presenta en solución (100 000 U en 5 ml), tabletas (500 000 U), ungüento, polvo y óvulos vaginales (100 000 U). Se aplica 1 a 2 veces al día por 1 a 2 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, vómito 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 la candidosis y la aspergilosis, y como terapéutica empírica en pacientes con neutropenia febril. Es eficaz en aspergilosis invasiva en animales, en dosis de más de 8 mg/kg/día, pero es nefrotóxica en 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 horas durante 24 horas. No se absorbe, pero puede causar irritación.

Anfotericina B

En 1955, W. Gold, Vandeputte, J. F. Pagano y colaboradores la aislaron a partir de cultivos de *Streptomyces nodosus*. Es un heptaeno ($C_{47}H_{73}NO_{17}$) con peso molecular de 924; contiene siete enlaces no saturados y una micosamina unida al carbono 19 por un enlace glucosídico (figuras 36-3 y 36-4). Es un polvo amarillo, insoluble en agua, alcohol y otros solventes orgánicos; cuando se hidrata, forma una solución coloidal; es soluble en dimetilsulfóxido. Existe un éster metílico que tiene mayor hidrosolubilidad y eficacia terapéutica en animales, pero es neurotóxico en humanos. La vía de uso es intravenosa; después de entrar en la circulación tiene vida media de 24 horas 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.

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 de candidosis mucocutánea crónica. Se ha informado resistencia en especies de *Candida*, en especial *C. glabrata*.

Se considera el estándar de oro de casi todas las micosis sistémicas; todavía se considera el estándar, y está indicado en candidosis sistémica, visceral, granulomatosa o mucocutánea crónica, así como 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 a 5-FC. No está claro si presenta sinergismo o antagonismo con los imidazoles.

Las presentaciones farmacéuticas incluyen: a) desoxicolato (Terix®: frasco ámpula [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®: 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®: 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 ámpulas 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 horas), y d) de dispersión coloidal (Amphosil®: que contiene cantidades casi equivalentes de anfotericina y sulfato de colesteril, 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 ámpula viene con 50 o 100 mg, respectivamente, para obtener una concentración de 5 mg/ml. Más tarde, 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 después 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 horas 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 horas. La adición de electrólitos a la solución de venoclisis causa agregación del coloide, y la solución turbia no debe usarse 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 horas, y se eleva hasta alcanzar 1 mg/kg); se emplea 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 se eleva.

En algunos lugares se encuentra disponible como suspensión, crema, tabletas y óvulos vaginales. Para portadores de sonda a permanencia existe 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 4 a 5 días. Se llega a aplicar por vía intraarticular e intraventricular.

Se ha sintetizado una formulación de aplicación tópica para el tratamiento de onicomicosis, sobre todo causadas por mohos no dermatofitos, resultando eficaz, segura y fácil de aplicar, una vez al día y que no necesita remoción; sin embargo, es costosa, por lo que no es probable su comercialización.

Durante el suministro, cada 30 minutos 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 1 mg disuelto en 20 ml de solución glucosada al 20%, para dar en 30 minutos; se vigilan los signos vitales y se registra la presión arterial cada 30 minutos durante las 2 a 4 horas siguientes; si se observa una reacción secundaria, por lo regular cesa en 30 a 45 minutos; 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 de manera cuidadosa el riesgo-beneficio para decidir su utilización. Se ha observado que los efectos adversos empiezan después de 3 horas de iniciada la administración intravenosa, y se deben en parte a mayor síntesis de prostaglandinas y mayor liberación de histamina, las que desencadenan fiebre, náuseas, vómito, escalofríos, cefalea,

hipotensión, disnea y taquipnea. La reacción local más importante es la tromboflebitis, que se evita al usar una llave de dos vías durante el suministro; en una se coloca el antimicótico, y en la otra, solución salina 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 sudación, vértigo, dolores generalizados, crisis convulsivas, choque, fibrilaciones e incluso paro cardiaco. Después de administración por vía intravenosa lenta puede sobrevenir fiebre de 40 °C, escalofríos, anorexia, cefalea, náuseas, vómito (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 (ácido acetilsalicílico).

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 L de solución salina el mismo día del tratamiento y antes de administrar la dosis; si las concentraciones de urea y creatinina están 2 a 3 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 vómito, meningitis química, aracnoiditis, radiculalgias, paresias, 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, se presenta 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 esteroles precursores en la síntesis de sus membranas.

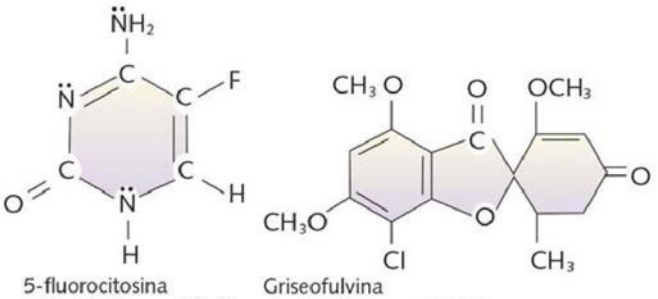


Figura 36-5. Estructura química de 5-fluorocitosina y griseofulvina.

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 humanos.

Es una pirimidina fluorada sintética ($C_4H_4FN_3O$) con peso molecular de 129 g/mol, antimetabolito de la citocina, con estructura química parecida a la del 5-fluorouracilo (figuras 36-5 y 36-6), 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 36-6). 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) pirofosfo-



Figura 36-6. Sitio de acción de la 5-fluorocitosina.

rilasa. 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 los mamíferos no transforman fluorocitosina en fluorouracilo; acción elemental para la selectividad del compuesto.

Es recomendado en candidosis sistémica o visceral, criptococosis, aspergilosis y cromoblastomicosis. Es más útil cuando se combina con otros fármacos.

Es absorbido 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 minutos, y el máximo se alcanza en 2 a 4 horas; su vida media es de 3 a 6 horas. 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, debe reducirse la dosis; cuando se encuentra insuficiencia renal, la vida media puede ser de 100 a 200 horas.

Se presenta en tabletas de 250 y 500 mg. También se dispone de una modalidad inyectable por vía intravenosa. Deben administrarse entre 100 a 150 mg/kg/día en dosis divididas cuatro veces al día, y al menos durante 4 a 6 semanas; en cromoblastomicosis, el tratamiento debe durar por lo menos un año. Se requiere recuento periódico de los leucocitos y las plaquetas.

Si se observa insuficiencia renal, es necesario tener en cuenta la depuración de creatinina; cuando ésta es de 20 a 40 ml/min/1.73 m^2, 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 pacientes dializados se emplean 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 por *Cryptococcus*, lo cual permite disminuir la dosis de anfotericina, así como las cepas resistentes.

En pacientes con SIDA se ha observado una 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 arriba 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 paciente.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son del tubo digestivo: náuseas, vómito, enterocolitis y, rara vez, perforación intestinal. La más grave es la depresión de la médula ósea, la cual 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 pirofosforilasa o de la citocina 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 empleo en tiña de la cabeza y otras dermatofitosis.

Se trata de un derivado del benzofurano ($C_{17}H_{17}C_1O_6$), de estructura química parecida a la de la colchicina (colquicina), producida por varias especies de *Penicillium* (figuras 36-5 y 36-7). 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 horas; la vida media es de 24 horas. 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 dis-

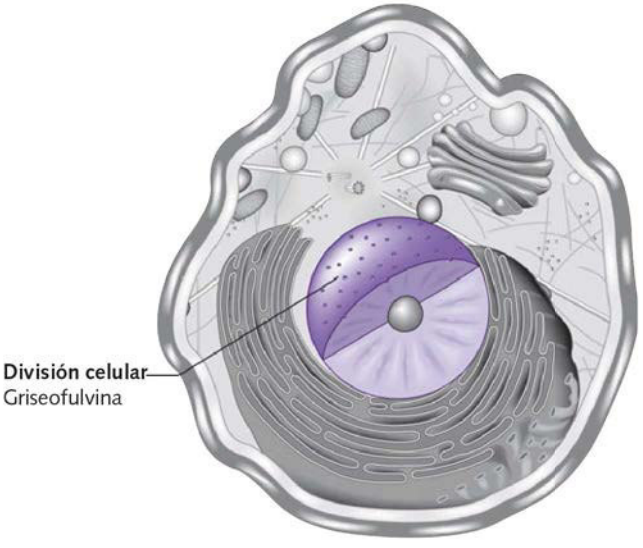


Figura 36-7. Sitio de acción de la griseofulvina.

tribuye 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 horas, y en la superficie en 12 a 19 días, de ahí su dificultad para eliminar dermatofitos de las uñas; también parece desecharse 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 *et al.*), de tal modo que impide la invasión de la queratina (figura 36-7). 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*. Aún es el mejor medicamento en la 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 día no está disponible en muchos países. Al llevar a cabo evaluaciones comparativas de este fármaco contra terbinafina y fluconazol, se observó cura de 96, 88 y 84%, respectivamente, por lo que la primera continúa siendo el tratamiento de elección aunque la terbinafina es más específica para tiñas tricofíticas y el fluconazol más fácil de administrar por su dosis semanal.

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 periodos breves en caso de infecciones graves o extensas, o ambas. Para mejorar la absorción, se han sintetizado formulaciones con partículas micronizadas y ultramicronizadas y se mejora la penetración con el empleo de parches iontoforéticos. La duración del tratamiento depende de la localización: en la cabeza, 2 a 3 meses; en piel lampiña, 4 a 6 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 usar compuestos locales como coadyuvantes.

En 15% aparecen efectos adversos de poca importancia, casi nunca graves. Los más comunes son cefalea, así como manifestaciones dermatológicas y gastrointestinales; puede haber fotosensibilidad de tipo fototóxico o fotoalérgico, que se presenta 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, vómito, 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 observarse incremento transitorio de transaminasas, y hepatotoxicidad; está contraindicada en pacientes con hepatopatías o con porfiria cutánea tardía 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 teratógena.

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 incremento 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 cloropromazina, 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 al 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 sujetos 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 usaron por vez primera el nitrato de imidazol de manera experimental.

Son antimicóticos de amplio espectro; actúan contra los mohos y las levaduras; tienen actividad antibacteriana y contra protozoarios, 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 miconazol, clotrimazol y econazol; después han aparecido muchos, casi todos para uso por vía tópica; en general, sólo corresponden a ligeras variantes de

CUADRO 36-2. Antimicóticos (azólicos y otros).

Disponibles	Recientes
Bifonazol	Alteconazol
Clotrimazol	Butoconazol
Econazol	Clioconazol
Isoconazol	Eberconazol
Itraconazol	Efinaconazol
Ketoconazol	Fenticonazol
Miconazol	Flutrimazol
Omoconazol	Luliconazol
Oxiconazol	Sertaconazol
Sulconazol	Benzoxaborales
Terconazol	Tavoborol
Tioconazol	Terbinafina transfersome

la fórmula original. La mayor parte 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 similares en esta familia de antimicóticos, y las diferentes presentaciones tópicas no plantean ventajas terapéuticas considerables, sino tal vez sólo mejor aceptabilidad estética (cuadro 36-2). Su acción antimicótica es mediante daño de la membrana celular al inhibir la 14α-desmetilasa en los hongos, un sistema de enzimas que depende del citocromo P450 (figura 36-8). De ese modo, los azoles en general entorpecen la biosíntesis de ergosterol y permiten la acumulación de 14α-metilesteroles. Estos metilesteroles alteran la disposición de los fosfolípidos y, con ello, las funciones de algunos sistemas enzimáticos, como ATPasa y enzimas necesarias para el transporte de electrones, lo que inhibe así la proliferación de los hongos. También inhiben enzimas mitocondriales, como citocromo oxidasa, peroxidasa y catalasa, lo que acumula peróxidos y lisis celular. Se ha registrado resistencia, en particular por *Candida*.

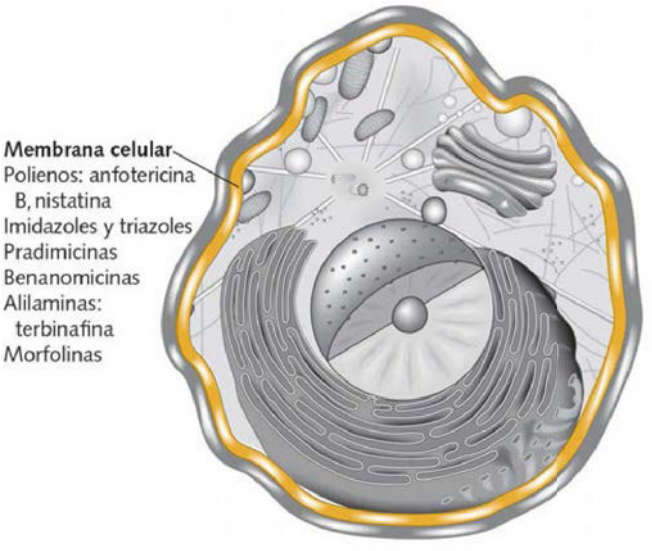


Figura 36-8. Sitio de acción de los antimicóticos azólicos.

CUADRO 36-3. Derivados azólicos por vía sistémica.

Azoles sistémicos	
Albaconazol	Posaconazol
Fluconazol	Pramiconazol
Itraconazol	Ravuconazol
Ketoconazol	Voriconazol

De los azoles orales, el primero por vía oral fue el ketoconazol, luego aparecieron los derivados triazólicos como itraconazol y fluconazol (cuadro 36-3 y figura 36-9).

Clotrimazol

Fue el primer azol tópico, sintetizado a finales de la década de 1960-1969 por el entonces jefe de la división de micología de la casa Bayer, en Alemania, M. Plempel (figura 36-9). Es un tritil, derivado del imidazol, difenil-1-imidazol-metano ($C_{22}H_{17}ClN$), tiene peso molecular de 352 g/mol.. Es fungistático de amplio espectro. Al disminuir la síntesis de fosfolípidos de las membranas celulares, permite un incremento 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, trociscos, 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 4 a 6 semanas. Para candidosis vaginal se emplean 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 usa por vía sistémica debido a toxicidad gastrointestinal y neurológica, así como a inhibición por enzimas microsomales hepáticas.

Econazol

Es un derivado imidazol, sintetizado por la casa farmacéutica Janssen en 1969 (figura 36-9). 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 los hijos de mujeres tratadas con éste durante el primer trimestre del embarazo.

Miconazol

Es un congénere muy cercano al econazol. Fue sintetizado en 1969 por la casa Janssen de Bélgica y aprobado por la

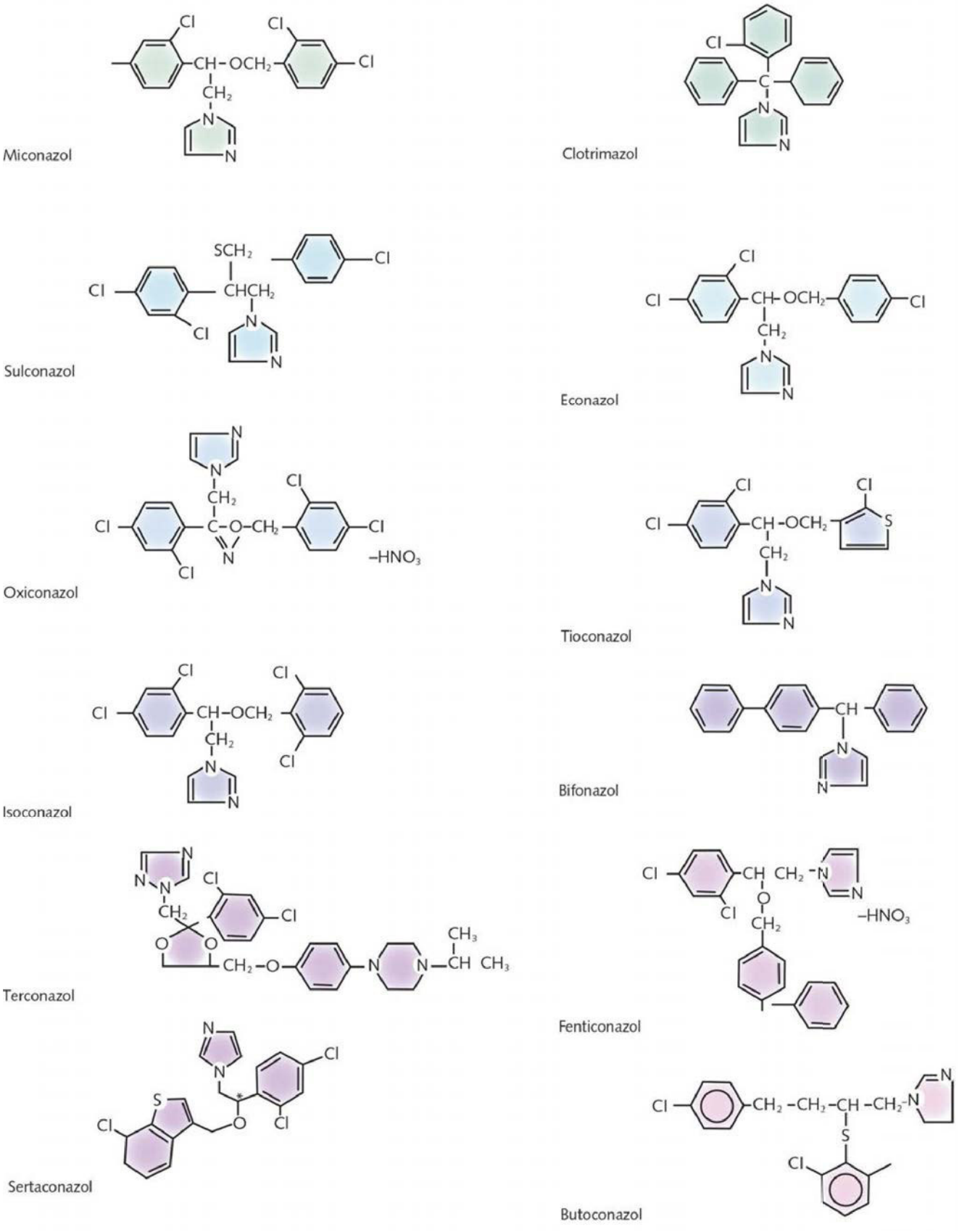


Figura 36-9. Estructuras químicas de imidazoles tópicos.

FDA en 1974. Es un derivado sintético, 1-fenetil-imidazol [2-4-dicloro β-nitrato de imidazol] ($C_{18}H_{14}NO$), con peso molecular de 416 g/mol (figura 36-9). Es un polvo cristalino, inodoro, poco soluble en agua y soluble en solventes orgánicos; se absorbe poco por vía oral, aunque por vía intravenosa tiene una amplia distribución. Se une a las proteínas en 95%, pero no se difunde hacia el LCR. Tiene vida media de 20 horas. Por vía tópica penetra con facilidad a la capa córnea, pero se absorbe poco; ahí permanece 4 horas a 4 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 peroxidasas de los hongos, lo que provoca 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 aplica 2 veces al día durante 4 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 emplear anfotericina B o ketoconazol.

Es posible usarlo en candidosis mucocutánea crónica, coccidioidomicosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis e infecciones por *Petriellidium boydii*. Se suministran 10 mg/kg/día, es decir, 600 a 1 200 mg cada 8 horas 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, a veces, cólicos.

La administración intravenosa puede producir tromboflebitis, fiebre, exantemas cutáneos, síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómito 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 uso durante el embarazo, se ha sugerido no aplicarlo por vía intravaginal durante el primer trimestre.

Bifonazol

Derivado imidazólico halogenado (4-difenil)-fenilmetil-1 H-imidazol ($C_{22}H_{18}N_2$), con peso molecular de 310.4 (figura 36-9). Es un polvo cristalino, blanco y lipofílico, que se disuelve con facilidad 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 2 a 3 semanas. En pitiriasis versicolor se puede emplear el aerosol a diario durante 2 a 4 semanas; está indicado en micosis superficiales por dermatofitos, *Candida, Malassezia* (*Pityrosporum*), así como *Aspergillus* y otros mohos. En onicomicosis es útil en combinación con urea al 40%.

Tioconazol

Derivado imidazólico de amplio espectro y con actividad antibacteriana. Actúa mediante desmetilación del esterol C-14 y disminución del trifosfato de adenosina (ATP) intracelular (figura 36-9). 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 a diario durante 30 días. Existe 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 con un grupo benzotiofeno 3,7-bisustituido ($C_{20}H_{15}Cl_3N_2OS$); es lipofílico, con peso molecular de 500.78 (figura 36-9). Es de amplio espectro; es fungistático y fungicida frente a dermatofitos, *Malassezia* sp., *Candida*, *Cryptococcus*, *Scedosporium, Scopulariopsis* e incluso *Aspergillus*; además posee actividad antibacteriana contra estafilococos y estreptococos y contra protozoarios como *Trichomonas*; presentando además, acción antiinflamatoria. Ha demostrado persistencia y buena penetración en tiñas, pitiriasis versicolor e infecciones por *Candida*, y cuando se alcanzan concentraciones elevadas del fármaco, éste puede unirse a lípidos no esteroideos de la pared fúngica, con lo que incrementa su permeabilidad y capacidad fungicida. Se presenta en crema y solución al 2%. En Alemania está disponible para onicomicosis 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 2 a 4 semanas.

Fenticonazol

Imidazol fungistático y fungicida *in vitro* cuando se logran altas concentraciones (figura 36-9). 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, así como vaginitis causadas por *Trichomonas* e incluso por *Gardnerella*.

Se presenta en crema al 2% y óvulos de 1 g. En tiñas se requieren dos aplicaciones diarias durante 2 a 4 semanas, y en candidosis vaginal, dos aplicaciones de crema al día durante 2 a 4 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* (figura 36-9). 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. En micosis superficiales se indican 2 a 3 aplicaciones diarias de crema o solución al 1% por 20 a 30 días, y en infecciones vaginales, un óvulo de 600 mg en dosis única.

Oxiconazol

Es un imidazol con acción fungistática, aprobado por la FDA para el tratamiento de las dermatofitosis en 1989 (figura 36-9). 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 emplea en dermatofitosis (figura 36-9). El nitrato de sulconazol se presenta en solución al 1%.

Butoconazol

Este compuesto imidazólico se presenta en forma de crema vaginal al 2% (figura 36-9). Se administra durante tres días. En caso de embarazo se aconseja utilizarlo a partir del segundo trimestre durante un ciclo de seis días.

Luliconazol

Es un imidazol creado en Japón por la Nihon Nohyaku Co. Ltd. (Tokio, Japón) y lanzado al mercado en 2005. Su fórmula es la siguiente: [(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene] (1H-imidazol-1-yl) acetonitrile). Tiene amplio espectro, pero actúa de manera especial en dermatofitos. Es activo contra *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* y *Candida albicans*. Posee un efecto fungicida rápido que no requiere de tratamientos muy prolongados. Se presenta en crema al 1%, y se aplica dos veces al día por 15 a 30 días en candidosis cutáneas y tiñas de la piel lampiña y de los pies y durante dos semanas en pitiriasis versicolor. Tratamientos más prolongados no brindan beneficios adicionales.

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 crema al 1%.

Efinaconazol

Un nuevo derivado azólico, el efinaconazol al 10% formulado en solución para onicomicosis, de aplicación diaria. La experiencia es poca y se recomienda por un mínimo de 52 semanas.

Ketoconazol

Fue sintetizado por Janssen farmacéutica en 1977 y se considera el primer azol de amplio espectro por vía oral. Fue aprobado por la FDA en 1981. Su estructura química es cis-l-acetil-4-metofenil-piperazina (figura 36-10). Es soluble en agua a pH de tres. Se absorbe bien por vía oral, pero se requiere algún grado de acidez gástrica; la absorción sólo disminuye cuando se observa aclorhidria. Se alcanzan concentraciones plasmáticas altas en 1 a 2 horas y disminuyen después de 12 horas. 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 orina, saliva, sebo, secreciones vaginales, sudor ecrino, cerumen, LCR y líquido sinovial, y se alcanzan valores bajos en testículos y cerebro. Se han llegado a encontrar cifras de 5% en la queratina de los folículos pilosos hasta 12 horas 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 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 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 existen datos de sinergia con otros antibacterianos. Puede haber antagonismo antimicótico con rifampicina, eritromicina y tetraciclina. También ejerce un potente efecto inhibidor sobre la 5-lipooxigenasa, 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 seudofilamentos, y en *Coccidioides*, falta de maduración de las esférulas. Se presentan 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.

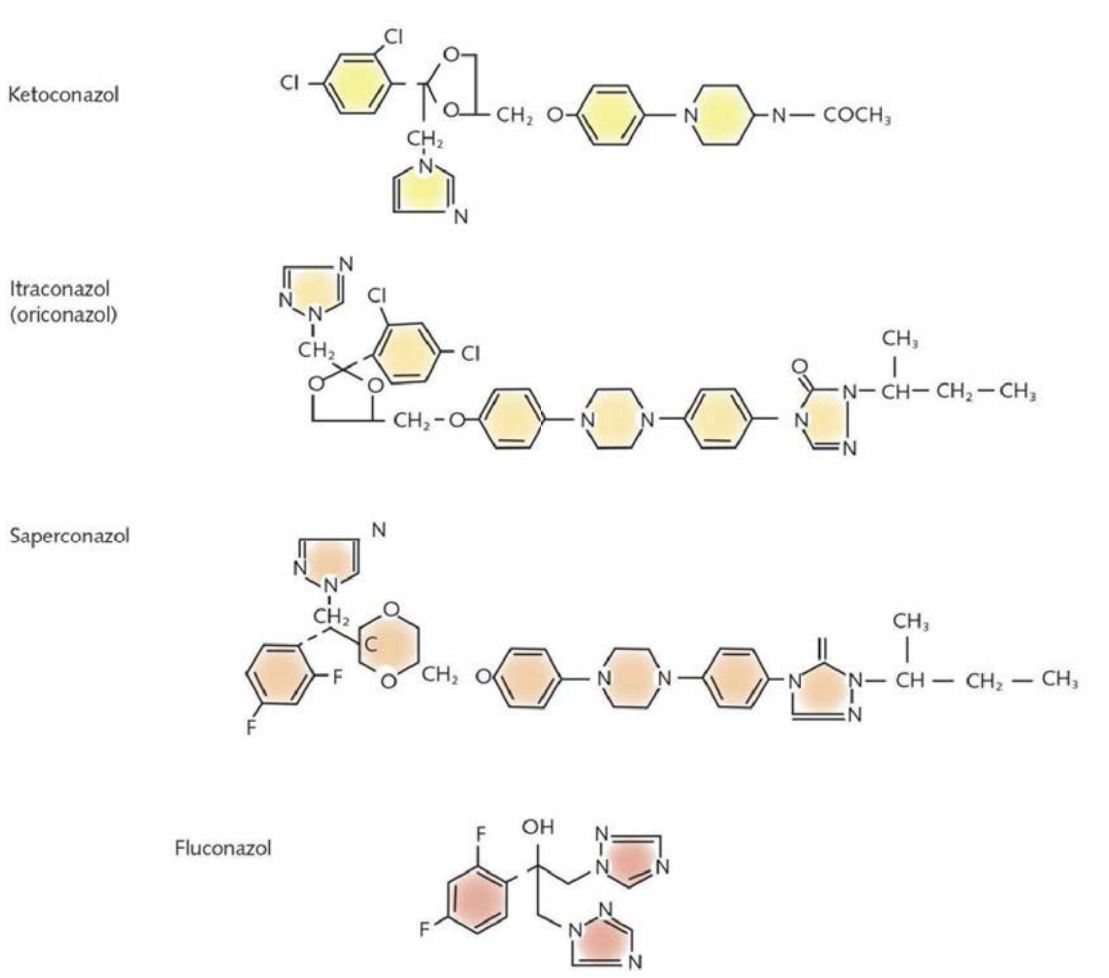


Figura 36-10. Estructuras químicas de imidazoles sistémicos.

Su principal sitio de actividad es la membrana celular (figura 36-8); inhibe la biosíntesis de ergosterol e interfiere con otros lípidos de membrana. Se ha postulado el bloqueo de la lanosterol 14-α-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; de manera excepcional 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.

Existe 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 emplea 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 aplástica, agranulocitosis y SIDA.

Debe valorarse la proporción entre riesgo y beneficio del tratamiento que exceda seis semanas.

Se proporcionan 200 mg/día durante 4 a 8 semanas en dermatofitosis de cualquier localización, excepto en tiña de la cabeza y en onicomicosis; en la primera sólo se recomienda si se observa 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 usar 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 2 a 6 semanas según la localización; en vaginitis se recomiendan 200 a 400 mg/día por 5 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 entomoftoromicosis. Los resultados son poco satisfactorios en esporotricosis fija o linfangítica, cromoblastomicosis y lacaziosis (lobomicosis). Se ha encontrado resistencia, en particular por *Candida* (cap. 20).

Se tolera bien; las reacciones adversas son de 7%; en 70%, son gastrointestinales o dermatológicas: náuseas y vómito (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 dura más de siete 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 antiácidos, anticolinérgicos, antiparkinsonianos, prostaglandinas, antagonistas de los receptores H_2 (como cimetidina y ranitidina), así como sucralfato y 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; eleva 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 usa con astemizol, cisaprida y terfenadina, tiene efectos cardiotóxicos, como la prolongación del espacio Q-T o la taquicardia ventricular polimorfa (*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 36-4); 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

Compuesto triazólico de segunda generación, sintetizado como oriconazol 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 36-10).

Se absorbe por vía oral; al parecer la absorción se incrementa con el consumo simultáneo de refrescos de cola (p. ej., Coca-Cola®) o con los alimentos (con el estómago vacío su biodisponibilidad es sólo de 55%). En 99% se une a proteínas plasmáticas; es altamente lipófilo y muestra gran afinidad por las proteínas tisulares. Tiene vida media de 15 horas y se metaboliza de preferencia en hígado; se elimina

CUADRO 36-4. 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 de 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
	Sucralfato	Tacrolimus
		Vincristina

casi sin cambios por la orina y las heces. Una proporción alta se excreta con el sebo; se libera del plasma a los queratinocitos, por lo que presenta fuerte adherencia a la queratina; se excreta por el sudor pasadas 24 horas de administración y su incorporación a la capa basal es moderada. En las uñas, se difunde por la lámina y a través del lecho ungueal; en la capa córnea persiste hasta cuatro semanas después de interrumpir el tratamiento. Cuando se administra como terapia intermitente, su concentración en el pelo aumenta con el número de pulsos, por lo que se considera una buena opción para el tratamiento de tiña de la cabeza.

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 36-8).

Está indicado casi en todas las micosis sistémicas: paracoccidioidomicosis, blastomicosis (pulmonar y extrapulmonar) coccidioidomicosis, histoplasmosis, aspergilosis, criptococosis meníngea, peniciliosis y en otras micosis oportunistas, como fusariosis. 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*.

También por vía oral, está indicado como profiláctico en infecciones por *Candida* y *Aspergillus*. No está claro su beneficio en onicomicosis por hongos no dermatofitos.

Está disponible en cápsulas de 100 mg; se suministra una al día en adultos; en niños se emplean 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.

Se observa 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 2 a 3 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: hidroxiitraconazol. 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 forma 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 2 a 4 semanas; en tiña de la ingle y de los pies, durante 1 a 2 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 onicomicosis; se emplean 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 al día durante 10 a 30 días.

Tiene mejor absorción por vía oral y vida media más prolongada; en mucosas, se detecta hasta 8 horas después de su uso, y puede tener sabor desagradable; en candidosis bucofaríngea se emplea 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, especialmente en los 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 (BUN); en 1 a 2%, existe 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 eleva el riesgo de rabdomiólisis. La eficacia del itraconazol se reduce con el uso concomitante de bloqueadores H_2, fenitoína (también se incrementan los valores de ésta) y rifampicina. Debe usarse con precaución con anticoagulantes orales (warfarina), o con digoxina, pues incrementa su toxicidad; quizá aumenten las concentraciones de loratadina, pero no se presenta evidencia de arritmias cardiacas; con sulfonilurea tal vez ocurra ototoxicidad; con ciclosporina, se incrementan tanto el riesgo de toxicidad renal como las concentraciones de tacrolimús 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 muy hidrosoluble, de bajo peso molecular, aprobado por la FDA a principios de la década de 1990-1999, pero en EUA no se acepta la indicación para las onicomicosis ni otras dermatofitosis. Es un alcohol terciario bistriazol con estabilidad metabólica (figura 36-10). Inhibe la síntesis de esteroles en la membrana de los hongos y sólo en dosis mayores a las terapéuticas tiene efecto sobre enzimas de mamíferos (figura 36-8).

Se absorbe por vía oral aun en presencia de alimentos, antagonistas H_2 y antiácidos. La biodisponibilidad excede 90%; se une a proteínas en pequeña cantidad (11%). Tiene vida media de casi 30 horas (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 córnea, humor acuoso y vítreo en conejos. Las concentraciones en LCR, saliva, esputo y vagina se aproximan a las del plasma. Se metaboliza poco en el hígado. Se excreta en 4 a 5 horas, sobre todo por los riñones (80%); también se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Es fungicida; actúa contra mohos y levaduras.

Está indicado en micosis superficiales y sistémicas, especialmente en endocarditis por *Candida*; candiduria; candidosis bucofaríngea, vaginal, o esofágica; meningitis criptococócica; aspergilosis; coccidioidomicosis 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, las onicomicosis y la candidosis mucocutánea crónica, pero en Latinomérica se usa con regularidad.

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 tópicas, 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 emplean 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 existe fungemia, se utilizan 100 mg por vía intravenosa cada 48 horas, 13 dosis. Ante micosis urinarias, 50 a 100 mg/día por 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 1 a 3 semanas; se eliminan las levaduras en 50 a 90%; también es muy útil para esta localización la presentación en supositorios. En candidosis profundas se emplean 200 a 400 mg/día durante un mes como mínimo. Se ha usado en candidemia, candidosis bucofaríngea y meningitis causada por *Cryptococcus* en pacientes con infección por HIV, en dosis de más de 800 mg/día.

Se recomienda la dosis completa si la depuración de creatinina excede 0.8 ml/seg (50 ml/min); 50% de la dosis si es de 0.35 a 0.8 ml/seg, y 25% si es de 0.18 a 0.35 ml/seg (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 36-4).

No cambia la farmacocinética de la antipirina ni de los anticonceptivos, pero por el riesgo de interacción se recomienda precaución con la fenitoína, anticoagulantes (acenocumarol), sulfonilureas, ciclosporina, rifampicina e 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 anormalidades 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 36-11); 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 horas 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,*

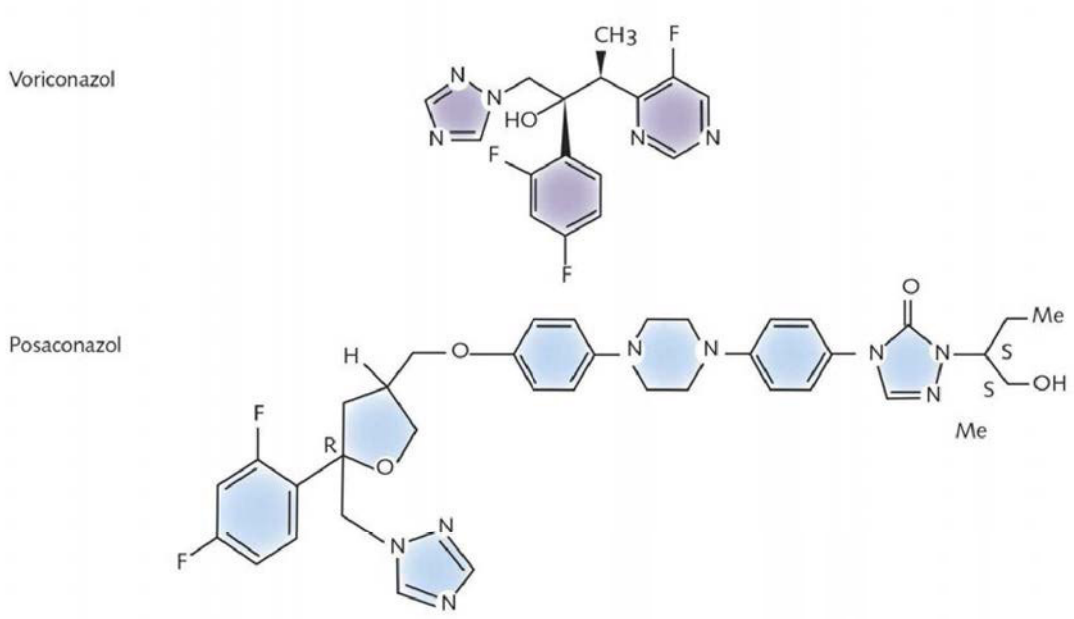


Figura 36-11. Estructuras químicas del voriconazol y posaconazol.

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, candidosis en no neutropénicos, infecciones por *Scedosporium* y por *Fusarium*.

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 ámpula 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 HIV con candidosis esofágicas tiene eficacia de 80 a 100% con 200 mg 1 o 2 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 relacionadas con cifras séricas altas), fiebre, náuseas, vómito, diarrea (poco frecuente), cefalalgia, edema periférico, dolor abdominal, alteraciones respiratorias y erupciones cutáneas (en 7%). No se ha confirmado la vinculación 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 (figura 36-11). Tiene baja solubilidad en agua, es más soluble en lípidos que fluconazol. Se presenta para consumo oral sin que el pH gástrico influya en su absorción. Su pico de acción se presenta a las 6-6.5 horas tras su ingesta, tiene una vida media de 20-35 horas. Se metaboliza en hígado y excreta por degradación hepática, eliminándose a través de las heces. No requiere ajustes ante insuficiencia renal o hepática.

Su espectro incluye a las cepas resistentes de *Candida, C. neoformans, Aspergillus, Rhizopus, Rhizomucor, Cunninghamella, Mucor, B. dermatitidis, Coccidioides* spp., *H. capsulatum* y *Fusarium.* Se considera el tratamiento de primera elección en casos de candidosis orofaríngea e invasiva, aspergilosis invasiva, hialohifomicosis por *Fusarium*, y coccidioidomicosis resistente a tratamiento (incluso con resistencia a voriconazol y anfotericina B), así como para la profilaxis en postrasplantados de médula ósea, enfermedad injerto contra huésped, neoplasias hematológicas, neutropénicos, síndromes mielodisplásicos y pacientes con leucemia mieloide.

Se encuentra en perfeccionamiento un profármaco para administración intravenosa.

Ha sido usado en eumicetoma y cromoblastomicosis resistentes a los tratamientos habituales, así como otras micosis subcutáneas y sistémicas, 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 existe respuesta de 70%. En pacientes con trasplante de médula ósea y enfermedad de injerto contra huésped reduce la incidencia de micosis sistémica, en especial de aspergilosis. La dosis como tratamiento profiláctico son 200 mg 3 veces al día, que además impregnan a los fagocitos del fármaco, lo cual favorece su eficacia; y una dosis de 200 mg/día son suficientes para tratar las candidosis en mucosas.

Como efectos adversos llegan a observarse síntomas gastrointestinales, cefalea y erupciones acneiformes. Se recomienda llevar a cabo un análisis de los niveles de electrólitos en suero antes de iniciar el tratamiento con este fármaco a fin de evitar probables arritmias.

Aumenta los niveles de los bloqueadores de canales de calcio, ciclosporina, tacrolimús, sirolimús, quinidina, rifampicina y benzodiacepinas. A su vez, la cimetidina, carbamazepina, efavirenz y rifampicina disminuyen las concentraciones del posaconazol.

Ravuconazol

Es un derivado triazólico de acción prolongada y amplio espectro. Se absorbe con rapidez 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*, dermatofitos y *Rhizopus oryzae*. 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 dan 200 mg/día por 5 días.

Interactúa con inhibidores de proteasas; por 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, prurito 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*, *Neoscytalidium* y *Scedosporium prolificans*. Ha mostrado buena actividad contra *Candida* spp., *C. tropicalis*, *Malassezia* spp., *C. neoformans* y *C. gattii,* aun 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 a 320 mg/día; puede haber resistencia cruzada con fluconazol. Sus efectos colaterales incluyen cefalalgia, vómito y diarrea.

Terconazol

Derivado cetal-triazólico de uso tópico (figura 36-9). 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 emplear la crema vaginal al 0.4% una vez al día durante siete días, o 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 mucorales. Tiene actividad limitada contra *S. schenckii* y *Fusarium* spp. Los estudios clínicos en fase II han mostrado igual eficacia en dosis de 50 a 100 mg/día y 400 mg/semana, comparado con el fluconazol, 100 mg/día. Como efectos colaterales, hasta el momento sólo se han reportado cefalalgia, faringitis y rinitis.

Pramiconazol

Es un triazol de amplio espectro con actividad *in vitro* frente a *Candida*, *Malassezia,* dermatofitos y otras especies de hongos. Se ha observado eficacia en el tratamiento de micosis superficiales, por lo que está indicado en dermatofitosis, pitiriasis versicolor, candidosis cutánea y vulvovaginal. La dosis para el tratamiento de pitiriasis versicolor, tiñas del cuerpo e intertrigos dermatofíticos es de 200 mg/día durante 2 o 3 días, y para las infecciones por *Candida* es de 200 mg/día en una sola dosis. 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 diafragmática en hijos de madres que recibieron fluconazol, terconazol, ketoconazol o miconazol durante el primer trimestre de la gestación. Asimismo, se ha encontrado vinculación 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 y ha sido registrada en algunos casos de terapia profiláctica prolongada. Involucran acumulación de mutaciones en el gen ERG11, que codifica para la 14α-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

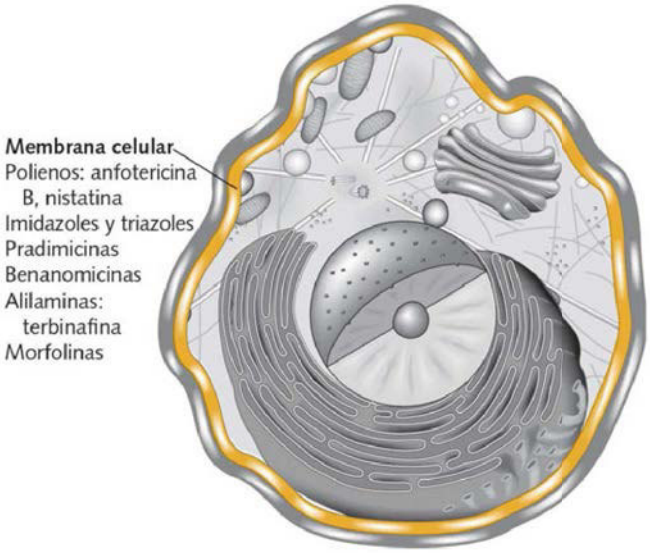


Figura 36-12. Sitio de acción de las alilaminas y morfolinas.

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 14α-desmetilasa.

Alilaminas

Antimicóticos sintéticos cuya estructura consta de dos anillos bencénicos unidos a un grupo naftilo y a uno amino (figuras 36-12 y 36-13). 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. *In vitro*, poseen actividad contra dermatofitos, *Aspergillus* y *Candida*. Se presentan dos preparados, la naf-

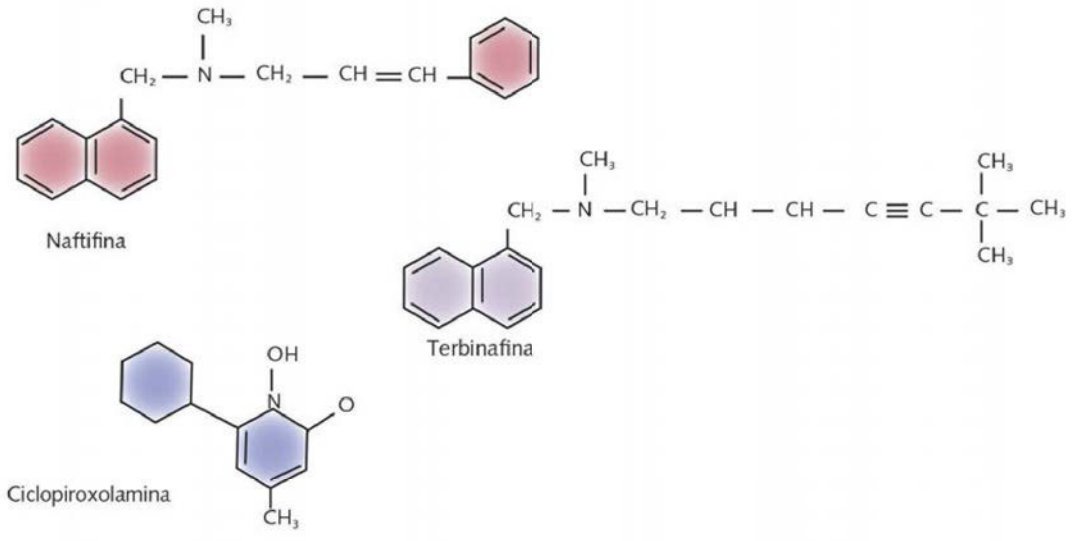


Figura 36-13. Estructuras químicas de las alilaminas y ciclopiroxolamina.

tifina por vía tópica y la terbinafina por vía oral y tópica; la presentación oral se usa de manera fundamental en dermatofitosis, especialmente en uñas, pero se han registrado buenos resultados en varias micosis profundas.

Naftifina

Es una alilamina sintética que de modo original se sintetizó para tratar trastornos del SNC (figura 36-13). Su nombre proviene de los componentes de su estructura química: [E] *N*-cinamil-*N*-metil-1-naftalenometil-amina-3-fenil-2-propen-1-amina. Tiene 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 efectiva en pitiriasis versicolor y candidosis cutánea; tiene penetración buena en la queratina y los folículos pilosos (indicaciones no aprobadas aún por la FDA). Se aplica a diario por 15 a 30 días. Como efectos adversos se presentan resequedad, 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-naftalenemetenamina; fue desarrollado en 1979 a partir de la modificación a la fórmula de la naftifina (figura 36-13). Se absorbe por vía oral en 70% y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 2 horas, se detecta en piel a los dos días y se elimina por el estrato córneo y por el sebo en 3 a 5 días. Cuando se administra durante 12 días, persiste hasta por 2 a 3 semanas; si se suministra por 14 días, se detecta en pelo hasta 50 días después de la última dosis, por lo que es más efectiva en parasitaciones de tipo endothrix, ya que se acumula en la vaina del pelo. No se detecta en sudor ecrino. 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. Es metabolizada en 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 (figura 36-13).

Es fungicida *in vitro* e *in vivo* al inhibir la epoxidación del escualeno. Es activa contra dermatofitos, y tiene poca acción contra las 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 y existe una nueva formulación en gránulos, para niños mayores de cuatro años. Por vía oral, se administran 250 mg cada 24 horas. No existe 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 por 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. En *tinea pedis* las alilaminas son superiores a los azoles, pero en otras dermatomicosis no se observa diferencia estadísticamente significativa.

No se recomienda ante azoemia (azotemia) o insuficiencia hepática avanzada, debido a que las concentraciones plasmáticas aumentan hasta cifras impredecibles.

Los efectos adversos son escasos: cefalea, somnolencia, irritación gástrica, alteraciones del gusto, náuseas, vómito y, a veces, eccema. Rara vez aparecen neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. También se ha informado exacerbación de lupus eritematoso sistémico y, de forma reciente, 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 se encuentran reducción de las concentraciones plasmáticas de rifampicina y cimetidina; potencialmente podría interferir en el sistema de citocromo P450, por lo que se deben observar precauciones al usarla con ciclosporina A o terfenadina.

Ciclopiroxolamina

Es un sustituto de la piridona para uso tópico. Su fórmula es 6-ciclohexil-l-hidroxi-4-metil-2(IH) piridona ($C_{12}H_{17}NO_2$) con peso molecular de 268 g/mol (figura 36-13). Puede penetrar en la queratina dura con rapidez y penetra hasta la dermis media con una vida media de 1.7 horas. También puede depositarse en los folículos pilosos y glándulas sebáceas.

Es fungicida por su afinidad a cationes trivalentes como 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 efec-

to 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, Actinomycetes, Aspergillus, Phialophora, Epidermophyton floccosum, Microsporum 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.

Se ha desarrollado una laca que combina el antimicótico con hidroxipropilquitosán, un vehículo transportador hidrosoluble obtenido a partir de la quitina presente en el caparazón de crustáceos como el cangrejo, y cuya aplicación se realiza diariamente por las noches y se retira con el baño diario sin necesidad de emplear removedores químicos.

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 usó 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 utiliza 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 6 a 8 meses, o hasta dos años. Se han comunicado como efectos adversos prurito y vesículas.

Butenafina

Se introdujo en Japón en 1992; la FDA aprobó este fármaco en 1997, y en México se introdujo en 2006 (figura 36-14).

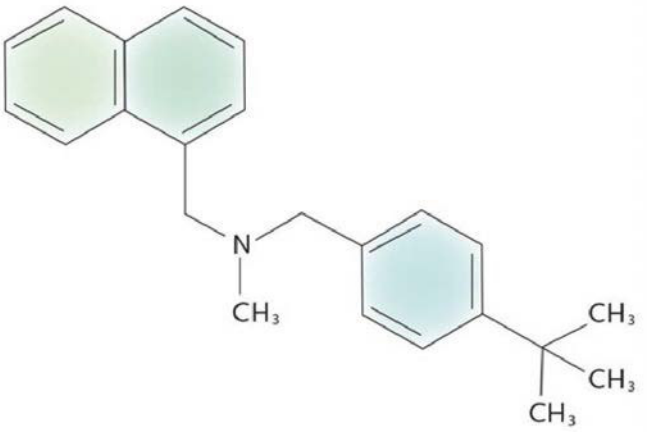


Figura 36-14. Estructura química de la butenafina.

El clorhidrato de butenafina es una bencilamina con la siguiente estructura: *N*-(4-tert-butilbencil)-*N*-metil-1-naftalenemetilamina; 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 con fuerza 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; 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 sólo con dos semanas de tratamiento. También se ha indicado en el tratamiento de pitiriasis versicolor y en la tiña del cuerpo. Sus efectos adversos son raros e incluyen eritema e irritación local.

Antibióticos peptidonucleósidos

Fueron aislados por primera vez por Hanz Zähner 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 para parásitos de frutas y vino, y acaricida; actúan contra grampositivos y gramnegativos y no son tóxicos para plantas, pescados ni

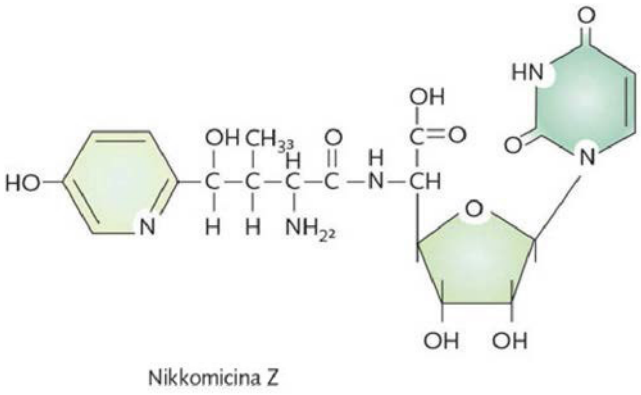


Figura 36-15. Estructura química de la nikkomicina Z.

mamíferos. Su acción en *C. albicans* es baja, pero *C. immitis* es muy susceptible.

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 36-15). Son inhibidores competitivos de la quitina sintetasa de la pared celular; esta enzima lleva a cabo 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 fármacos que han mostrado sinergia con algunos derivados triazólicos, 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 (figura 36-16). Los lipopéptidos semisintéticos incluyen cilofungina (Lilly), caspofungina (MSD), micafungina, anidulafungina y neumocandinas. Generan nefrotoxicidad y hepatoxicidad 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 fermenta-ción del hifomiceto marino *Zalerion arboricola*, reclasifi ca-do por Bills en 1999 como *Glarea lozoyensis*, aislado en el valle del río Lozoya en España.

Corresponden a lipopéptidos incluidos en equinocandinas (fi gura 36-16), que actúan al inhibir la enzima glucano sintetasa e impiden la síntesis de polímeros de glucanos, que son los componentes más importantes de la pared celular de muchos hongos patógenos; este hecho es muy importante, dado que esta enzima confi ere 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.

La neumocandina B es activa contra varios hongos, así como contra *P. jiroveci* (en sus fases de trofozoíto 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, en especial 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 reducido espectro.

Existe una segunda generación de derivados semisintéticos de equinocandinas y neumocandinas con un espectro más amplio y mejores características farmacológicas. Su

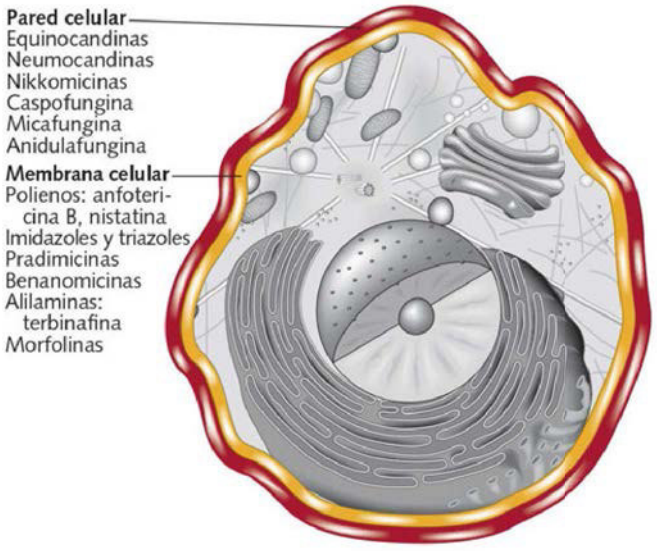


Figura 36-16. Sitio de acción de equinocandinas, pradimicinas y benanomicinas.

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 (figura 36-16). Fue aprobada por la FDA en 2001.

Tiene una vida media de 9 a 10 horas 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. lusitaniae*, *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 (UCI), pero es la más costosa. En candidosis esofágica en pacientes con infección por HIV con recuentos de linfocitos CD4 menores de 50 cél/mm^3, se han encontrado índices de respuesta de 85%. No se conoce su utilidad en endocarditis, meningitis, osteomielitis, endoftalmitis 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 aplicarse con precaución en sujetos con infección por HIV.

La caspofungina constituye un liofilizado que se presenta en frascos ámpula de 56.4 y 75.6 mg. Se aplica por venoclisis, diluida en agua inyectable estéril, solución salina (250 ml) o solución Hartmann durante 1 a 2 horas; 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), hipercalcemia, 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 fármaco 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 sujeto con enfermedad de Hodgkin infectado por HIV-1, el cual 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 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. Su vida media es de 11 a 15 horas en adultos y menor en niños y su metabolismo es hepático, excretándose por las heces.

Su espectro es similar al de la caspofungina interfiriendo con la síntesis de la pared celular al inhibir la glucano sintasa; actúa en infecciones por *Candida*, incluso ante cepas resistentes a fluconazol como *C. parapsilosis* y *C. rugosa*, y contra *Aspergillus in vitro* y en modelos animales (figura 36-16).

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 ya que tiene buena penetración en tejidos hepático, renal, pulmonar y en mucosa gástrica. Se presenta en frascos ámpula de 50 y 100 mg, y se puede reconstituir con solución salina isotónica o glucosa al 5% para administración por vía intravenosa lenta, debe protegerse de la luz. En adultos con aspergilosis invasiva se administran 1.5 mg/kg/día (75 mg); para candidosis esofágica, la dosis es de 75-100 mg/día y en otras infecciones por *Candida,* 1 mg/kg/día (50 mg), y en infecciones por *C.* no *albicans,* 100 mg día. En general la dosis diaria recomendada para adultos con infecciones sistémicas es de 100 mg/día. No existe una dosis establecida en niños, en quienes se recomiendan dosis mayores, utilizándose 0.75 a 2 mg/kg/día.

Se han informado casos de pacientes con neoplasias hematológicas y tricosporonosis de brecha (*Trichosporon beigelii* y *T. asahii*) mientras recibían tratamiento con micafungina, sola o combinada con anfotericina B. La concen-

tración 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, vómito e hiperbilirrubinemia. También se han documentado efectos mediados por histamina, como eritema, erupciones cutáneas, prurito, edema facial y vasodilatación, estos efectos pueden evitarse si la infusión se ajusta para pasar en una hora o más tiempo. Rara vez sobreviene tromboflebitis en el sitio de aplicación.

Anidulafungina

Es un compuesto recién 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. Tiene un pico de acción a las 6-7 horas tras su administración y una vida media de 30 a 50 horas. Se presenta en frascos ámpula de 50 y 100 mg, y se recomiendan 50 mg/día en adultos. No requiere ajustes ante insuficiencia renal o hepática, recomendándose como la equinocandina en ambos casos. En candidosis esofágica se inicia con 100 mg/día y más tarde se continúa con la mitad de la dosis durante un curso de catorce días o siete días adicionales después de la resolución de los síntomas, mientras que para 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 existen datos de su uso en neonatos.

Los efectos colaterales incluyen cefalalgia, vómito, estreñimiento, náuseas, fiebre, aumento de enzimas hepáticas, neutropenia e hipopotasemia. Los efectos relacionados a una infusión rápida (por liberación de histamina) incluyen urticaria, rubor, prurito, disnea e hipotensión, por lo que ésta no debe exceder una velocidad de 1.1 mg/minuto.

Pradimicina

Es un polipéptido aromático, similar desde el punto de vista estructural a las benanomicinas que son derivados de actinomicetos (figura 36-16). 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 presenta 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. jirovecii* 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 mayor parte de los hongos patógenos, y de la proteína ribosomal P_0. 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. jirovecii*, y ha validado su sitio de acción en la vía de los folatos como el mejor fármaco 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 blasticidina y sinefungina interfieren con la síntesis de proteínas. Es atractivo el uso de inhibidores de topoisomerasas y poliaminas que se emplean 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 han 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, ya que se ha observado incremento de la resistencia a azoles en diferentes aislados de especies de *Candida*, como *C. guilliermondii*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*.

De manera reciente se ha identificado el complejo *Candida parapsilosis* conformado por tres especies (*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 y las otras dos 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-L-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.

genos 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 todavía no se han podido identificar inhibidores para todos ellos, las estrategias basadas en los 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.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que la colistina (un antibacteriano) posee actividad fungicida contra *Pseudallescheria*, *Exophiala dermatitidis* y *Geosmithia argilla-*

CUADRO 36-5. Antifúngicos sistémicos, mecanismo de acción, resistencia, vida media y eliminación.

Fármaco	Mecanismo de acción	Mecanismos de resistencia fúngicos	Vida media	Eliminación
		Azoles, imidazoles		
Ketoconazol	Inhibición de la 14α-desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14α-metilesteroles.	Alteraciones en el gen *ERG11*. Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa	7 a 8 h	Hepático, 13% renal
		Triazoles		
Itraconazol	Inhibición de la 14α-desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14α-metilesteroles. Además se entorpecen los sistemas de transporte electrónico.	Alteraciones en el gen *ERG11*. Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa.	15 a 30 y hasta 40 h	De manera bifásica. Principalmente hepática
Fluconazol	Inhibición de la 14α-desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14α-metilesteroles. Además actúa sobre enzimas mitocondriales catalasa, citocromo oxidasa y peroxidasa.	Alteraciones en el gen *ERG11*. Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa.	25 a 30 h	80 a 90% renal
Posaconazol	Inhibición de la 14α-desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14α-metilesteroles.	Alteraciones en el gen *ERG11*. Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa.	20 a 35 h	Hepática (excreción por las heces)
Voriconazol	Inhibición de la 14α-desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14α-metilesteroles.	Alteraciones en el gen *ERG11*. Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa.	12 h (aprox.)	Hepática y renal
Ravuconazol	Inhibición de la 14α-desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14α-metilesteroles.	Alteraciones en el gen *ERG11*. Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa.	120 a 140 h	Estudios en fase II
Pramiconazol	Inhibición de la 14α-desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14α-metilesteroles.	Alteraciones en el gen *ERG11*. Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa.	Datos aún no disponibles	Datos aún no disponibles
Albaconazol	Inhibición de la 14α-desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14α-metilesteroles.	Alteraciones en el gen *ERG11*. Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa.	Estudios en fase II	Estudios en fase II
Isavuconazol	Inhibición de la 14α-desmetilasa. Bloqueo en la síntesis de ergosterol con acumulación de 14α-metilesteroles.	Alteraciones en el gen *ERG11*. Aumento del flujo de salida del azol. Mayor producción de desmetilasa.	Estudios en fase III	Estudios en fase III

(*Continúa*)

cea, la cual se potencia al combinarla con voriconazol, anfotericina y caspofungina; convirtiéndose en una alternativa prometedora sobre todo en pacientes con micosis sistémicas que padecen fibrosis quística.

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 eleve 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 criptococo, 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 existe sinergia de interacciones con caspofungina cuando se combina con tacrolimus.

CUADRO 36-5. Antifúngicos sistémicos, mecanismo de acción, resistencia, vida media y eliminación (*Continuación*).

Fármaco	Mecanismo de acción	Mecanismos de resistencia fúngicos	Vida media	Eliminación
		Polienos		
Anfotericina B	Unión al ergosterol de la membrana fúngica, formación de "poros".	Sustitución del ergosterol por otros esteroles precursores.	24 h, puede ser hasta 15 días	Excreción lenta renal y 4 a 5% en forma activa por orina
		Alilaminas		
Terbinafina	Inhibe epoxidación de escualeno.	No se conoce.	12 h, se extiende hasta 200 h en insuficiencia renal	80% renal 20% hepática
		Neumocandinas		
Caspofungina Micafungina Anidulafungina	Inhibe formación de 1-3 β-glucanos en pared celular.	Mutaciones en el gen *FKS1* que codifica una subunidad de sintetasa de 3 β-glucanos.	9 a 10 h Anidulafungina, 30 a 50 h	Micafungina, metabolismo hepático con excreción fecal
		Diversos		
Nikkomicina Z	Inhibidor competitivo de sintasa de quitina de pared celular.	No disponibles 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 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

CUADRO 36-6. Antimicóticos en niños, dosis e indicaciones.

Medicamento	Indicaciones	Dosis en niños
Griseofulvina	Dermatofitosis. El mejor para tiña de 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 *Coccidioides* sp. Profilaxis en *Candida* sp.	6 a 12 mg/kg/día VO o IV
Voriconazol	Aspergilosis diseminada, candidosis invasiva en pacientes no neutropénicos Infecciones por *Fusarium* o *Scedosporium* 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 *Aspergillus*, *Fusarium*, *Coccidioides* 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 *Cryptococcus* o *Candida* sp.	100 mg/kg VO en 3 o 4 dosis
Anfotericina B	Micosis invasivas. Candidosis diseminada, meningitis por *Cryptococcus*	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 neutropénicos con fiebre Segunda línea en aspergilosis	70 mg/m^2 IV (día 1) y 50 mg/m^2 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.
Abreviaturas: IV, por vía intravenosa; VO, por vía oral.

La combinación azol-azol en modelos animales (por ejemplo, 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 en estudios *in vitro* y en modelos animales de experimentación.

Medicamentos por evitar durante el embarazo y la lactancia

Categoría X. Altamente inseguro en 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, dapsona (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, ciclopirox, cimetidina, clindamicina, clioquinol, clotrimazol, dicloxacilina, eritromicina, metronidazol, mupirocina, oxiconazol, penicilina, terbinafina, tetraciclinas, miconazol, naftifina y nistatina tópica.

Categoría A. Seguridad establecida por estudios en humanos.

Sin clasificar. Existen medicamentos por lo general aceptados como seguros, de seguridad desconocida o controvertida, además de otros reconocidos como inseguros.

Antimicótico idóneo

Se considera como tal un producto fungicida *in vivo*, preferentemente 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 los inmunodeficientes; que pueda emplearse 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 fármaco 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 36-5 se presentan los mecanismos de acción, de resistencia, vida media y de eliminación de la mayor parte de los antifúngicos sistémicos, mientras que en el cuadro 36-6 se muestran sus indicaciones en niños y su posología pediátrica.

Bibliografía

Amichai B, Nitzan B, Mosckovitz R, Shemer A. *Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study.* Br J Dermatol 2010 162:46-50.

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.

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.

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.

Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Giusiano G *et al.* *Sertaconazole: an antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis.* Expert Rev Anti – Infective Ther 2013; 11 (4):347-358.

Carter T, Druschel C, Romitti P *et al.* *Antifungal drugs and the risk of selected birth defects.* Am J Obstet Gynecol 2008; 198:191e1-191e7.

Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T *et al.* *The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: A meta analysis.* J Am J Med 2007; 120:791-798.

Elewski BE, Rich P, Pollak R *et al.* *Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase 3 multicenter, randomized, double-blind studies.* J Am Acad Dermatol 2013; 68: 600-608. 2012.

Faergemann J, Todd G, Pather S *et al.* *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.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC *et al.* *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12a ed. Tomo II. México. McGraw-Hill 2011: Cap. 57.

Grover C, Arora P, Manchanda V. *Comparative evaluation of griseofulvin, terbinafine and fluconazole in the treatment of tinea capitis.* Int J Dermatol 2012; 51:455-458.

Hay JR. *Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses.* Br J Dermatol 1999; 141(Suppl 56):36-40.

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.

Huang X, Wang F, Chen Y *et al.* *A multicenter, open–label study of posaconazole oral suspension in the treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of first – line therapy.* Future Microbiol 2012; 7 (2):201-209.

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.

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.

Jarratt M, Jones T, Kempers S, Rich P *et al.* *Luliconazole for the treatment of interdigital tinea pedis: a double blind vehicle–controlled study.* Cutis 2013; 91:203-210.

Jo Siu WJ, Tatsumi Y, Senda H *et al.* *Comparison of in vitro antifungal activities of efinaconazole and currently available antifungal agents against a variety of pathogenic fungi associated with onychomycosis.* Antimicrob Agents Chemother 2013; Jan on line.

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.

Koga H, Nanjoh Y, Makimura K, Tsuboi R. *In vitro antifungal activities of luliconazole, a new topical imidazole.* Med Mycol 2009; 47:640-647.

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.* *Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: A randomized non-inferiority trial.* Lancet 2005; 366:1435-1442.

Lin AN, Nakatsui T. *Salicylic acid revisited.* Int J Dermatol 1998; 37:335-342.

Lurati M, Baudraz-Rosselet F, Vernez M *et al.* *Efficacious Treatment of Non-Dermatophyte Mould Onychomycosis with Topical Amphotericin B.* Dermatology Jan 2012.

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 it 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 fluconazole and voriconazole.* Med Mycol 2005; 43:505-510.

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 refractary 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.

Reeder NL, Xu J, Youngquist RS *et al.* *The antifungal mechanism of action of zinc pyrithione.* Br J Dermatol 2011; 165 (suppl 2)9-12.

Rotta I, Sanchez A, Gonçalves PR *et al.* *Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: a systematic review.* Br J Dermatol 2012; 166:927-933.

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.

Schemuth H, Dittmer S, Lackner M, Sedlacek L *et al.* *In vitro activity of colistin as a single agent and in combination with antifungals against filamentous fungi occurring in patients with cystic fibrosis.* Mycoses 2012; 1-7.

Schmalreck AF, Willinger B, Haase G, Blum G *et al.* *Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeasts isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi – centre study.* Mycoses 2012; 55: e124-e137.

Scott LJ, Simpson D. *Voriconazole. 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.

Sorbera LA, Bartoli J, Castañar JI. *Albaconazole antifungal.* Drug of the Future 2003; 28:529-537.

Stevens DA. *Advances in systemic antifungal therapy.* Clin Dermatol 2012; 30: 657-661.

Tatsumi Y, Nagashima M, Shibanushi T *et al.* *Mechanism of antifungal action of efinaconazole, a novel triazole agent.* Antimicrob Agents Chemother *2013* on line March 5.

Vásquez del Mercado E, Arenas R. *Antimicóticos en niños.* Dermatol Ped Latinoam 2007; 5(3):155-163.

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.

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		
			Tabs. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra
Ácido undecilénico y undecilenato de cinc	Desenex Micotex	Aventis Genomma				5 g/2 g 4 g/1 g	9/2	Polvo aerosol 2/20 Polvo 2/17
Amorolfina	Loceryl Onylaq	Galderma				2.5 mg/g		Sol. 5% uñas Sol. 5% uñas
Anfotericina B					Fco. amp. IV			
	Terix Abelcet	TEVA Armstrong			50 mg 50 mg/10 ml 100 mg/20 ml			
+ desoxicolato de sodio	†Amfostat	Bristol/Myers/ Squibb			50/41 50 000 UI			
+ liposomas	†Ambisome	Astellas Pharma			50 mg			
+ sulfato de colesterilo (dispersión coloidal)	Amphocil	TEVA			50 000 UI (50 mg/100 mg)			
Anidulafungina	Equaltha	Pfizer			Fco. amp. IV 100 mg			
Benzalconio, cloruro de + cinc	Derman	KSK Labs.						Polvo 80 g
Bifonazol	Mycospor	Bayer				1	1	
+ urea 40%	Mycospor onicoset	Bayer						Pomada para uñas
Butenafina	Derfina	Valeant				1%		
	Lexoderil	Advaita				1%		
Caspogungina	Cancidas	MSD			Fco. amp. IV 50 mg, 70 mg			
Ciclohexidina	Hibiscrub	ICI					Tópico 4%	
Ciclopiroxolamina	Loprox	Sanofi/Aventis				1%		8% laca
	Funamix	Advaita						8% laca
	Bonnetril	Glenmark				1%		
	Stiprox	Stiefel						Champú, 1%, 1.5%
+ cinc, piritionato de	Kelual DS	Ducray						Champú, ciclopiroxolamina 1.5%, piritionato de cinc 1%
+hidroxipropilquitosán	Niogermox	ISDIN						8% laca

Clofazimina	†Lamprene	Novartis	50, 100*					
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	Tetraderm	Darier				1/0.05 g/0.1 g		
+ gentamicina	Betrigen	IQFA				1/0.05 g/0.1 g		
	Gelmicin	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				0.05 g/0.1 g		
	Barmicil compuesto	Química Son's				1/0.05 g/0.1 g		
Disulfuro de selenio	Selsun	Abott					Champú 1%	
	Selsun Oro	Abott					Champú 2.5%	
	Squanorm	Ducray					Champú 1%	
Econazol	Pevary I-lipogel	Janssen-Cilag					Gel liposomas 1%	
Fenticonazol	Lomexin	Nycomed				2		Óvulo 1 g.
Fluconazol	Afungil	Senosiain	100, 150 *					
	Difusel	Medix	100, 150					
	Diflucan	Pfizer	50, 100,150*	50	Fco. amp. 50 ml (2 mg/ml)			
	Flucoxan	Pisa			Fco. amp. 100 mg			
	Fluxes	Sandoz	100, 150					
	Lanfluzol	Landsteiner	50, 100, 150					
	Neofomiral	Silanes	100, 150					
	Oxifungol	Armstrong	50, 100					
	Zilrin	Raam Sahuayo	100, 150					

(*Continúa*)

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación sistémica			Presentación local		
			Tabs. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra
	Zolbru	Bruluart	150					
	Zoldicam	Rayere	50, 100, 150					
+ tinidazol	Afumix	Senosiain	37.5/500					
+ tinidazol + azitromicina	Trivafluc	Medix	37.5/500/250					
Flutrimazol	Micetal	Hormona				1	1	Champú 1%
5-fluorocitosina	†Ancobon	Roche-Syntex	250, 500					
	†Ancoril							
	†Oncovan							
Griseofulvina	Fulcin forte	Darier	125, 500					
	Grisovin	Glaxo-SK	125, 250, 500					
Isoconazol	Icaden	Intendis				1	1 Aerosol	
	Icaden V	Intendis						600 mg óvulos
	Nocazin	Alpharma				1		
+ diflucortolona + neomicina	Sheriderm	Schering Plough				1/0.1/0.3		
Itraconazol	Carexan	Pisa	100*					
	Congox	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					
+ secnidazol	Sporasec	Janssen-Cilag	33.3/166.6					
	Gitrasek	Chinoin	33.3/166.6					
Ketoconazol	Acorazol	Collins	200			2		
	Conazol	Liomont	200			2		
	Eurolat	Euromex				2		
	Fungicream	Andrómaco				2		

	Fungoral	Janssen-Cilag	200			2		Champú 2%
	Ketomed	Medihealth						Champú 2%
	Ketowest	Anafam	200 mg					
	Konaderm	Valeant				2		Polvo 2%
	Konaturil	IQFA	200 mg					
	Ketodex	Darier				2		
	Lizovag	Novag	200			2		
	Nizoral	Janssen-Cilag	200	2 ml		2		Champú 1, 2%
	Onofin-K	Rayere	200			2		
	Remecón	MexAmerica				2		
+ cinc	Revita	DS Laboratories						Champú 1%
	Tiniazol	Liferpal				2		
	Termizol	Fustery	200			2		
	Mycodib	DIBA	200	2 ml		2		
	Triatop	Janssen-Cilag						Champú 1%
+ clindamicina	Femisan	Grossman				8 g/2 g		
	Trexen Duo	Asofarma						Óvulo 400 mg/100 mg
Micafungina	†Fungard	Fujisawa			Fco. amp. 50 y 100 mg.			
	†Mycamine	Astellas Pharma			Fco. amp. 50 y 100 mg.			
Miconazol	Daktarin	Janssen-Cilag				2		Gel oral
	Gyno-Daktarin	Janssen-Cilag						400 mg óvulos
	Lotrimin AF	Schering-Plough				2		Polvo, Aerosol
	Nacomic	Alpharma				2		
	Neomicol	Medix				2		
	Zonilan	Landsteiner Scientific				2		
+ óxido de zinc	Bebektin	Janssen-Cilag				2		
+ metronidazol	Gynotran	Bayer Schering						Óvulos
+ kentaserina y metronidazol	Sufrexal combi	Janssen-Cilag						Óvulos
Nistatina	Mibesan-S	Alpharma		100 000 UI/ ml				

(*Continúa*)

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación sistémica			Presentación local		
			Tabs. (mg)	Cuch. (mg)	Otra	Crema (%)	Solución (%)	Otra
	Micostatin	Bristol-Meyers-Squibb	500 000 UI	100 000 UI/ml	100 000 UI gotas	100 000 UI		100 000 UI óvulos
	Nistaquim	Química y farmacia			100 000 UI gotas			
+ metronidazol	Flagystatin V	Sanofi/Aventis						100 000 UI óvulos
	Metrofur	Sanofi/Aventis						100 000 UI óvulos
+ metronidazol	Vagitrol V	Bayer						100 000 UI óvulos
+ fluocinolona	Nysmoson's V	Química Son's						100 000 UI óvulos
Octopirox	Sebamed	Bayer						Champú 1%
Piritionato de cinc	Head & Shoulders	Procter & Gamble						Champú 1.5%
	ZNP	Stiefel						Champú 1%
Pirictonolamina	Betapirox	Medihealth						Champú 1%
Posaconazol	Noxafil	Schering Plough		40 mg/ml				
Sulfato de cobre + sulfato de zinc	Dalidome	Serral						Polvo 18/62
	Daribur	Darier						Polvo 4/3
Sertaconazol	Ertaczo	Ferrer				2		
Sulfonamidas (DDS)	Dapsoderm X	Mex América	50, 100					
	Dapsone	Exp. Derm.	50					
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 Son's	80/400 160/800	80/400				
	Barciprim	Sydenham	80/400 160/800					
	Ectaprim	Liomont	80/400	80/400				
	Ectaprim F	Liomont	160/800					
	Septrin	Glaxo SKB	80/400		80/400 dispersable			
	Septrin F	Glaxo SKB	160/800					
	Servitrim	Sandoz	80/400					

	Servitrim F	Sandoz	160/800					
	Trimexazol	Valeant	80/400					
	Trimexazol F	Valeant	160/800		Fco. amp. IV 160/800			
Terbinafina	Fyterdin	Unipharm	250					
	Lamisil	Novartis	250			1	1	1 aerosol
	Losilot	Anafam	125, 250 mg*					
	Mycelvan	Liomont	250			1		1 spray
	Nafitev	TEVA	250					
	Unasal	Senosiain	250			1		
	Xilatril	Darier	250			1		1 y 10 laca ungueal
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. amp. IV 200 mg			
Yodoclorohidroxiquinoleína clioquinol	Vioformo	Novartis				3		
+ hidrocortisona	Vioformo-cort	Novartis				3/1		
+ betametasona	Clio-betnovate	Glaxo SKB				3/1		
	Diprosone-Y	Schering-Plough				3 mg/50 mg		
+ alantoína + alquitrán de hulla	Sebryl	Silanes						3/0.2/5 champú
+ alantoína + alquitrán de hulla + triclosán	Sebryl–plus	Silanes						3/2/3/0.3 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*.
Actinomycete Bacteria filamentosa grampositiva.
acuminado Con levantamiento central, puntiagudo.
adiaconidio Espora asexuada 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.
alergeno Antígeno que estimula una respuesta de anticuerpos IgE y puede inducir hipersensibilidad específica.
aleurioconidio *Véase* aleuriospora.
aleuriospora 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 asexuada, 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 (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 microorganismos.
antropofílico Dermatofito restringido a 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 (ascocarpo) 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 asexuado rectangular producido por desarticulación y fragmentación de una hifa; dt. artroconidio.
asca Estructura reproductora en forma de saco que contiene ascosporas.
Asco. Ver asca.
ascocarpo Cuerpo fructífero sexual que contiene ascas.
ascógeno Que da origen a ascas.
ascogonio Gametangio femenino.
Ascomata plural empleado para denominar de manera indistinta 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 mucorales; 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 el uso de azúcares.
balistospora Espora expulsada por su célula esporógena (basidiomycetes y entomoftorales).
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.

biverticilado Con 2 o 3 niveles de ramificaciones debajo de las fiálides, como en *Penicillium*.
blasto Alargamiento de un conidio antes de ser delimitado por un septo; da lugar a una blastospora.
blastoconidio *Véase* blastospora.
blastomicosis Micosis causada por *Blastomyces dermatitidis*.
blastospora Espora o conidio que se produce por gemación, como en levaduras; dt. blastoconidio.
botriomicosis Seudomicetoma producido por bacterias.
botriosa Forma de reproducción en la que se forman sincrónicamente varios conidios en la superficie de la célula conidiógena.
candelabro fávico Hifas que terminan en ramificaciones irregulares y anchas que semejan cuernos o astas. Típico de *T. schoenleinii*.
candidiasis *Véase* candidosis.
candidosis Micosis producida por levaduras del género *Candida*; dt. candidiasis.
cápsula Envoltura hialina y gelatinosa que rodea a una célula (p. ej., en *Cryptococcus*).
carotenoide Pigmento anaranjado, rojo o amarillo.
carpóforo Cuerpo fructífero de los Basidiomycetes.
catenulado En cadenas.
célula en avellana *Véase* Hulle, célula.
célula fumagoide Formas parasitarias de hongos dematiáceos en cromoblastomicosis; esclerote de Medlar/célula muriforme.
célula pie En *Aspergillus*, una hifa en la base del conidióforo; en *Fusarium*, el ángulo terminal de un macroconidio donde se une al conidióforo.
celulosa Carbohidrato con fórmula C_6O_5.
cenocítico Micelio continuo en hongos primitivos, con muchos núcleos y que no tiene tabiques o presenta muy pocos.
chancro Lesión infecciosa primaria que consiste en una ulceración.
cigomicosis (zigomicosis) *Véase* mucoromicosis.
cigospora *Véase* zigospora.
cigoto Célula diploide que resulta de la unión de dos células haploides.
circinado En forma de rueda.
clado Cada una de las ramas de un cladograma. Conjunto de especies emparentadas.
cladograma Árbol filogenético propuesto para agrupar a los seres vivos.
Cladosporium Género en dematiáceos.
cladosporium Reproducción asexuada en cadenas cortas y largas.
clamidoconidio *Véase* clamidospora.
clamidospora Célula resistente, grande y de pared gruesa, producida en condiciones de adversidad; puede ser intercalar o terminal; dt. clamidoconidio.
clava Estructura en forma de palo o bastón que rodea un grano.
cleistotecio Ascocarpo cerrado, es un cuerpo fructífero sexual oval o redondo.
coccidioidoma Cavidad fúngica causada por *C. immitis* o *posadasii*.
coccidioidomicosis Micosis causada por *Coccidioides immitis o posadasii*.
Coelomicetos Hongos miceliales con reproducción asexuada en un cuerpo fructífero.
Coelomycetes *Véase* coelomicetos.
collarete Collar pequeño que presentan las fiálides en la parte terminal; también aparece en la base de la columela por rotura del esporangio de los mucorales.
colonia Crecimiento del hongo.
columela Invaginación del esporangióforo dentro del esporangio, tiene forma de domo.
conidia *Véase* conidio.
conidio (conidium, pl. conidia). Espora externa asexuada, se forma en las hifas o en el conidióforo.
conidióforo Hifa reproductora especializada que produce esporas o conidios.
conidiógeno Célula que produce conidios.
conjugación Copulación o fusión de elementos sexuados.
contaminante Hongo saprofito muy difundido. *Véase* oportunista.
coremia *Véase* coremio.
coremio Conjunto de filamentos con esporas. *Véase* sinema.
criptococosis Micosis causada por *Cryptococcus* spp.
cromoblastomicosis Micosis verrugosa de piel y tejido celular, causada por hongos negros que producen células fumagoides *in vivo*.
cromomicosis Término usado para incluir micosis por hongos negros: cromoblastomicosis y feohifomicosis. Sinónimo de cromoblastomicosis.
cuerpo asteroide Cuerpo radiado formado por una levadura (antígeno) rodeada de material eosinófilo (anticuerpos). *Véase* Splendore-Hoeppli, fenómeno de.
cuerpo fructífero Término impreciso de una estructura reproductora.
cuerpo nodular Nudo de hifas.
dehiscencia Abertura por madurez.
delicuescente Que se disuelve o se hace líquido.
dematiáceo Hongo pigmentado o negro.
dendrítico Con ramificaciones irregulares.
dendrograma Representación esquemática de un árbol filogenético.
dentículo Pequeña proyección del filamento en el que se forma un conidio.
dermatitis Síndrome reaccional de la piel, inflamatorio o eccematoso.
dermatofito Hongo parásito de la queratina.
dermatofitoma Masa de filamentos dermatofíticos, subungueal.
dermatomicosis Micosis cutánea.
Deuteromycetes Hongos sin reproducción sexuada conocida (hongos mitospóricos o *Fungi imperfecti*).
dicarión Dos núcleos cercanos que derivaron quizá de diferentes células y que se dividen a la vez (n + n).
dicariótico Célula con dicarión.
dicotomía Ramificaciones repetitivas con brazos de tamaño más o menos uniforme.
dictioconidio *Véase* dictiospora.
dictiospora Espora mural pigmentada que se produce en un poro; dt. dictioconidio, porospora, poroconidio, fragmentospora.
didimosporo Conidio bicelular con un solo septo.
dimorfo Que tiene dos formas; se aplica a los hongos que se comportan como levaduras en tejidos y como mohos en forma saprofítica (no ocurre en *Candida* sp).
diploide Que contiene el número doble de cromosomas (2*n*).
disyuntor, órgano *Véase* órgano disyuntor.
ectoendothrix Invasión dermatofítica con esporas dentro y fuera del pelo. *Véase ectothrix*.

ectothrix Término incorrecto que indica invasión dermatofítica del pelo con esporas externas. V*éase ectoendothrix.*

endospora Espora interna, p. ej., *C. immitis*.

endosporulación Proceso de producción de endosporas.

endothrix Invasión dermatofítica por dentro del pelo.

epíteto El nombre de la especie o segunda parte del binomio latino.

equinulado Con espículas delicadas.

esclerote (*sclerotium*, pl. *sclerotia*). Masa de hifas que acumula sustancias de reserva; esclerocio.

esclerote de Medlar *Véase* célula fumagoide.

escútula Estructura micelial característica del favus.

espícula *Véase* dentículo.

espinuloso Que tiene espinas pequeñas.

espora Forma de reproducción sexuada o asexuada, interna o externa.

esporangio (pl. sporangia). Saco que contiene las esporangiosporas.

esporangióforo Hifa especializada, donde se desarrolla un esporangio.

esporangiospora Espora asexuada producida en un esporangio.

esporodoquio Conidios unidos al medio de cultivo a través de un estroma basilar.

esporotricosis Micosis producida por el complejo *Sporothrix schenckii*.

esterigma (pl. sterigmata). Proyección especializada corta o elongada de un conidióforo en el cual se desarrollan los conidios (p. ej., *Penicillium*), o punto que da lugar a basidiosporas.

estolón Hifa aérea que desarrolla rizoides cuando tiene contacto con la superficie del medio de cultivo, a menudo hay un nudo en este punto.

estroma basilar Estructura de unión entre las esporas y el micelio subyacente.

eucariota Que tiene un núcleo bien organizado, con membrana nuclear.

eumicetoma Micetoma por hongos verdaderos.

eumicótico Causado por un hongo verdadero.

exudado Gotas líquidas en la superficie de la colonia.

fávica, tiña Forma inflamatoria de tiña producida por *Trichophyton schoenleinii*; dt. favus.

favus *Véase* fávica, tiña.

fenograma Dendrograma en el que se establecen relaciones de parentesco fenotípico de los organismos estudiados.

fenómeno de Splendore-Hoeppli *Véase* Splendore-Hoeppli, fenómeno de.

feo (*phaeo*) Prefijo derivado del griego o latín que significa "pigmentado".

feohifomicosis Micosis oportunista por hongos negros.

fermentación Capacidad para emplear fuentes de carbono en el crecimiento, descomposición anaeróbica de una sustancia; se mide por la producción de gas.

fértil Con capacidad de producir esporas.

fiálide Conidióforo con reproducción asexuada por fialosporas.

fialospora Espora producida por fiálides.

filamento *Véase* hifa.

filiforme Alargado.

filograma Árbol filogenético que representa los diversos cambios evolutivos de rasgos de carácter.

fisión Separación en dos células.

flagelo Estructura usada para motilidad.

flocosa Delicadamente algodonosa.

foresis Capacidad de un organismo no móvil de utilizar a otro para transportarse.

fragmentación Separación de la hifa en conidios.

fragmentospora *Véase* dictiospora.

fragmosporo Conidio pluricelular con dos o más septos transversales.

fructífero, cuerpo Término impreciso de una estructura reproductora.

Fungi imperfecti Véase Deuteromycetes.

furfuráceo Finamente escamoso.

fusiforme En forma de huso.

gametangio Célula que contiene los gametos o funciona en lugar de éstos.

gameto Célula sexual.

geniculado En forma de rodilla.

geofílico Que pertenece al suelo o lo usa como reservorio, en ocasiones infecta a humanos y animales.

germinativo, tubo El tubo inicial a partir de una espora, conidio o levadura.

gimnotecio Ascocarpo en el cual las hifas peridiales presentan gran desorganización y las ascas están distribuidas de manera irregular. Se observa en hongos de la familia Gymnoascaceae.

glabra Lisa, casi sin hifas aéreas.

globosa Redonda.

goma Lesión dermatológica profunda que se reblandece, sufre necrosis central y se ulcera, como en la esporotricosis.

grano o **gránulo** Conjunto de hifas apelotonadas. Elemento parasitario, como en el micetoma.

granuloma Infiltrado inflamatorio crónico.

granulosa Áspera, con aspecto de gránulos de azúcar por la presencia de conidios en la superficie de la colonia.

hábitat Nicho ecológico.

haploide Que tiene la mitad del número de cromosomas (*n*).

heterocarión Presencia de núcleos genéticamente diferentes en la misma célula.

heterocigoto Que tiene diferentes alelos en un locus particular.

heteroconto Zoospora que presenta flagelos desiguales en forma y tamaño, son propias de Stramenopilos.

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.
meristemático Tejido en activa multiplicación celular para formar y diferenciar órganos.
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 *Véase* mucoromicosis.
mucoromicosis Micosis causada por mucorales (Zygomycetes).
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*.
nudoso 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.
ostíolo 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 sexuada.
peridial Hifa en el cuerpo fructífero, como en *Arthroderma* (*Peridium*).
peritecio *Ascocarpo* con ostíolo.
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.
píleo (lat. *Pileus*, "sombrero") Nombre técnico con el que se designa al sombrero de los macromicetos, el cual puede presentar diferentes formas.
piridium Pared de la estructura que rodea el asca.
piriforme En forma de pera (o lágrima).
pitiriasis versicolor Micosis superficial causada por especies de *Malassezia*.
plasmogamia Fusión del protoplasma de dos células, pero 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.
procariota Microorganismo con material nuclear no bien organizado, como las bacterias.
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.
queratina Escleroproteína con alto contenido de cistina.
queratinofílico Que tiene afinidad por la queratina.

queratitis micótica Infección corneal por hongos.
querion Tiña inflamatoria de folículos pilosos.
quitina Polisacárido formado por residuos de *N*-acetilglucosamina unidos por enlaces α 1-4. Forma parte de las paredes celulares de los hongos.
radiado En forma de rayos del sol, con un centro común.
ramnomananos Polisacáridos de las paredes celulares fúngicas, en especial de *S. schenckii*.
rhinocladiella *Véase* acrotheca.
Rhinocladiella *Véase Acrotheca*.
rinoentomoftoromicosis Micosis 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.
sinanamorfo 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.
stramenopilo 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 vivos.
teleomorfo Estado de reproducción sexuada.
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.
Tricoptilosis Hendiduras longitudinales en el pelo, *orzuelos*.
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.
volva Parte del velo universal de los macromicetos, situado en la base del estípite.
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 mucorales (Zygomycetes).
zigomicosis o **cigomicosis** *Véase* mucoromicosis.
zigospora o **cigospora** Espora característica de los mucorales (Zygomycetes), originada por unión de dos gametangios similares.
zoofílico Que tiene afinidad primariamente por los animales, a veces infecta humanos.
zoospora Espora asexuada móvil.



Para Descargar más Libros Visita:

www.RinconMedico.me

www.facebook.com/rinconmedico.me

Índice alfabético

Nota: Los números de página en **negritas** indican cuadro, los números de página en *cursivas* indican figura.

A

Absidia, 276
Ácido
  cítrico, 14
  diaminopimélico, 10
  fusídico, 14
  lisérgico, 15
  peryódico de Schiff, 46
  salicílico, 400
  undecilénico, 400
Acremonium, 355
Actinomicetomas, 139, 156
Actinomicetos, 10, 139
  aerobios, estructuras microscópicas de, *13*
  anaerobios, estructuras microscópicas de, *12*
  clasificación y nomenclatura, 11
  familias de, **14**
  patógenos, 10
  talo o micelio de, *11*
Actinomicosis, 1, 303
  clasificación, 305
  complicaciones, 310
  cuadro clínico, 305
  datos de laboratorio, 308
  datos epidemiológicos, 304
  datos histopatológicos, 308
  definición, 304
  diagnóstico diferencial, 310
  estudio micológico, 307
  etiopatogenia, 304
  prevención, 310
  pronóstico, 310
  sinonimia, 304
  taxonomía, 305
  tratamiento, 310
Actinomyces, 3
Achorion, 3
Achorion schoenleinii, 1
Adiaspiromicosis, 348
Aerobios, 10
Aflatoxinas, 15
Afta *alba*, 1
Agar alpiste negro, 385
Agar extracto de levadura, 384
Agar extracto de malta, 383
Agar extracto de suelo, 385
Agar harina de *Amaranthus* sp., 388
Agar para clamidosporas, 382
Agar tirosina, 387
Agar V8, 389
Agaricus hortensis, 14
Albaconazol, 417
Aleuriosporas, 32
  reproducción asexuada por, *35*
Algodoncillo, 1
Alilaminas, 418
Allescheriasis, 349
Allescheriosis, 349
Amanita phalloides, 15
Amanitinas, 15
Amanotoxinas, 15
Amorolfina, 420
Amplificación
  basada en secuencias de ácidos nucleicos (NASBA), 62
  mediada por transcripción (TMA), 62
Anaerobios, 10
Análisis electroforético del cariotipo, 61
Anelosporas, 32
  reproducción asexuada por, *34*
Anfotericina B, 403
Anidulafungina, 423
Animalia, 10
Antibióticos, 14
Antimicóticos, 398
  clásicos, 399
  idóneos, 427
  interacciones, 398
  medicamentos por evitar durante el embarazo y la lactancia, 426
  nuevos avances científicos, 423
  peptidonucleósidos, 420
  poliénicos, 402
  terapéutica antimicótica combinada, 425
Aplanosporas, 28
Apophysomyces elegans, 277
Apotecio, 20
Archaebacteria, 10
Artroclamidosporas, 18
Artrosporas, 35
  reproducción asexuada por, *32*
Ascocarpos, 20
Ascomata, 20
Ascomicotina, 26, 39
  esquema de la reproducción sexuada en, *26*
Ascomycota, 10
  clasificación de, **40**
Ascomycotina, clasificación antigua de, **40**
Aspergilosis, 1, 290-301
Aspergillus, 1
Aspergillus niger, 18
Auxonograma, 50
Azoles (imidazoles y triazoles), 407
  resistencia a, 418
Azul
  de lactofenol, 47
  de metileno, 47

B

BAD-1 (*Blastomyces adhesion 1*), 232
Balanopostitis candidósica, *246*
Basidiomicosis, 345
Basidiomicotina, 26, 39
Basidiomycota, 10
Basidios tetraspóricos, 39
Beauveria bassiana, 1
Beauveria bassiana (Vuillemin), 355
Bifonazol, 410
Biocustodia, 62
Biodesintegración, 13
Biología molecular, 92
Bioseguridad, 62
Blastomicetos, 18
Blastomicosis, 231-236
  norteamericana, 3
Blastosporas, 32
  reproducción asexuada por, *33*
Bolas fúngicas, 156
Botriomicosis, 320-323
Butenafina, 420
Butoconazol, 411

C

Caldo de tioglicolato con soya (soja) tripticasa, 387
Candida, 4
  levaduras del género, 241
Candidiasis, 15
Candidosis, 15
  seudomembranosa, 1
Candidosis (candidiasis), 240
  biología molecular, 255
enfermedad experimental, 254
  estudio micológico, 250
  filamentación en suero, 251
  medios de cultivo, 252
  otras alternativas, 258
  perinatales, 248
  pruebas fisiológicas y bioquímicas, 253
  reducción de tetrazolio, 252
  sensibilidad a la cicloheximida (Actidione), 252
  sinonimia, 240
  taxonomía, 241
Cariotipificación electroforética, 61
Caspofungina, 422
Cefalosporinas, 14
Células
  fumagoides, *176*
  procariontes, 10
Chaetomium, 359
Champignon de la pelade, 2

Champiñones, 12
Chromista, 10
Chrysosporium, 359
Ciclopiroxolamina, 419
Cigóforos, 25
Cigoto, 25
Cilofungina, 421
Cinta adhesiva transparente, 44
Circinella, 362
Citometría de flujo, 53
Clado, conjunto de especies, 38
Cladograma, 37
Claviceps purpurea, 15
Cleistotecio, 20
Clioquinol o cloroyodohidroxiquinoleína, 401
Clitocybe, 15
Clotrimazol, 408
Coccidioides immitis, 18
Coccidioidomicosis, 3, 15, 195
  en animales, 199
  estudio micológico, 202
  estudios de imagen, 205
Coelomicetos, 40
Conidióforo, 28
Conidiogénesis
  blástica, 28
  tálica, 28, 31
Conidios, 28
Cordyceps, 14
Coremios, 19
Cornezuelo del centeno, 15
Corpúsculo de Woronin, 21
Criptococosis, 3, 261-269
Cromoblastomicosis, 4, 173
  distribución geográfica de la, *174*
Cromomicosis, 4
Cronograma, 37
Cuadrado de gelosa, 49
Cumarinas, 15
Cunninghamella bertholletiae, 278

D

Dacriocistitis, 104
Dendograma, 37
Dermatitis
  atópica, 106
  seborreica, 105
Dermatofilosis, 335
Dermatofitos, 16
  medio base para, 51
Dermatofitosis, 1, 67
  biología molecular, 92
  clasificación, 75
  crecimiento en arroz, 92
  estudio micológico, 83
  factores predisponentes, 70
  infección experimental, 92
  inflamatorias, 82
  intradermorreacción con tricofitina, 91
  luz de Wood, 91
  micetoma, 82
  presencia de ureasa, 91
  profunda generalizada, 82
  prueba de órganos perforadores, 91
  requerimientos vitamínicos, 92
  temperatura óptima de crecimiento, 92
Dermatomicosis zoofílicas, 70
Dermatophyte blue medium (DBM), 52
Dermatophyte test medium (DTM), 51
Dermatosis glútea dermatofítica, 77
Deuteromycotina, clasificación de, **41**
Diagnóstico de laboratorio
  aislamiento del hongo, 56
  análisis del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de regiones amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa, 60
  análisis del polimorfismo del ácido desoxirribonucleico amplificado con cebadores arbitrarios, 60
  análisis del polimorfismo en la conformación de las cadenas sencillas de ácido desoxirribonucleico de regiones amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa, 60
  análisis directo, 47
  análisis directo con fluorescencia, 48
  análisis electroforético del cariotipo, 61
  asimilación de azúcares, 50
  asimilación de nitrógeno, 50
  auxonograma, 50
  azul de metileno, 47
  biología molecular en micología médica, 58
  biopsia de tejidos u órganos, 45
  campo oscuro, 57
  cariotipificación electroforética, 61
  citometría de flujo, 53
  contraste de fase, 57
  cultivo, 49
  cultivo en lámina o microcultivo, 49
  cultivo sobre pelo o método del anzuelo, 50
  dermatophyte blue medium (DBM), 52
  dermatophyte test medium (DTM), 51
  estudio con luz de Wood, 43
  estudio de las necesidades vitamínicas, 51
  estudio inmunohistoquímico, 52
  fermentación rápida de azúcares, 51
  fijación de escamas, 48
  frotis, 45
  hibridación, 58
  identificación de los hongos, 56
  inoculación experimental, 52
  inoculación intracerebral, 52
  inoculación intraperitoneal, 52
  inoculación intratesticular, 52
  inoculación intravenosa, 52
  inoculación plantar del ratón, 52
  inoculación superficial, 52
  lactofenol azul de algodón, 48
  lactofenol de Amann, 48
  laurilsulfato de sodio al 5%, 48
  material requerido, 43
  medidas de seguridad, 62
  medio base, 51
  medio base para dermatofitos, 51
  medio de Lodder modificado, 50
  medio de Lodder y Bastide, 50
  medio de Marcelou-Kinti, 51
  método de difusión en disco para levaduras, 56
  métodos de dilución en caldo para hongos filamentosos, 55
  métodos de dilución en caldo para levaduras, 55
  microarreglos de ácido desoxirribonucleico (DNA chips), 59
  microscopia confocal, 58
  microscopia electrónica, 58
  morfología macroscópica, 57
  morfología microscópica, 57
  obtención de muestras, 43
  perforación del pelo *in vitro*, 50
  polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción, 60, 61
  preservación y conservación de cultivos, 57
  prueba colorimétrica, 56
  pruebas de sensibilidad a fármacos, 55
  pruebas de sensibilidad cutánea, 53
  reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 58
  reacción en cadena de la polimerasa anidada (*Nested PCR*), 59
  reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o cuantitativa, 59
  reacción en cadena de la polimerasa múltiple (*PCR multiplex*), 59
  reacciones inmunológicas, 53
  recolección de muestras, 43
  rechazo de muestras, 43
  requisitos para un laboratorio de micología, 43
  riesgo biológico, 62
  serodiagnóstico y detección de antígenos, 53
  síntesis de ureasa, 51
  solución de Albert, 49
  solución de DMSO, 47
  solución de Lugol, 47
  solución de sosa y potasa al 30%, 47
  sulfito de sodio al 10%, 48
  técnica de resiembra, 49
  técnicas de aislamiento para líquidos, sólidos y ambiente, 56
  técnicas de electrotransferencia (*blotting*) *Southern* y *Northern*, 61
  técnicas de microscopia alternativas, 57
  técnicas y métodos, 43
  zimograma, 50, 51
Diaminas aromáticas, 402
Diaminodifenilsulfona (DDS) o dapsona, 402

Dicarión, 26
Dictiosporas, 32
Dominios, 10
Dreschlera, 361
Dykaria, 42

E

Eberconazol, 410
Eccema epidérmico, 335
Eccema marginado de Hebra, 79
Econazol, 408
Efinaconazol, 411
Electrazol, 418
Endosporas, 28
Enfermedad
de Hadida, 82
dermatofítica, 82
micótica, terminología aceptada de, **41**
Entomoftoromicosis (entomoftoramicosis), 282
Entomógenos, 12
Epicoccum, 359
Epidermophyton, 3, 5
floccosum, 3
Ergotamina, 15
Eritrasma, 324-326
Escamas, 44
Esclerocio o esclerote, 19
Espermacio, 26
Esporangiosporas, 28
Esporotricina
celular, 168
clásica o metabólica, 168
somática, 168
Esporotricosis, 3, 160
biología molecular, 168
clasificación, 163
distribución geográfica de la, *160*
epitelioma espinocelular en cicatriz de, *170*
estudio micológico, 165
estudios de imagen, 168
Estreptotricosis, 335
Estromas, 19
Eubacteria, 10
Eucariontes, 10
Eumicetomas, 139, 157
Expectoración, 45
Extracto de levadura, 384
Extracto de malta o de cerveza, 383
Exudado de mucosas, 45

F

Falotoxinas, 15
Favus, 1
Fenograma, 37
Fenómeno de Splendore-Hoeppli, 46
Fenticonazol, 410
Feohifomicosis, 365
Fialosporas, 32
reproducción asexuada por, *33*
"Fíbula" o "*clamp*", 26
Filamentos actinomicéticos, *12*
Filograma, 37
Fitopatógenos, 14
Fluconazol, 415
Fluorescencia con luz de Wood, **43**
Fluorocitosina (5-fluocitosina), 405
Foliculitis, 104
monomorfa, 104
polimorfa, 104
Fórmulas diversas
albúmina de Meyer, 395
azul de lactofenol, 395
goma cloral, 395
líquido de Raulin, 396
solución limpiadora de microscopio, 395
Fragmentosporas, 32
Fungae, 10, 37
Fungemia, 17
Fungi, 10
Fusarinas, 15
Fusariosis, 353
Fusarium, infecciones por, 353

G

Gelosa de malta, 384
Genaconazol, 418
Género
Epidermophyton, 90
Microsporum, 88
trichophyton, 84
Geotricosis, 346
Geotrichum, infecciones por, 346
Gimnotecio, 20
Gliocladium, 359
Glositis por *Candida*, *245*
Glucosa, polímeros de, 24
Granos blancos, 139
Granos negros, 139
Granuloma tricofítico, 3
Granuloma tricofítico o dermatofítico, 82
Griseofulvina, 14, 406

H

Haloprogín, 399
Heces, 45
Helminthosporium, 360
Herpes circinado, 77
Herpes *circinatus*, 2
Herpes *tonsurans capillitii*, 2
Hialohifomicosis, 345
Hifas, 22
en cuerno o asta, 19
Hifomicetos, 18, 39
Hipoclorito de sodio, 399
Histoplasma capsulatum variedad *farciminosum*, 209
Histoplasmosis, 3, 209
africana, 209
clasificación, 212
distribución geográfica de la, *210*
estudio micológico, 214
estudios de imagen, 217
Homotálico, 25
Hongo(s), 1, 11, 18, 139
anamorfos, 37
basales, 42
bifásicos, 18
características fundamentales, 18
clasificación general de los, 38
clasificación simplificada de, **38**
conidiogénesis, 28
contaminantes de laboratorio, 359
coprofílicos, 13
crecimiento centrífugo de un, *20*
de París, 14
dematiáceos, 24
dimorfos, 18
endógenos, 15
esquema ultraestructural de los, *23*
estructura, 20
exógenos, 16
feoides, 24
holomorfos, 25, 37
identificación de los, 56
inferiores, 38
lipofílicos, 13
macromiceto, 14
macroscópicos, 12
microscópicos, 12
mitospóricos, 25
mucedináceos, 24
necesidades fisiológicas, 24
oportunistas, 13, 16
necrotróficos, 13
saprotróficos, 13
osmofílicos, 13
patógenos, 13
patógenos facultativos, 16
queratinofílicos, 13
reproducción, 24
sinanamorfos, 37
superiores, 39
talo, 18
talo o micelio de, *11*
taxonomía de los, **37**
teleomorfos, 37
urofílicos, 13

I

Imidazoles, 407
Infección sistémica, 106
Inocybe, 15
Intertrigo candidósico, *246*
Intradermorreacción con tricofitina, 91
Isavuconazol, 417
Isoconazol, 411
Itraconazol, 413

K

Ketoconazol, 411

L

Lacaziosis (lobomicosis), 188-192
Lactofenol
  azul de algodón, 48
  de Amann, 48
Lámina desecada, 49
Laurilsulfato de sodio al 5%, 48
Levaduras, 39
  del género *Candida*, 241
Lichtheimia spp., 276
Lipopéptidos, 421
Líquenes, 13
Líquido
  cefalorraquídeo, 45
  pleural, 45
Luliconazol, 411
Luz de Wood
  estudio con, 43
  fluorescencia con, **43**

M

Macromicetos, diferentes especies de, *15*
Madurella mycetomatis, *21*
Madurella mycetomii, 3
Malassezia, 2
  antiguos sinónimos de las especies de, **99**
  características ecológicas de, 102
Malasseziasis o malasseziosis, 102
Manosa, polímeros de, 24
Mastigomicotina, 25
  esquema de la reproducción sexuada en, *26*
Medio agar-harina de maíz (*corn meal*), 382
Medio con ácido oleico y vitamina A, 383
Medio de agar Biggy (***bi****smuth-****g****lucose-****g****lycine-****y****east* ***a****gar*), 384
Medio de agar-dextrosa-urea, 384
Medio de amaranto, 388
Medio de arroz, 382
Medio de Bennett, 386
Medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol, 385
Medio de cereal, 382
Medio de coco, 387
Medio de conservación, 382
Medio de Converse, 388
Medio de Czapek (Czapek-Dox), 383
Medio de Garrod, 387
Medio de Gis (tiza), 388
Medio de Gorodkowa, 385
Medio de infusión de cerebro-corazón (BHI), 384
Medio de Kurung, 388
Medio de Löwenstein-Jensen, 386
Medio de plátano (banana), 382
Medio de rosa de Bengala, 388
Medio de Sabouraud con aceite de oliva, 383
Medio de Sabouraud con antibióticos, 381
Medio de Staib, 384
Medio de Stuart, 385
Medio de transporte para hongos, 385
Medio de urea de Christensen, 389
Medio glucosado de Sabouraud, 381
Medio Lactrimel o Lactrimel de Borelli, 384
Medio líquido de Sabouraud, 382
Medio *Malassezia* sp. (*Pityrosporum*) con bilis de buey (Dixon modificado), 383
Medio mínimo de esporulación, 385
Medio papa (patata)-zanahoria, 382
Medio papa-zanahoria-bilis de buey, 382
Medio para células fumagoides, 388
Medio para corinebacterias, 387
Medio para dermatofitos (DTM), 383
Medio para hidrólisis de la caseína, 386
Medio para hidrólisis de la gelatina diluida, 386
Medio para hidrólisis de tirosina, xantina o hipoxantina, 386
Medio para penetración de pelos *in vitro*, 384
Medio para zimograma, 387
Medios de cultivo, 382
Medios de protección contra ácaros, 396
  aplicación de gelatina sulfatada, 396
  barniz de uñas (transparente), 396
  parafina, 396
  pegamento de Dunoyor, 396
  solución protectora de cultivos, 396
  trampas, 396
Medios para *F. pedrosoi*, 387
Membrana celular, 18
Mentagra, 1
Micafungina, 422
Micelio
  continuo o cenocítico, 21
  tabicado, 21
Micetismo, 14
  autonómico, 15
  cerebral, 15
  citotóxico, 14
  faloidiano, 15
  gastrointestinal, 15
  muscarínico o nervioso, 15
  neurotóxico, 14
Micetoma, 3, 4, 82, 137
  dermatofítico, 156
  distribución mundial del, *138*
  estudio micológico, 145
  estudios de imagen, 154
Micología
  generalidades, 10
  médica, historia de la, 1
  requisitos para un laboratorio de, 43
Miconazol, 408
Micorrizas, 13
Micosis, 15
  oportunistas, 16
  por oportunistas, 17
  pulmonar primaria, 17
  sistémicas, 17, **17**
  subcutáneas, 16, **16**
  superficiales, 16
  superficiales, órganos afectados en, **16**
  terminología controversial y no bien aceptada de, **41**
Micotoxicosis, 15
Microarreglos de ácido desoxirribonucleico (DNA chips), 59
Microparásitos, 12
Microsporum, 3, 5, 88
Microsporum audouinii, 2
Microsporum furfur, 2
Mohos, 18
Monera, 10
Monilia, 361
Monosporiosis, 349
Morfología microscópica
  análisis a través del tubo, 57
  análisis de un fragmento del cultivo, 57
  cultivo en lámina o microcultivo, 57
  método de la cinta adhesiva transparente, 57
Mortierella wolfii, 278
Mucor spp., 275
Mucormicosis, 3, 270
Mucoromycotina, 25, 39
Muguet, 2
Muscarina o muscardina, 15

N

Naftifina, 419
Neumocandinas A y B, 421
Neumocistosis, 376
Nigrospora, 359
Nikkomicina (nikkomicina Z), 421
Nistatina, 402
  liposomal, 403
Nocardiosis, 312-318

O

Oculomicosis (queratitis micótica), 125-130
Oidium albicans, 3
Omoconazol, 411
Onicomicosis, 15, 70, 104
  clasificación clínica de, 81
  dermatofítica, 81
Onychocola canadiensis, 357
Organismos eucariontes, 11
Órganos perforadores, 50
  prueba de, 91
Orina, 45
Ornamentaciones, 19
Ostiolo, 20
Otitis, 105
Otomicosis, 132-134
Oxiconazol, 411

P

Paecilomyces (Bainer), 355
Papilomatosis confluente y reticulada de Gougerot y Carteaud, 104

Paracoccidioidomicosis, 4, 221-230
Parafúngico, definición de, 41
Paramicetomas, 155
Parasexualidad, 28
Pared celular, 18
Parentosomas, 22
Pelos, 45
Penicilina, 14
Peniciliosis, 350
Penicillium marneffei, infección por, 350
Peritecio, 20
Permanganato de potasio al 1 por 10 000, 401
Petriellidosis, 349
Phaeoacremonium spp., infecciones por, 373
Pie de atleta, 80
Piedra(s), 113
  biología molecular, 117
  blanca, 115
  infecciones por *Blastoschiszomyces capitatus*, 118
  negra, 115, 116
Piel cabelluda, colonización de la, *75*
Píleo (sombrero), 12
Pimaricina (natamicina), 403
Piritione (piritionato) de cinc, 401
Pitiriasis capitis, 106
Pitiriasis versicolor, 99
  características ecológicas de *Malassezia*, 102
Pityriasis simplex, 2
Pityrosporum, 2
Plantae, 10
Plasmogamia, 25
Pleomorfismo, 25
Pneumocystis, 379
Polimorfismo de DNA amplificado por cebadores arbitrarios (RAPD), 8
Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción, 61
Poroconidios, 32
Porosporas, 32
  o dictiosporas, reproducción asexuada por, *34*
Posaconazol, 417
Pradimicina, 423
Pramiconazol, 418
Propágulos, 25
Protista, 10
Prototecosis, 374
Protozoa, 10
Pseudallescheriasis, 349
Psoriasis, 106
Pus y líquidos patológicos, 45
Pustulosis cefálica neonatal, 104
Pythium insidiosum, infecciones por, 357

Q

Queilitis angular por *Candida*, *246*
Queratitis micótica, 125
  agentes causales en, **126**
  complicaciones, 129
  cuadro clínico, 127
  datos de laboratorio, 129
  datos epidemiológicos, 125
  datos histopatológicos, 129
  definición, 125
  diagnóstico diferencial, 129
  estudio micológico, 127
  etiopatogenia, 126
  prevención, 130
  pronóstico, 130
  sinonimia, 125
  tratamiento, 129
Queratólisis punteada, 331-335
Querión, 1
  de Celso, alopecia importante, *77*
  por *T. tonsurans*, aspecto de "panal", *77*
Quitridiomicotina, 39

R

Ravuconazol, 417
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 58
  anidada (*Nested PCR*), 59
  en tiempo real o cuantitativa, 59
  múltiple (*PCR multiplex*), 59
Reacción en cadena de ligasa (LCR), 8
Reactivos y colorantes
  ácido crómico (trióxido crómico), 394
  agua sulfurosa, 393
  azul alciano, 393
  azul de bromotimol, 393
  azul de lactofenol, 394
  azul de metileno, 393
  azul de triptano, 393
  bisulfito de sodio, 395
  cloruro de oro, 395
  colorante de mucicarmín, 394
  cristal violeta, 394
  fijador de Bouin, 394
  fucsina fenicada, 394
  hematoxilina férrica de Weigert, 395
  indicador de Andrade, 393
  KOH (hidróxido de potasio), 394
  KOH (hidróxido de potasio) tinta Parker, 394
  Lugol, 394
  reactivo de Albert, 393
  reactivo de Coleman-Feulgen, 394
  reactivo de Wright, 395
  reactivo paragón, 395
  rojo de metilo, 395
  rojo fenol, 395
  safranina, 395
  solución amarillo de metanilo, 393
  solución amortiguadora de Giemsa (*buffer*), 394
  solución amortiguadora de Wright (*buffer*), 395
  solución de ácido peryódico, 393
  solución de aldehído-fucsina, 393
  solución de Dominici, 394
  solución de eritrosina, 394
  solución de Giemsa, 394
  solución de nitrato de plata metenamina ($AgNO_3$), 394
  solución de Schiff, 395
  solución de verde brillante, 395
  solución oligodinámica de Berthelot, 393
  tiosulfato de sodio, 395
Reconocimiento filogenético de especies (PSR), 42
Reproducción asexuada, 28
  modalidades más frecuentes de, 32
Reproducción asexuada (anamorfa), 24
Reproducción mitospórica, 28
Reproducción sexuada, 25
Reproducción sexuada (teleomorfa), 24
Rhizomucor spp., 277
Rhizopus spp., 275
Rhodotorula, infecciones por, 258
Rhodotorula (rodotorulosis), 345
Rinosporidiosis, 337
  clasificación, 341
  complicaciones, 343
  cuadro clínico, 341
  datos de laboratorio, 342
  datos epidemiológicos, 338
  datos histopatológicos, 342
  definición, 338
  diagnóstico diferencial, 342
  estudio micológico, 341
  etiopatogenia, 339
  pronóstico, 343
  taxonomía, 339
  tratamiento, 343

S

Saccharomyces, 362
Saksenaea vasiformis, 278
Sangre, 45
Saperconazol, 418
Scopulariopsis (Bainer), 356
Scytalidium, infecciones por, 371
Sepedonium, 359
Septos, 21
  gametangiales, 25
Sertaconazol, 410
Setas, 12
  tóxicas, 14
Seudoallescheriasis, 349
Seudohongos, clasificación simplificada de, **38**
Seudomicetomas, 82, 156
Seudomicosis, 41
Sicosis dermatofítica, 79
Siete reinos actuales, *11*
Simbiontes endógenos, 13
Simbiosis, 13
Simpodulosporas, 32
  reproducción asexuada por, *30*
Síndrome dermatofítico de una mano y dos pies, *80*

Sinemas, 19
Sistema de amplificación basado en transcripción (TAS), 8
Solución
de Albert, 49
de Burow, 401
de Lugol, 47
Sordarinas, 423
Sporothrix, 5
Sporothrix schenckii, *21*
Stemphylium, 360
Sulconazol, 411
Sulfato de cobre al 1 por 1 000, 401
Sulfito de sodio al 10%, 48
Sulfonamidas, 401
Syncephalastrum racemosum, 279

T

Talo, 18
disociado, 18
modificaciones del, 19
o micelio, 18
reproductor (aéreo), 18
vegetativo (sumergido), 18
Taxonomía
clasificación general de los hongos, 38
controversias taxonómicas, 40
de los hongos, **37**
molecular, 42
y clasificación, 37
Técnica de recuperación de cultivos aparentemente no viables, 389
Técnica(s)
de electrotransferencia (*blotting*) *Southern* y *Northern*, 61
de PAS, 46
de precipitación en inmunoelectroforesis, *54*
del tapiz, 44
Técnicas de tinción
Albert, 390
anaranjado de acridina, 390
azul alciano, 390
azul de metileno, 390
blanco de calcoflúor, 390
Dominici, 390
eritrosina, 390
Giemsa, 390
Gomori-Grocott (impregnación argéntica), 391
Gram, 391
Gridley, 391
hematoxilina y eosina, 391
Hotchkiss-Mac Manus, 391
May Grünwald-Giemsa, 392
mucicarmín de Mayer, 392
múltiple de Paragón, 392
tinción rápida de Papanicolaou, 392
tinta china, 392
Wright, 392
Ziehl BH, 392
Ziehl-Gram, 392
Ziehl-Neelsen, 393
Ziehl-Neelsen modificado de Kinyoun, 393
Teratogenicidad y derivados azólicos, 418
Terbinafina, 419
Terconazol, 417
Tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS), 391
Tinción de Ziehl-Neelsen, 46
Tinción rápida de Papanicolaou, 392
Tintura de Castellani, 401
Tintura de Milian, 401
Tiña
de la barba (*Tinea barbae*), 79
de la cabeza (*Tinea capitis*), 2, 70, 75
de la ingle (*Tinea cruris*), 70, 79
de las manos (*Tinea manuum*), 79
de las uñas (*Tinea unguium*), 81
de los pies (*Tinea pedis*), 15, 80
del cuerpo (*Tinea corporis*), 70, 77
imbricada (*Tinea imbricata*), 78
inflamatoria, 1
microspórica, 2
negra, 120
Tioconazol, 410
Tokelau o chimberé, 78
Tolciclato (*N*-dimetiltiocarbanilato), 401
Tolnaftato, 401
Triazoles, 413
Tricofitina, intradermorreacción con, 91
Tricogino, 26
Tricomicosis axilar, 328
cuadro clínico, 328
datos epidemiológicos, 328
datos histopatológicos, 329
definición, 328
diagnóstico diferencial, 329
estudio microbiológico, 329
etiopatogenia, 328
prevención, 330
sinonimia, 328
taxonomía, 328
tratamiento, 329
Tricosporiosis o tricosporonosis, 347
Trichoderma, 359
Trichophyton, 1, 3, 5, 84
Trichophyton tonsurans, 2
Trichosporon, infecciones por, 347
Trichothecium, 360
Tuber melanospora, 14

U

Ungüento (pomada) de Whitfield, 399
Unión heterotálica, 25
Urea, 399
Ureasa, presencia de, 91

V

Verticillium, 362
Vidrio despulido, 218
Violeta de genciana, 401
Voriconazol, 416

Y

Yodo, 399
Yoduro de potasio (KI), 402

Z

Zigomicosis, 270
Zigomicotina, 25, 39
esquema de la reproducción sexuada y asexuada en, *25*
Zimograma, 50, 51
Zygomycota, 10
Zygomycotina, clasificación de, **39**

www.rinconmedico.me