

Características generales de los hongos e infecciones sistémicas y oportunistas de las micosis tropicales

5.1

F. Gómez Daza

CONTENIDOS

Introducción

Características generales de los hongos

Infecciones sistémicas tropicales

- Histoplasmosis
- Paracoccidiodomicosis
- Coccidiodomicosis

Infecciones oportunistas tropicales: talaromicosis (*peniciliosis*)

- Características clínicas
- Técnicas diagnósticas
- Tratamiento

Conceptos clave

Conclusiones

Bibliografía



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Definir cómo están constituidas las células de los hongos.
- Reconocer cómo están constituidos los hongos filamentosos.
- Conocer las características generales de los hongos.
- Exponer las funciones de los hongos en la naturaleza.
- Citar los mecanismos de patogenicidad de los hongos.
- Listar las adaptaciones que deben poseer los hongos para ser patógenos para el ser humano.
- Enumerar las diferentes vías de transmisión de los hongos al humano.
- Exponer las diferentes enfermedades que los hongos pueden provocar en el humano.
- Conocer la clasificación de las micosis.
- Reconocer las principales micosis sistémicas u oportunistas tropicales.
- Identificar los agentes etiológicos de las micosis tropicales.
- Relacionar los nichos ecológicos y las características epidemiológicas de los agentes etiológicos.
- Reconocer las manifestaciones clínicas de las principales micosis tropicales.
- Interpretar las diferentes pruebas diagnósticas de las micosis.
- Establecer planes de tratamiento de acuerdo al tipo de micosis.
- Valorar los diferentes esquemas de tratamiento según la gravedad de las micosis.
- Establecer las medidas de prevención de las principales micosis tropicales.

INTRODUCCIÓN

La preparación de este curso de medicina tropical nivel experto se elabora con la finalidad de cubrir los requerimientos de los profesionales de la salud que deseen laborar o evaluar a pacientes procedentes de las regiones tropicales y subtropicales del mundo. El estudio de estas enfermedades, entre ellas las micosis, se justifica debido a diferentes variables que hacen migrar a sus pobladores, como las bélicas, políticas, económicas, laborales, educativas, turísticas, etc. que obligan a dispersar a los ciudadanos por todas las regiones del mundo, y con esta migración llevar las enfermedades de sus regiones geográficas a otras latitudes. Esta dispersión de personas ha originado la necesidad de capacitar personal en todas las disciplinas médicas y de salud pública en el diagnóstico, tratamiento y control de enfermedades que aquejan las regiones tropicales y subtropicales.

El tema que concierne, las micosis tropicales, comprende un grupo de enfermedades en el que las condiciones propias de los trópicos influyen en sus características epidemiológicas y clínicas, con importantes índices de morbilidad y mortalidad, esta última, en especial, referida a los pacientes inmunodeficientes, tanto niños como adultos.

Se presentarán de forma concisa los aspectos prácticos y esenciales de dichas micosis tropicales más importantes, haciendo hincapié en el aspecto epidemiológico, clínico, en

las técnicas diagnósticas y su tratamiento. Dada la amplitud, variedad y complejidad de sus agentes etiológicos y de los diferentes aspectos clínicos de estas micosis, en este tema primero se verán las características generales de los hongos para comprender y entender estas enfermedades, y luego se abordarán las micosis tropicales sistémicas y oportunistas. Las micosis tropicales superficiales y subcutáneas se verán en otro tema.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS HONGOS

Los hongos fueron unos de los primeros organismos que aparecieron en el planeta Tierra, hace aproximadamente 300 millones de años. Los hongos están constituidos por células eucariotas, a diferencia de las bacterias, que están constituidas por células procariotas.

Los hongos pueden ser unicelulares como las levaduras (**Fig. 5.1-1**) o multicelulares como las hifas, que es la unidad fundamental de los hongos filamentosos (**Fig. 5.1-2**).

Las hifas pueden tener segmentos o septos regulares a corta distancia (hifas septadas), o a largos intervalos (hifas no septadas); estas últimas se denominan hifas cenocíticas, que pueden ser hialinas (**Fig. 5.1-2**) o pigmentadas (negras),

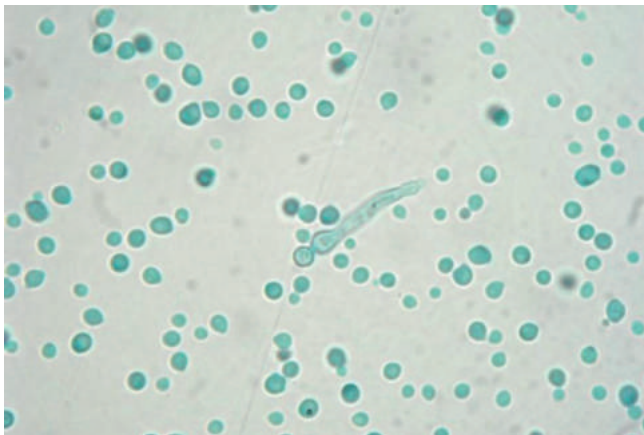


Figura 5.1-1. Levaduras. Las levaduras están constituidas por células individuales que en ocasiones emiten proyecciones denominadas pseudohifas como mecanismo de patogenicidad, (400x).

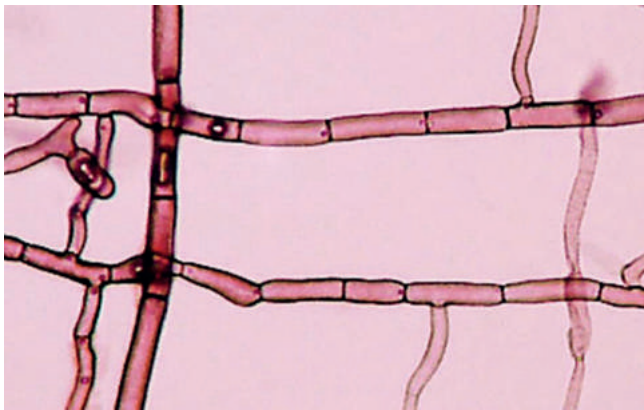


Figura 5.1-3. Hifas. Los hongos también pueden estar constituidos por hifas pigmentadas (negras) llamadas hifas demateáceas por la producción de melanina. Nótese los septos o segmentos regulares a poca distancia entre sí, (1.000x).

llamadas hifas demateáceas (**Fig. 5.1-3**). El conjunto de hifas se denomina micelio y su agrupamiento forma la colonia del hongo (**Fig. 5.1-4**). La mayoría son microscópicas y su alimentación es dependiente de sustancias carbonadas. Son considerados aeróbicos estrictos y, en casos excepcionales, anaeróbicos facultativos.

Los hongos no tienen la capacidad de formar tejidos. Son considerados ubicuos por tener la capacidad o versatilidad de vivir en diferentes ambientes: pueden colonizar tierra, agua o incluso el aire. También se consideran organismos heterótrofos porque dependen de la materia orgánica sintetizada por otros organismos ricos en energía como los hidratos de carbono, lípidos y grasas, y producen enzimas para absorberlos.

Las condiciones para su desarrollo en el medio ambiente se basan en las variables fisicoquímicas como humedad, temperatura, altitud, luz, aireación, pH, iones de nitrógeno, hidratos de carbono, etc. Cada especie tendrá unos requerimientos específicos, con nichos ecológicos independientes, pero las condiciones climáticas del trópico favorecen su desarrollo. Sin embargo, debe recordarse que hay condiciones ambientales extremas que permiten a la naturaleza seleccionar solo a los organismos mejor adaptados y vivir en esas situaciones inhóspitas.

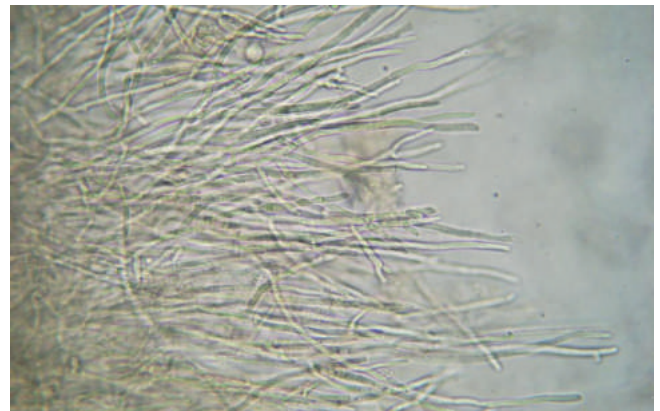


Figura 5.1-2. Hifas. Los hongos filamentosos están constituidos por estructuras tubulares multicelulares denominadas hifas. En la imagen se aprecian hifas hialinas segmentadas a grandes intervalos denominadas cenocíticas. No se aprecian los septos, (400x).

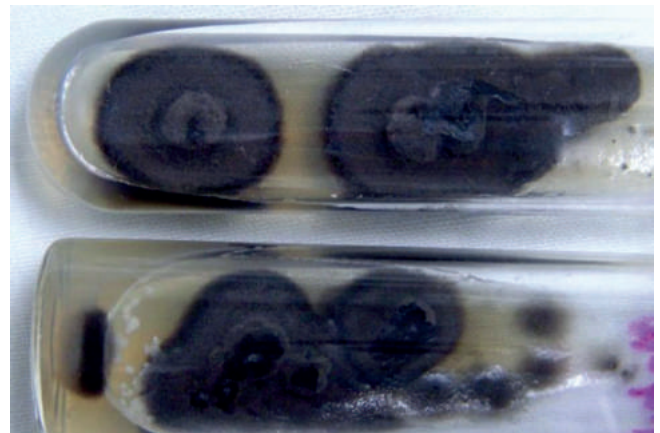


Figura 5.1-4. Hifas. Colonia de un hongo demateáceo (negro), la colonia de los hongos está construida por la agrupación de hifas y micelios.

Los hongos se reproducen de forma sexuada y asexuada (característica importante para la taxonomía) y producen estructuras reproductivas denominadas esporas y conidios (importante para la identificación morfológica de los hongos).

Por todas estas características, Whittaker en 1969, clasificó a los seres vivos de acuerdo a su morfología y fisiología en cinco reinos y congregó a los hongos en un reino exclusivo denominado *Fungi*, con cuatro familias denominadas *Ascomycota*, *Zygomycota*, *Basidiomycota* y *Deuteromycota*. Los otros cuatro reinos eran *Monera*, *Protoctista*, *Plantae* y *Animalia*.

Actualmente, las técnicas de biología molecular han permitido el establecimiento de una taxonomía molecular basada en secuencias de ADN, por tal razón, Ruggiero et al., en el año 2015, reclasificaron a los seres vivos en siete reinos: *Archaeobacteria*, *Eubacteria*, *Protozoa*, *Chromista*, *Fungi*, *Plantae* y *Animalia*. En este esquema, los hongos fueron divididos: una parte fue incluida en el reino *Protozoa* (hongos ameboides), otra en el reino *Chromista* (*Pseudofungi*) y el resto en el reino *Fungi*, divididos en cinco filos: *Chytridiomycota*, *Glomeromycota*, *Zygomycota*, *Ascomycota* y *Basidiomycota*.

Según Kendrick, hay más de 100.000 especies de hongos clasificados, pero su población en la naturaleza es tan inmensa que se calcula que existen más de un millón de especies sin clasificar. Esta es una de las complicaciones de la micología: la clasificación y reclasificación constante de estos seres vivos. Su función principal en la naturaleza es la de degradar organismos muertos, por consiguiente, son considerados saprofitos. Pero también pueden ser organismos simbióticos, que viven en asociación íntima con otros seres vivos para beneficiarse mutuamente. También son considerados parásitos, por alimentarse de las sustancias que elabora otro ser vivo como los humanos, al vivir en sus órganos internos o sobre su superficie, y causar algún daño o enfermedad.

De todos los hongos que existen en la naturaleza, pocos son los que pueden ser parásitos para el *Homo sapiens*. Esto se debe a que se tienen que enfrentar a dos barreras fisiológicas que les impedirían su crecimiento y posterior multiplicación:

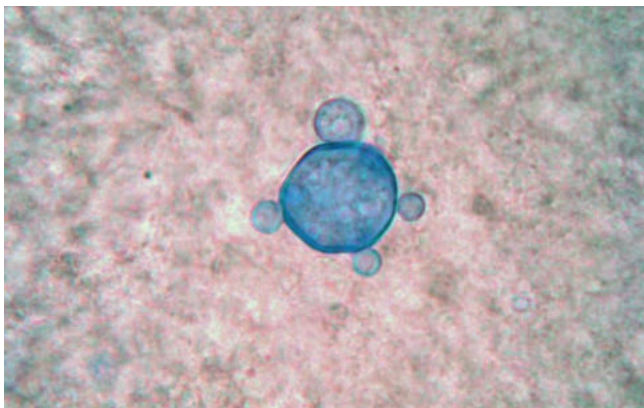


Figura 5.1-5. Hongos patógenos, adaptación parasitaria. Levadura multigemante (timón de barco) característica del hongo dimorfo térmico *Paracoccidioides* sp. en su fase parasitaria (37 °C). Los hongos dimorfos son aquellos que, a temperatura ambiente, tanto en su forma de vida libre como *in vitro* a 25 °C, se desarrollan formando filamentosos o hifas y, a 37 °C, se desarrollan como levaduras. Examen directo de esputo con KOH al 20 % teñido con negro amido, (1.000x).

la temperatura y el potencial de óxido reducción. Otro impedimento es que el *Homo sapiens* posee una serie de defensas físicas, celulares y humorales que combatirían su fijación, desarrollo y proliferación fúngica. Sin embargo, la naturaleza ha permitido que ciertos hongos, por sí mismos, sean patógenos para el humano y se hayan adaptado a vivir en ese medio ambiente hostil. Para ello han tenido que cambiar su metabolismo y hasta su morfología.

Estos hongos son los considerados *patógenos primarios* para el humano, que pueden producir enfermedades específicas. Las cuatro adaptaciones parasitarias que han necesitado para sobrevivir y causar lesiones en los tejidos son:

El dimorfismo térmico. Es una de las mejores adaptaciones parasitarias de los hongos para convertirse en patógenos para los humanos. Los hongos dimorfos son aquellos que, a temperatura ambiente, tanto en su forma de vida libre como en el laboratorio a 25 °C, se desarrollan formando filamentosos o hifas, y a 37 °C *in vivo* e *in vitro* como levaduras. Un ejemplo de dimorfismo térmico es el que presenta el hongo *Paracoccidioides brasiliensis* que, al parasitar los tejidos, los conidios del hongo que provienen de una hifa se transforman en levaduras multibrotantes característicos de esa especie (Fig. 5.1-5).

Los bifásicos. Adaptación parasitaria, por ejemplo, del *Coccidioides immitis*. Este hongo tiene la capacidad de desarrollarse como esférulas en los tejidos parasitados (37 °C), con muchas esporas en su interior y a temperatura ambiente, en la naturaleza o *in vitro*, crecen formando filamentos (Fig. 5.1-6).

Células fumagoides. También denominadas cuerpos escleróticos; es una adaptación parasitaria propia de los hongos productores de cromoblastomycosis. No son levaduras, ya que no geman, estas células redondas negras se dividen formando mórulas en los tejidos humanos. A temperatura ambiente viven como hongos filamentosos (Fig. 5.1-7).

La última adaptación parasitaria es la formación de **masas compactas de hifas** que forman los denominados granos y la presentan los agentes etiológicos de los micetomas. Esta adaptación no es exclusiva de los hongos, las bacterias también la pueden presentar (Fig. 5.1-8).

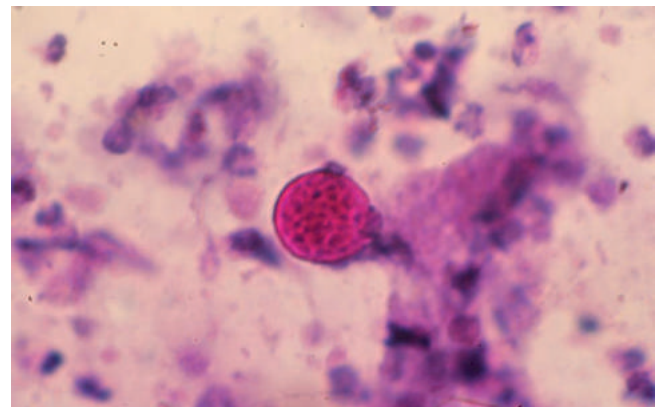


Figura 5.1-6. Hongos patógenos, adaptación parasitaria. Ejemplo del hongo bifásico *Coccidioides* sp. Esta es otra de las adaptaciones parasitarias. Extendido de esputo teñido con Giemsa, (1.000x).

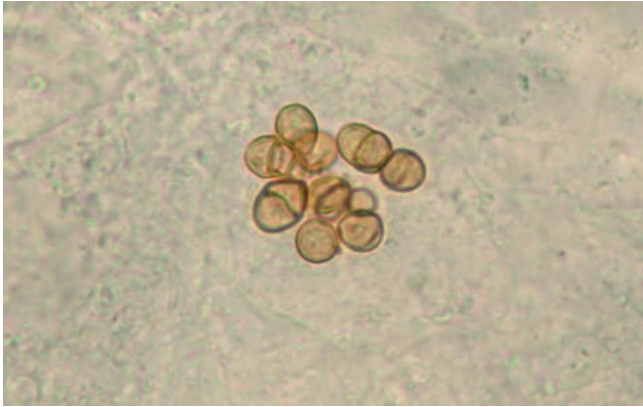


Figura 5.1-7. Hongos patógenos, adaptación parasitaria. Células fumagoides o cuerpos escleróticos, adaptación parasitaria de los hongos productores de cromoblastomycosis. Examen directo con KOH al 20 % de escamas de piel, (1.000x).

Pero cuando un hospedador está inmunosuprimido, los hongos que no han desarrollado mecanismos de adaptación pueden colonizarlo y producir una patología en específico, sin necesidad de cambiar su morfología ni adaptarse a ese nuevo ambiente. En este caso se trata de los hongos oportunistas como, por ejemplo, los de los géneros *Absidia*, *Mucor* y *Rizopus*, que pueden parasitar la mucosa oral, nasal u otro tejido y desarrollarse como en su hábitat natural en pacientes neutropénicos o que padecen una diabetes *mellitus* descompensada y en cetoacidosis: casi siempre causan la muerte del paciente en pocos días. (Fig. 5.1-9).

La ciencia que se dedica al estudio de los hongos se denomina micología.

Esta ciencia es muy extensa, se subclasifica en muchas ramas: en este curso se verá la micología médica. Esta fue la primera rama de la microbiología en ser estudiada, gracias al invento del microscopio, pero se dejó algo olvidada por diferentes razones: a) porque se pensó que la frecuencia de las micosis humanas era baja y muy poco importante debido a su baja mortalidad; b) porque los hongos no producían epidemias, pero su estudio era muy complejo, dado que las micosis comprendían un grupo muy numeroso de enfermedades con características clínicas, epidemiológicas y patogénicas muy diferentes entre sí, lo que dificultaba agruparlas para su estudio en un sistema único, y esto originaba continuos cambios en su denominación y ubicación taxonómica.

Una de esas complicaciones es su correlación clínica/etiología, aquí algunos ejemplos: algunas micosis presentan un solo agente etiológico, como en la histoplasmosis americana; en otros casos, como en la dermatofitosis o tiñas, la misma micosis puede ser producida por una gran variedad de hongos; y para complicarlo más, hay entidades clínicas, como los micetomas, cuyos agentes etiológicos son innumerables hongos, e incluso bacterias.

Sin embargo, la aparición de la pandemia del sida, el aumento de los trasplantes de órganos, el acrecentamiento de enfermedades metabólicas, entre muchas otras variables, ha producido el aumento o reemergencia de las micosis, lo que ha despertado el interés del personal de la salud por el estudio de esta rama de la microbiología. Según algunos investigadores que se han dado a la tarea de cuantificar todos

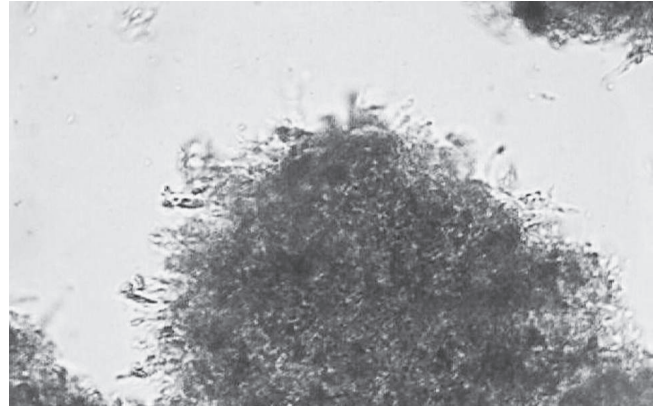


Figura 5.1-8. Hongos patógenos, adaptación parasitaria. Examen directo con KOH al 20 % de material purulento de fístulas; se aprecia la formación de masas compactas de hifas denominadas granos. Esta adaptación parasitaria la presentan los agentes etiológicos de los micetomas. El tamaño, color, consistencia, grosor de sus filamentos son variables, para sospechar el agente etiológico, (400x).

los géneros de hongos productores de enfermedades, llegan aproximadamente a la cifra de 400 géneros, que pueden ser patógenos primarios u oportunistas para los humanos y que son estudiados por las diferentes especialidades de la medicina, en especial por la dermatología, microbiología, infectología, neumología u oftalmología.

¿Pero cómo llegan a infectar estos hongos a los humanos? Dei-Cas y Vernes, en 1985, propusieron cinco mecanismos patogénicos por los que los hongos parasitan a los humanos, y que todavía siguen vigentes:

- Hongos que están presentes en el medio ambiente que **son inhalados** para luego colonizar órganos dianas, ejemplo de ello el *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* agente etiológico de la histoplasmosis americana.
- Hongos presentes en el medio ambiente que **son inoculados en la piel** por algún traumatismo, como ocurre en la cromoblastomycosis.
- Hongos presentes en el medio ambiente que provocan **infecciones** en sujetos con mecanismos de **defensa suprimidos** y provocan micosis oportunistas, por ejemplo, la aspergilosis.

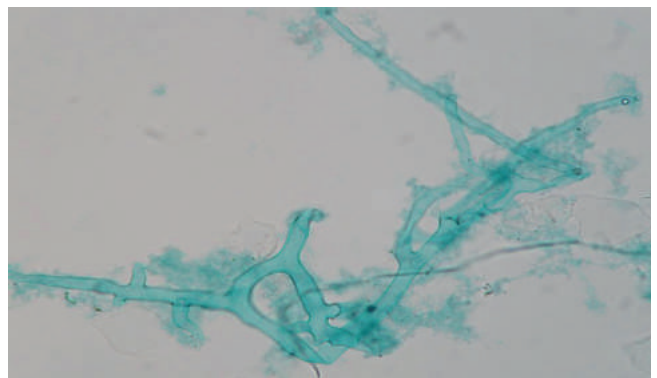


Figura 5.1-9. Hongos oportunistas. Examen directo con KOH al 20 % teñido con negro amido de secreción de fosa nasal que evidencia hifas hialinas, no segmentadas, sugestivas de hongos pertenecientes a los géneros *Absidia*, *Mucor* o *Rizopus*, agentes etiológicos de la micosis oportunista mucormycosis, (400x).

- Los **hongos simbióticos del humano que se transforman en oportunistas** bajo ciertas condiciones de inmunosupresión, como la candidosis (candidiasis).
- Los **dermatofitos antropofílicos estrictos**, patógenos del humano que se transmiten por contacto directo de persona a persona o indirecto a través de fómites, que han evolucionado y ahora su hábitat natural es el ser humano.



Los mecanismos de patogenicidad de los hongos son: ser termotolerantes a 37 °C; poseer ciertas adaptabilidades bioquímicas (producir enzimas específicas, vivir en condiciones de bajo nivel de O₂, adaptar su pH, producir melanina); tener adaptabilidad morfológica (los hongos dimorfos y bifásicos); tener capacidad de adherencia a las membranas o epitelios; poder penetrar en los tejidos, originando pseudohifas (como las levaduras de *Candida albicans*), y multiplicarse en ellos; y burlar los mecanismos de defensa (como la producción de cápsula del *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*) para evitar su fagocitación (Figs. 5.1-5 y 5.1-10).

Todos estos mecanismos de patogenicidad son combatidos por los humanos con sus mecanismos de defensa como las barreras físicas, celulares y humorales: las barreras físicas naturales y las células fagocíticas son las principales en la prevención de las infecciones fúngicas. Aunque en la respuesta inmunológica todos estos factores están involucrados.

Se puede afirmar que, para que exista una infección fúngica, se tienen que interrelacionar tres variables epidemiológicas: las concernientes al huésped, al hospedero y al ambiente.

Debe existir un equilibrio entre los factores del huésped (por ejemplo, la virulencia, adaptabilidad del hongo, cantidad del inóculo) y los factores inmunológicos y genéticos del hospedador susceptible. Todas estas variables están insertas en los factores ambientales, donde conviven o interactúan el huésped y el hospedador. En la medida en que se rompa el equilibrio entre estos tres factores, sobreviene la enfermedad.

Si se rompe el equilibrio antes mencionado, los hongos pueden producir cuatro tipos de enfermedades:

- Intoxicación alimentaria o micetismo, que es un envenenamiento por mohos o setas; los síntomas resultantes de la

ingestión pueden ir desde molestias gastrointestinales leves hasta la muerte.

- Micotoxicosis, que es una enfermedad que se presenta en animales y humanos, producida por sustancias tóxicas denominadas micotoxinas, elaboradas por distintos tipos de hongos, que contaminan granos o sus subproductos y otros alimentos almacenados, sobre todo en silos. En algunos casos, la micotoxicosis puede ocasionar la muerte.
- Alergias, por inhalación, ingestión o contacto cutáneo de ciertas esporas o conidios de los hongos; pueden producir cuadros alérgicos que provocan una reacción inmunitaria exagerada del individuo.
- Micosis, que son las infecciones provocadas por un hongo presente en un hospedador susceptible.

Las micosis en el humano se suelen clasificar de acuerdo al sitio anatómico en el que surgen y al oportunismo del hongo, por ejemplo:

- Micosis superficiales son las infecciones de las mucosas, piel y anexos cutáneos (pelo y uñas). El concepto de micosis superficial viene dado por la localización del proceso, que no va más allá del epitelio o la capa más externa de la piel o mucosa.
- Micosis subcutáneas son infecciones de la epidermis, dermis y otros órganos cercanos, causadas por la inoculación traumática de hongos saprofitos con capacidad de convertirse en parásitos; originan complicaciones graves que son muy molestas, pero rara vez mortales.
- Micosis sistémicas o profundas, que son las que afectan a órganos profundos, su vía de entrada, en general, es la inhalatoria y suelen ser muy graves y mortales. Sus agentes etiológicos son los hongos patógenos primarios.
- Micosis oportunistas, que afectan a hospedadores inmunosuprimidos.



Dentro de las características generales de los hongos, cabe mencionar ciertas cualidades positivas: algunos son comestibles y una fuente importante de proteínas, son biorreguladores, buenos fermentadores y producen sustancias antibióticas. Su lado negativo: algunos son venenosos, alucinógenos, contaminan cualquier compuesto orgánico y otros pueden ser patógenos para el humano.

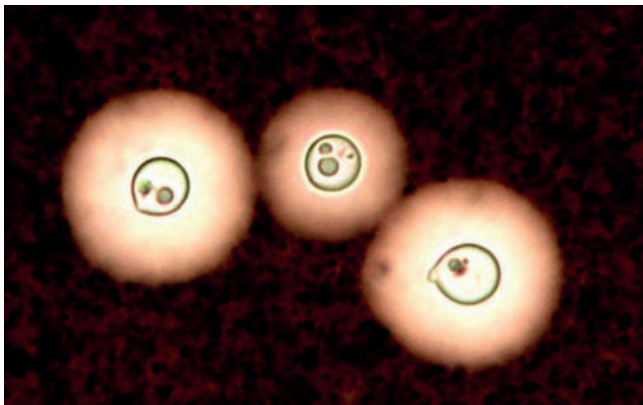


Figura 5.1-10. Mecanismo de patogenicidad. Examen directo al negativo con tinta china para evidenciar la cápsula del hongo oportunista levaduriforme *Cryptococcus neoformans*, (100x).

INFECCIONES SISTÉMICAS TROPICALES

Histoplasmosis

A la histoplasmosis corresponden dos entidades clínicas producidas por hongos del género *Histoplasma*, restringidas, principalmente, a zonas tropicales y subtropicales del continente americano y del área tropical del continente africano.

En la actualidad esta micosis ha adquirido una mayor relevancia por varias razones:

- Está considerada una enfermedad endémica en amplias áreas del continente americano y del africano.
- Se reconoce como una infección oportunista marcadora de sida, por lo que su importancia clínica y epidemiológica se ha ido extendiendo en la medida en que ha avanzado esa pandemia vírica.

- Se ha relacionado con diferentes actividades laborales, por lo que también está registrada en muchos países como una enfermedad ocupacional.
- El número de casos se ha incrementado en todos los continentes, incluida Europa, donde en los últimos años la enfermedad ha estado muy relacionada con el turismo y las migraciones.
- Ha sido reportada en una gran cantidad de especies de animales en todos los continentes.

La histoplasmosis americana se considera una micosis profunda o sistémica, que afecta al sistema reticuloendotelial de los humanos y de los animales sin distinción de edad, sexo o grupo étnico. Su agente etiológico es el hongo dimorfo térmico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

Su fase saprofita filamentosa tiene un hábitat natural en el suelo de cuevas, minas y edificios deshabitados en los que los excrementos de murciélagos, gallinas, palomas y otras aves aportan sus requerimientos nutricionales, como nitrógeno, fósforo, alta humedad, temperatura y poca luz. La región de mayor endemicidad en el mundo se localiza en el centro-este de Estados Unidos, donde se calcula que del 80 al 90 % de la población ha sido infectada con *H. capsulatum* var. *capsulatum*, aunque no está enferma. Otras zonas endémicas importantes se localizan en Sudamérica (con la excepción de Chile), Centroamérica y las Antillas, y se considera una micosis emergente en África. En Europa, los informes de casos autóctonos son escasos. La infección se adquiere por vía inhalatoria y, excepcionalmente, por vía cutánea. El mecanismo de la enfermedad es por infección primaria, reinfección o reactivación de un foco latente.

La histoplasmosis africana es una micosis profunda o subcutánea que afecta principalmente piel, ganglios linfáticos y huesos; su agente etiológico es el hongo dimorfo térmico *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, cuya fase saprofita filamentosa tiene su hábitat natural en el suelo y el detritus vegetal de África central y del oeste, de la región ecuatorial, constituido por un clima de templado a cálido casi todo el año y una alta humedad. No distingue edad, sexo ni grupo étnico.

Existe otra especie denominada *Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum* que puede producir linfangitis epizoótica en los equinos.

Características clínicas de la histoplasmosis americana

La histoplasmosis americana causada por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* es una infección micótica sistémica que se produce tras la inhalación de aerosoles con los conidios del hongo. Una vez en el hospedador, los microconidios irrumpen en los alvéolos pulmonares, donde pueden ser fagocitados por los macrófagos: si no son destruidos, el hongo pasa a la forma de levadura. Posteriormente se produce una intensa reacción granulomatosa, constituida por linfangitis y adenopatías hiliares seguida de una caseificación o calcificación similar a la tuberculosis. El proceso inflamatorio dependerá del estado inmunitario del paciente, de la cantidad de microconidios inhalados y de la virulencia del huésped. En la mayoría de los individuos, la infección es asintomática, se resuelve espontáneamente y se suele diagnosticar de manera

retrospectiva por positividad a la prueba intradérmica con histoplasmina.

Si la infección sigue su curso, se manifiesta de diferentes formas clínicas.

La variedad pulmonar aguda es la más frecuente en niños y adultos jóvenes, se presenta con síntomas pseudogripales como: fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, tos no productiva, mialgias, dolor en el pecho, pérdida de apetito y fatiga. En la gran mayoría de los pacientes, la radiografía de tórax no muestra alteraciones, pero en algunos casos muestra la presencia de infiltrado local con linfadenopatía hilar o mediastínica, que más tarde puede calcificarse. En ocasiones, pueden presentarse eritema nudoso o multiforme, erupción difusa y artralgias. Esta forma pasa a menudo desapercibida. En los casos leves, la curación se produce sin tratamiento; pueden quedar como vestigio nódulos calcificados en los pulmones.

La variedad pulmonar crónica se presenta sobre todo en pacientes de mayor edad, casi siempre, con enfermedad pulmonar preexistente (sobre todo enfisema). Los síntomas iniciales son: fiebre, tos productiva, posible hemoptisis, disnea y, de modo eventual, otros signos de enfermedad respiratoria crónica (pérdida de peso, inanición, disnea, cianosis). Las lesiones cavernosas de los campos pulmonares superiores son generalmente bilaterales. Si el hospedador está inmunodeprimido, la enfermedad se puede diseminar al sistema reticuloendotelial y parasitar diversos órganos, con desenlace mortal.

González-Ochoa y Negroni clasifican la histoplasmosis americana de la siguiente manera:

Fase primaria:

Tipo pulmonar:

- Forma clínica asintomática o subclínica.
- Forma clínica sintomática:
 - Leve.
 - Moderada.
 - Grave

Tipo cutáneo: infrecuente.

Fase progresiva:

Tipo diseminado:

- Forma clínica aguda.
- Forma clínica crónica:
 - Leve.

Los autores describen la histoplasmosis en su **fase primaria tipo pulmonar forma clínica asintomática o subclínica** como la más representativa, que oscila entre el 60 y el 95 % de los casos y solo se diagnostica por la respuesta intradérmica a la histoplasmina o las calcificaciones pulmonares detectadas radiológicamente. La otra forma clínica sintomática puede presentar sintomatología variable (leve, moderada o grave).

La histoplasmosis en su **fase primaria tipo pulmonar forma clínica sintomática leve** simula un cuadro gripal con fiebre moderada, mialgias, cefalea, astenia y adinamia, entre sus características clínicas principales. Esta fase dura en promedio 15 días y casi siempre pasa invertida

En la **forma clínica sintomática moderada**, la histoplasmosis simula una neumonía atípica, la sintomatología va aumentando con tos, expectoración, discreta disnea, fiebre moderada y constante, cefalea, dolores musculares y óseos, con aumento del volumen de los ganglios hiliares. Es posible

que aparezca respuesta de hipersensibilidad inmunológica, como eritema nudoso, eritema polimorfo y adenopatías. El cuadro clínico dura como promedio un mes.

La **forma clínica sintomática grave** simula una tuberculosis pulmonar; es un cuadro clínico muy agudo que se caracteriza por tos constante con expectoración mucoide a hemoptisis, marcada disnea y toque del estado general caracterizado por astenia, cefalea intensa, fiebre, diarrea. En casos extremos, aparece cianosis provocada por la insuficiencia respiratoria y, en estados *premortem*, hepatoesplenomegalia. Esta variedad clínica puede provocar la muerte del paciente en un 25-30 % de los casos.

Por el contrario, la histoplasmosis en su **fase primaria tipo cutánea** es infrecuente, benigna y autolimitada. Es consecuencia de la inoculación traumática del hongo. La manifestación clínica clásica es de una lesión única de aspecto de chancro en el mismo sitio de la inoculación, que remite sin tratamiento.

González-Ochoa y Negroni clasifican **el histoplasma como una histoplasmosis residual de la fase primaria tipo pulmonar**. También es infrecuente, no produce sintomatología respiratoria y se diagnostica radiológicamente por observar lesiones cavitarias, encapsuladas o calcificadas de aspecto tumoral de unos 3 cm de diámetro, de ahí su nombre histoplasma. Se constituye por un foco central de necrosis, que se encapsula y da lugar a una masa rígida y fibrosa. La calcificación se produce al cabo de los años y el calcio llega a cubrir en círculos concéntricos la zona fibrosa. Queda en estado latente y, cuando se presenta alguna inmunosupresión, se reactiva y se disemina a otros órganos, adoptando diferentes formas clínicas progresivas de la histoplasmosis.

La **fase progresiva de tipo diseminado** la dividen en dos formas clínicas: aguda o crónica. La **forma clínica de la diseminada aguda**, en general, se presenta a cualquier edad, con preferencia en pacientes inmunodeprimidos por corticoterapia o procesos linfoproliferativos; en niños menores de 10 años es casi siempre mortal a corto plazo. Esta variedad clínica de histoplasmosis está constituida por un cuadro respiratorio febril, tos constante y poca expectoración, rápida diseminación, con múltiples adenopatías, acentuada hepatoesplenomegalia y diarrea. Hay gran pérdida de peso, anemia y leucopenia, pero la diseminación a la piel y al sistema nervioso central es infrecuente.

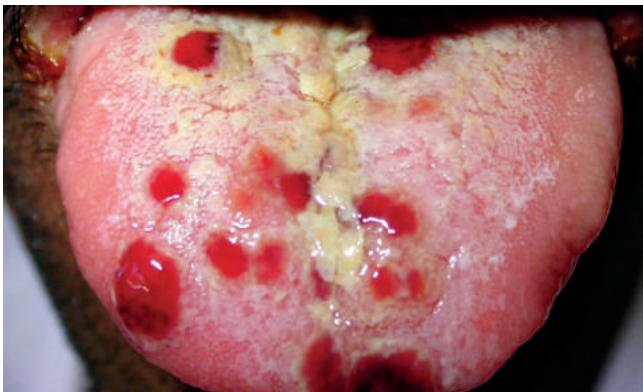


Figura 5.1-11. Histoplasmosis. Características clínicas. Lesiones erosivas en lengua en un paciente con histoplasmosis generalizada.

En cambio, la **forma progresiva diseminada crónica** se presenta preferiblemente en adultos entre 40 a 60 años, es frecuente en Sudamérica y su sintomatología simula una tuberculosis pulmonar crónica, caracterizada por un cuadro respiratorio crónico, con tos, escasa expectoración sin hemoptisis, en la que la fibrosis y la cavitación son los hallazgos radiológicos más frecuentes, hay astenia y pérdida de peso. A medida que el cuadro avanza, afecta varios órganos o sistemas, lo que puede dar lugar a endocarditis, meningitis o enfermedad de Addison. Una de las formas más características consiste en la formación de úlceras inespecíficas en la mucosa bucal (**Fig. 5.1-11**), epiglotis, laringe, faringe, mucosa genital y lesiones polimorfas en piel (nódulos, úlceras, abscesos y lesiones semejantes a moluscos) (**Fig. 5.1-12**), principalmente en inmunodeprimidos por sida. Puede ser de origen exógeno o debida a una reactivación endógena a partir de alguna antigua infección latente. La respuesta al tratamiento es pobre y la mayoría de los casos son mortales, sobre todo, los asociados a sida.

Características clínicas de la histoplasmosis africana

La histoplasmosis africana causada por *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* está restringida a África central y del oeste, no tiene predilección por edad ni sexo, pero se da con más frecuencia entre la segunda y tercera décadas de la vida. Afecta piel, tejido subcutáneo y huesos, puede extenderse al hígado, bazo, páncreas, pulmones y cerebro si no se trata o cuando está asociada al sida. El hongo penetra por vía inhalatoria para diseminarse a ganglios linfáticos, piel y huesos. Según el estado inmunológico del paciente puede ser localizada o diseminada. Hay fiebre, pérdida de peso, astenia, adinamia y se caracteriza por la aparición de lesiones granulomatosas y ulcerosas en cara y tronco; algunos pacientes desarrollan osteomielitis, también pueden aparecer artritis y abscesos subcutáneos purulentos cuando la infección se extiende a las articulaciones y tejidos blandos.

Técnicas diagnósticas

El diagnóstico de ambas variedades se realiza a través de las características epidemiológicas, las manifestaciones clínicas, la visualización al microscopio óptico del hongo levaduriforme



Figura 5.1-12. Histoplasmosis. Características clínicas. Paciente con histoplasmosis diseminada con lesiones del tipo máculas y pápulas en la piel.

en los especímenes clínicos de extendidos con coloración de Giemsa o de Wright, en especial la médula ósea (Fig. 5.1-13) y en las biopsias de tejido teñidos con hematoxilina y eosina (Fig. 5.1-14), ácido peryódico de Schiff (PAS) y Grocott (Fig. 5.1-15).

Las dos variedades *H. capsulatum* var. *capsulatum* y la *H. capsulatum* var. *duboisii* se diferencian en su forma parasitaria en los tejidos infectados, por su tamaño. Las levaduras de la var. *duboisii* son mucho más grandes (12-15 µm) que las de la var. *capsulatum* (2-5 µm).

El diagnóstico de las dos variedades lo define el cultivo de las muestras clínicas. Son indistinguibles en el crecimiento de su forma micelial *in vitro* a temperatura ambiente (25-28 °C) sembrados en los agares Sabouraud o papa dextrosa con o sin antibióticos.

A esta temperatura, la **observación macroscópica** permite apreciar que las colonias crecen muy lentamente. Estas colonias pueden ser de dos tipos: unas blancas, de aspecto algodonoso (colonias tipo A) (Fig. 5.1-16) y otras de escaso micelio aplanado y de color canela o pardo oscuro (colonias tipo B) (Fig. 5.1-17); el reverso de la colonia va de color amarillo a anaranjado. A menudo, los primoaislamientos son del tipo B y, al envejecer, pueden llegar a cubrirse de un micelio blanco y transformarse en el tipo A de manera irreversible.

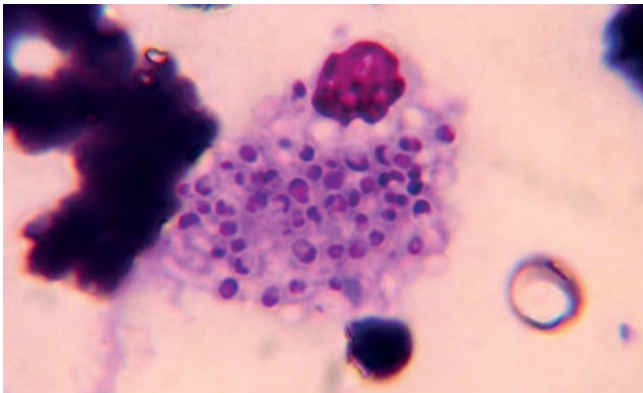


Figura 5.1-13. Histoplasmosis. Macrófago con múltiples levaduras en su citoplasma típicas de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* en extendido de médula ósea teñido con Giemsa en un paciente con histoplasmosis americana, (1.000x).

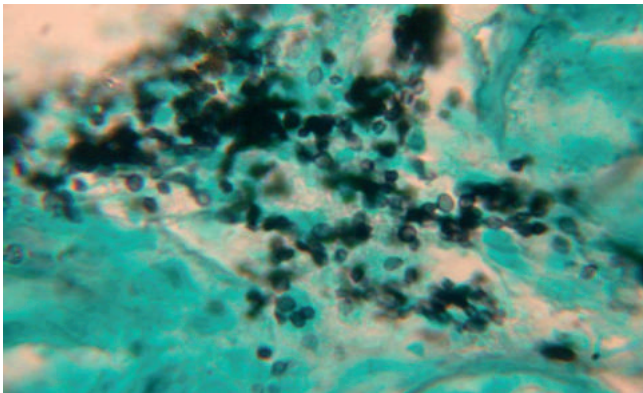


Figura 5.1-15. Histoplasmosis. Biopsia de piel teñida con la tinción selectiva para hongos Grocott, en la cual se tiñen las levaduras *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* de color negro en un paciente con histoplasmosis americana, (1.000x).

La **observación microscópica** de la forma micelial permite apreciar hifas hialinas septadas, de las cuales se desarrollarán los conidióforos en ángulo recto que generan grandes conidios unicelulares (macroconidios de 8 a 15 µm). Los macroconidios son hialinos, redondos, de paredes gruesas, tuberculados y con proyecciones digitiformes. También de las hifas emergen pequeños conidios (microconidios de 2 a 5 µm) unicelulares, sésiles, hialinos, redondos, de paredes lisas y finas. Estos microconidios son los verdaderos elementos infectantes, debido a que son los que pueden colonizar los alvéolos pulmonares por medir menos de 5 µm de diámetro (Fig. 5.1-18).

El cultivo a 37 °C en agar cerebro-corazón enriquecido con 5-10 % de sangre de carnero es de crecimiento muy lento (hasta 12 semanas). Macroscópicamente se aprecian colonias con apariencia cremosa y húmeda, de color grisáceo a beige (Fig. 5.1-19). Microscópicamente se advierten levaduras ovoides y de paredes finas, que se reproducen por gemación polar con una base estrecha.

La histopatología de los órganos diana de la histoplasmosis en muy útil y necesaria. En cortes histológicos de muestras de tejidos, la pared de la levadura se tiñe muy débilmente con hematoxilina-eosina y da la apariencia de una falsa cápsula (Fig. 5.1-14). Con tinciones más específicas, como las del

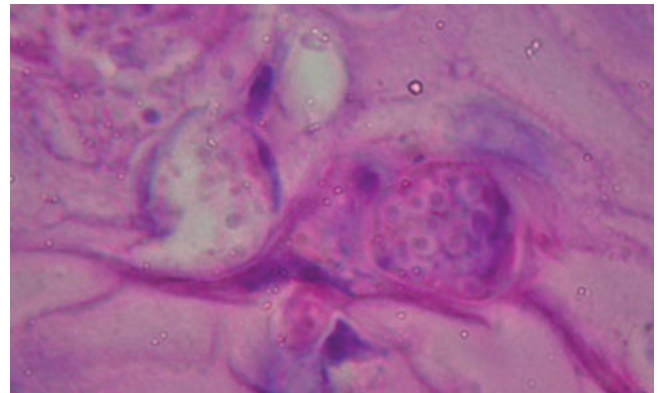


Figura 5.1-14. Histoplasmosis. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina. Histiocitos con *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* en su citoplasma en un paciente con histoplasmosis americana, (1.000x).

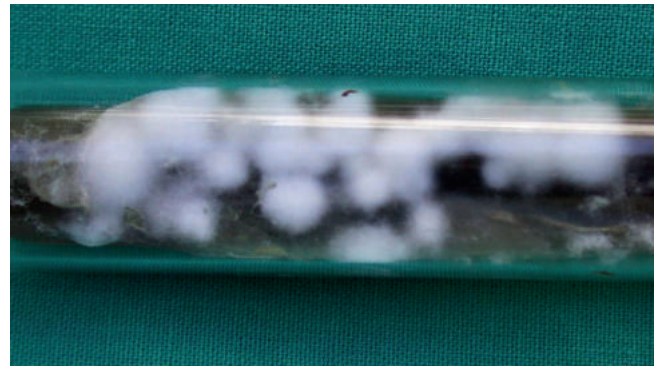


Figura 5.1-16. Histoplasmosis. Cultivo en agar Sabouraud a los 20 días de incubación a 25 °C de muestra proveniente de médula ósea; se aprecian las colonias tipo A de aspecto blanco algodonoso de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* en un paciente con histoplasmosis americana.

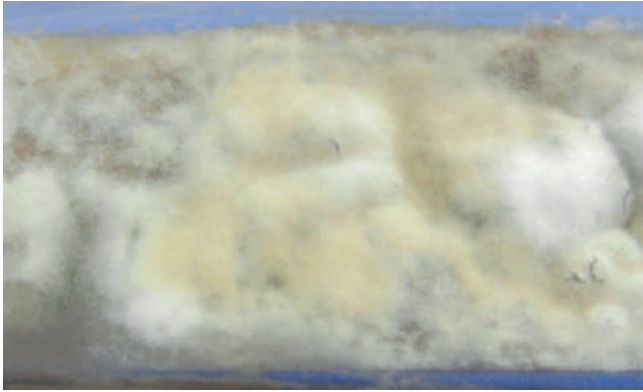


Figura 5.1-17. Histoplasmosis. Cultivo en agar Sabouraud a los 30 días de incubación a 25 °C de muestra proveniente de piel; se aprecian las colonias tipo B de aspecto aplanado y de color crema de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* en un paciente con histoplasmosis americana.

ácido peryódico de Schiff y metenamina de plata de Gomori-Grocott (**Fig. 5.1-15**), la intensidad de la coloración es mayor, selectiva y los diferencia de otras estructuras intracitoplasmáticas muy parecidas, como las formas amastigotas de *Leishmania* (estos parásitos presentan un quinetooplasto). En individuos inmunodeprimidos se observan abundantes levaduras en el interior de los macrófagos e histiocitos, mientras que en los inmunocompetentes el hongo evoca una reacción granulomatosa, con predominio de células epitelioides y gigantes, en cuyo interior se observan escasas levaduras del *Histoplasma* spp. La sensibilidad de este método es muy baja en las formas autolimitadas y en la histoplasmosis pulmonar aguda. Su valor se incrementa en las formas pulmonares crónicas y diseminadas. En particular, es de mucha utilidad para establecer un diagnóstico rápido de histoplasmosis diseminada a partir de muestras de biopsias de médula ósea.

Las pruebas inmunológicas como la **intradermorreacción** tienen utilidad epidemiológica y de pronóstico, pero no diagnóstica. Se aplica 0,1 mL de histoplasmina intradérmica con lectura a las 48 horas (**Fig. 5.1-20**): una pápula superior a 5 mm supone un resultado positivo (**Fig. 5.1-21**); la fijación de complemento es de buena utilidad, pero de ejecución algo

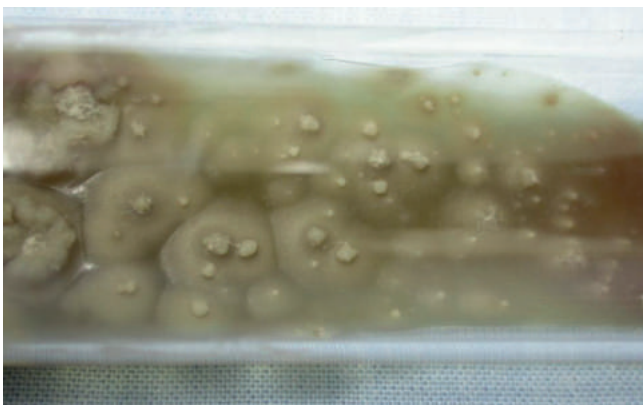


Figura 5.1-19. Histoplasmosis. Cultivo en agar infusión cerebro-cora a los 30 días de incubación a 37 °C, de muestra proveniente de médula ósea; se aprecian las colonias levaduriformes cremosas y húmedas de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* en un paciente con histoplasmosis americana.

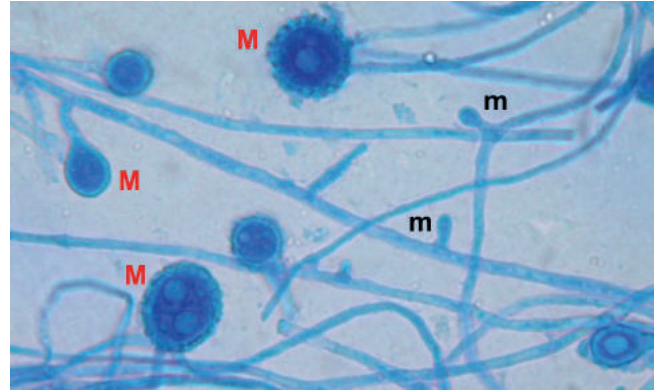


Figura 5.1-18. Histoplasmosis. Microcultivo o estudio microscópico del cultivo en agar Sabouraud a 25 °C teñido con azul de lactofenol en el cual se aprecian las hifas y los macroconidios (M) y microconidios (m) característicos del *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Estos microconidios son fácilmente aerolizados y por su pequeño tamaño (menor a 5 µm de diámetro) son los que colonizan los alvéolos pulmonares, (1.000x).

complicada; es positiva a las 4 semanas de la infección en un 75-95 %, en sida en un 29-75 % y títulos de 1/32 indican enfermedad progresiva o activa. La **inmunodifusión doble en gel** para detectar las bandas h o m es muy útil y económica pero no muy sensible (**Fig. 5.1-22**). La sola presencia de la banda h se interpreta como infección temprana; la presencia simultánea de las bandas h y m indica enfermedad activa, y solo la banda m significa enfermedad activa o fase de convalecencia.

También se puede recurrir a **técnicas de ELISA directa e indirecta** para detección de anticuerpos contra *H. capsulatum*, pero han sido poco utilizadas debido a la dificultad para su estandarización y a su difícil interpretación. No así las técnicas de **ELISA para la detección de antígenos**, con el empleo de anticuerpos policlonales que permiten detectar, en pacientes con histoplasmosis, la presencia de antígenos de tipo polisacárido en muestras de fluidos corporales como orina, suero, lavados broncoalveolares y líquido cefalorraquídeo, en especial la de orina, ya que es más sensible que en suero o en plasma. En los casos de histoplasmosis dise-

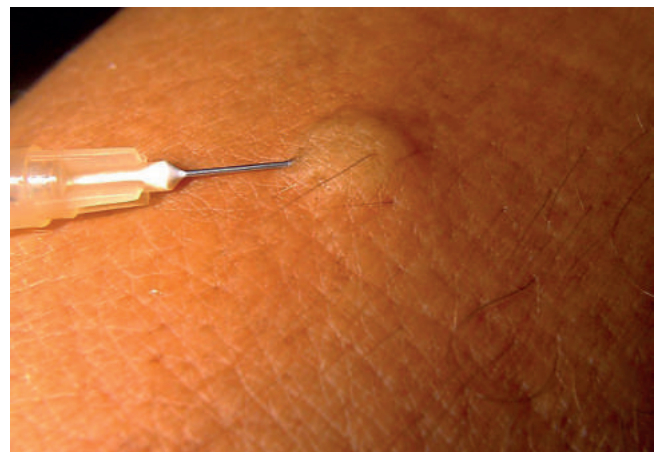


Figura 5.1-20. Histoplasmosis. Aplicación de la intradermorreacción de 0,1 mL de histoplasmina en antebrazo en un paciente con histoplasmosis americana.

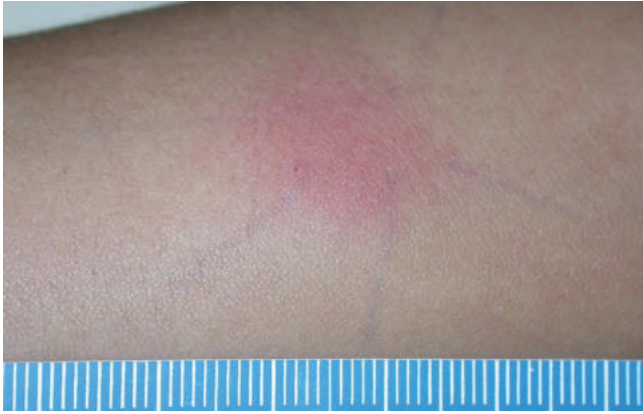


Figura 5.1-21. Histoplasmosis. Lectura positiva a las 48 horas de la intradermorreacción con histoplasmina por presentar pápula eritematosa mayor de 5 mm en un paciente con histoplasmosis americana.

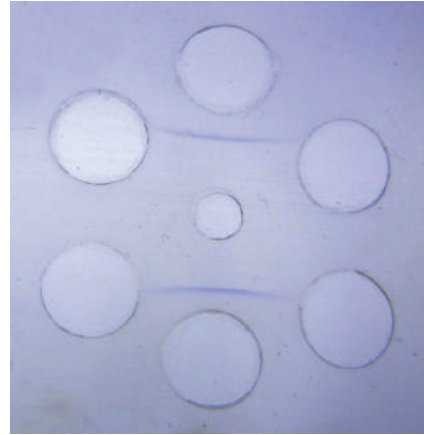


Figura 5.1-22. Histoplasmosis. Técnica de inmunodifusión doble en gel en un paciente con histoplasmosis americana.

minada, la detección de antígenos permite un diagnóstico temprano, incluso antes de que el microorganismo se aísle en cultivo. Además, esta prueba suele dar positivo mucho antes de la aparición de los anticuerpos, como es el caso de la histoplasmosis pulmonar aguda, lo que la convierte en una herramienta relevante para el diagnóstico de esta micosis. También se utiliza como seguimiento de los pacientes y para determinar su respuesta al tratamiento. De igual forma, es fundamental para el diagnóstico de la micosis en pacientes con algún grado de inmunosupresión, principalmente pacientes con sida, debido a que en estos pacientes la producción de anticuerpos se encuentra disminuida.

También se puede recurrir a técnicas de radioinmunoensayo, biología molecular y las de imagenología, que complementarían las herramientas diagnósticas.

En resumen, las técnicas diagnósticas se pueden clasificar en los dos tipos siguientes:

- Métodos directos o microbiológicos, en los cuales se visualiza o se aísla directamente el microorganismo.
- Métodos indirectos o inmunológicos, en los cuales se detectan anticuerpos producidos por el paciente o antígenos o moléculas derivados del microorganismo.

Tratamiento

La elección del tratamiento, así como la dosis y su forma de administración, dependerán de la clasificación clínica y de las manifestaciones clínicas del paciente. Entre los antifúngicos de elección está la anfotericina B y el itraconazol.

La anfotericina B se recomienda en pacientes con enfermedad gravemente comprometidos. El itraconazol es el tratamiento de elección en pacientes que tienen compromiso de leve a moderado.

Los otros azoles, tales como el ketoconazol, fluconazol, voriconazol y posaconazol, son activos *in vitro* e *in vivo* frente a *Histoplasma* sp.

Pronóstico

Depende de la magnitud de la infección y de la salud general del individuo. La histoplasmosis americana y africana prima-

ria usualmente se resuelven hasta en un 99 % espontáneamente. El pronóstico de la histoplasmosis crónica cavitaria se determina por la pérdida del parénquima pulmonar y de función pulmonar.

La tasa de mortalidad es bastante alta para personas con histoplasmosis generalizada (diseminada) que no reciben tratamiento, pero se reduce significativamente cuando este se realiza. La histoplasmosis americana diseminada asociada a la inmunodeficiencia tiene mal pronóstico, no así la histoplasmosis africana.

Paracoccidioidomicosis

La paracoccidioidomicosis, también conocida como blastomicosis sudamericana, es una micosis tropical profunda sistémica, causada por un hongo dimorfo térmico del género *Paracoccidioides*, con dos especies: *brasiliensis* y *lutzi*.

Está restringida geográficamente a áreas subtropicales de Latinoamérica, con alta prevalencia en Brasil, seguido de Colombia, Venezuela y Argentina. La enfermedad afecta predominantemente a varones adultos, con oficios que los mantienen en contacto prolongado con la tierra, como los agricultores. Se adquiere por la inhalación de esporas que se encuentran en el medio ambiente, como el suelo, plantas y en algunos animales, como los armadillos y pingüinos. Después se establece un primocontacto pulmonar que genera una reacción inflamatoria. La expresión clínica varía en función del estado inmunológico del huésped.

El *Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo dimorfo térmico que crece como micelio en la tierra y como levadura en el hospedero. Hasta el 2006 se pensaba que esta micosis sistémica era causada únicamente por la especie *P. brasiliensis*, pero estudios moleculares con la técnica *multi locus sequence typing* de aislados de muestras clínicas humanas y de animales demostró su variabilidad filogenética y reveló la existencia de cuatro especies crípticas: tres del complejo *P. brasiliensis* S1, PS2 y PS3 y una nueva especie denominada *Paracoccidioides lutzi*, originalmente llamada *Pb01-like*, como los agentes etiológicos de la paracoccidioidomicosis. La especie *P. brasiliensis* S1 es la más distribuida y se ha aislado en Brasil, Argentina, Paraguay, Uruguay, Perú y Venezuela; *P. brasiliensis* PS2 se da

en Venezuela y Brasil, mientras que PS3 se limita a Colombia. Las cepas descubiertas recientemente de *Paracoccidioides lutzii* se han aislado, sobre todo, aunque no exclusivamente, en la región centro-oeste de Brasil (Fig. 5.1-23).

En la actualidad, se acepta que la puerta de entrada es principalmente la inhalación de las esporas de la fase filamentosa del hongo que se encuentran en el medio ambiente.

Las partículas infecciosas llegan a los alvéolos pulmonares del hospedero; dentro de los tejidos, el hongo se transforma a su estado dimorfo de levadura de doble contorno multi-brotante o en cadena, y puede ser destruido inmediatamente o multiplicarse, produciendo una lesión primaria por la que pasa a los nódulos linfáticos regionales.

La infección tiene un largo período de latencia y el paciente permanece asintomático durante muchos años, por lo que no se detecta el momento de su instalación, lo cual ha impedido la adopción de medidas preventivas. Muchos pacientes son asintomáticos o presentan un cuadro clínico inicial prolongado durante meses o años con sintomatología pulmonar leve o moderada, hasta que, según su estado inmunológico, se rompen los mecanismos de defensa y se produce la enfermedad, que comienza con una infección pulmonar, en general no evidente, que avanza lenta e insidiosamente, durante meses o años. Más tarde hay una diseminación del hongo que puede afectar las mucosas de nariz y cavidad oral y producir una estomatitis moriforme con un puntillado hemorrágico característico de esta enfermedad (Figs. 5.1-24 y 5.1-25), úlcera en la piel (Fig. 5.1-26), inflamación de los ganglios linfáticos de preferencia cervicales (Fig. 5.1-27) y en otros órganos y sistemas. Esta infección cursa con una variedad de síntomas y signos similares a los de otras enfermedades como la tuberculosis, carcinomas, histoplasmosis, coccidioidomicosis, linfomas y sífilis. Puede ser letal si no se indica tratamiento o conllevar graves complicaciones si este no se instala precozmente y ocasionar secuelas incapacitantes.

Características clínicas

Existen dos formas clínicas bien definidas, según el comportamiento clínico y la edad:

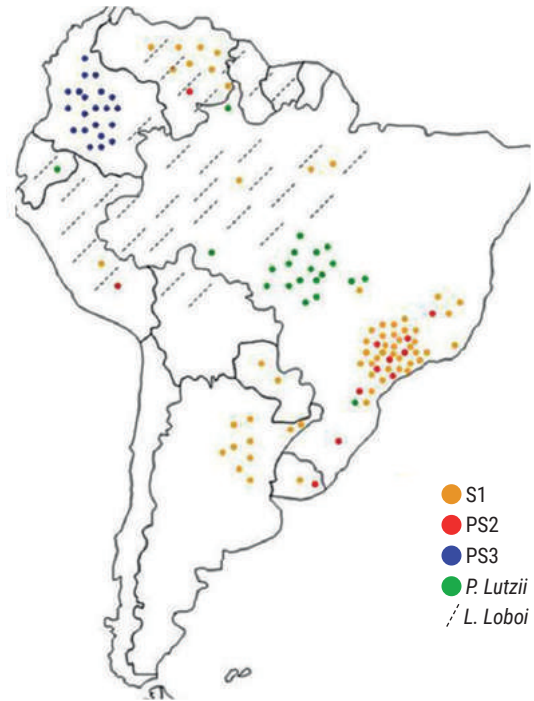


Figura 5.1-23. Paracoccidioidomicosis. Epidemiología. Distribución actual de *Paracoccidioides* especies S1, PS2, PS3, *P. lutzii* y su especie hermana *Lacazia lobo* en América del sur. Tomado de: Richini-Pereira VB, Bosco SMG, Theodoro RC, Macoris SA, Bagagli E. Molecular approaches for eco-epidemiological studies of *Paracoccidioides* brasiliensis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104:636-43.

Forma aguda juvenil. Predomina en niños y adultos jóvenes y representa alrededor del 10 % de los casos; tiene un período de incubación relativamente corto. El blanco son las células del sistema fagocítico mononuclear; afecta al pulmón, hígado, médula ósea, bazo, ganglios linfáticos y piel. Los infectados presentan fiebre, pérdida de peso, adenopatías múltiples, pueden tener hepatoesplenomegalia y afectación de la médula ósea. No hay sintomatología pulmonar. Tiene mal pronóstico. Las sintomatologías de los casos asociados a infección por virus de la inmunodeficiencia humana se expresan de esta forma clínica.



Figura 5.1-24. Paracoccidioidomicosis. Úlcera moriforme en paladar sugestiva de paracoccidioidomicosis en paciente agricultor de zona endémica de esta micosis.



Figura 5.1-25. Paracoccidioidomicosis. Macroquelia con úlcera moriforme en labio inferior que semeja boca de tapir, característica de paracoccidioidomicosis, en paciente agricultor de zona endémica.



Figura 5.1-26. Paracoccidioidomicosis. Úlcera en la piel de un paciente agricultor con paracoccidioidomicosis. Estas úlceras granulomatosas son sugestivas para cualquier enfermedad por agente vivo.

Forma crónica o adulta. Predomina en adultos y representa alrededor del 90 % de los casos. Puede afectar solo al pulmón (unifocal) o a varios órganos como pulmón, aparato respiratorio superior, orofaringe, piel, ganglios y glándulas suprarrenales (multifocal). El período de incubación puede ser de meses o hasta más de 20 años. La paracoccidioidomicosis crónica o adulta se subclasifica en:

- Paracoccidioidomicosis pulmonar, que se subdivide en:
 - Paracoccidioidomicosis pulmonar primaria (asintomática).
 - Paracoccidioidomicosis pulmonar progresiva (sintomática), que puede ser:
 - Forma aguda. Se presenta con tos, expectoración mucopurulenta, hemoptisis, astenia y puede provocar hepatoesplenomegalia. Es de mal pronóstico.
 - Forma crónica. Es la más frecuente, de inicio insidioso y se presenta con tos, expectoración mucopurulenta y fiebre. El diagnóstico diferencial es con tuberculosis, con la que puede coexistir. La infección puede diseminarse a otros órganos. Los hallazgos radiológicos son relevantes, con infiltrado moteado bilateral y adenopatías hilar o basal, bilaterales.



Figura 5.1-28. Paracoccidioidomicosis. Cuando la paracoccidioidomicosis es muy crónica, la totalidad de la mucosa bucal está parasitada y, en ocasiones, se producen exodoncias espontáneas por la extensa fibrosis que produce el hongo en ese tejido.



Figura 5.1-27. Paracoccidioidomicosis. Uno de los órganos diana del *Paracoccidioides brasiliensis* es el linfático, con predominio en los ganglios cervicales.

- Paracoccidioidomicosis mucocutánea es una de las formas más frecuentes, tiene compromiso del estado general con astenia y pérdida de peso. Afecta la mucosa orofaríngea en 82 % de los casos, sobre todo la mucosa gingival, comisuras de labios, nariz, encías, paladar, lengua, faringe, laringe y tráquea; las lesiones típicas se presentan como erosiones con puntillado hemorrágico denominado estomatitis moriforme. En su progresión se presentan lesiones ulcerovegetantes que pueden extenderse desde la boca hasta la tráquea; los dientes se aflojan y se producen exodoncias espontáneas (Fig. 5.1-28). Hay disfagia, que origina disfonía. La piel peribucal y nasal también puede afectarse con pápulas y nódulos que progresan a lesiones ulcerovegetantes o verrugosas, destructivas, de evolución lenta, que pueden ser asintomáticas (Fig. 5.1-29). Las lesiones pueden afectar otros órganos tales como: ganglios linfáticos, esófago, estómago, páncreas, glándulas suprarrenales, huesos, articulaciones, hígado y sistema nervioso central.
- Otras formas de expresión son: paracoccidioidomicosis ganglionar, paracoccidioidomicosis visceral y paracoccidioidomicosis mixta.



Figura 5.1-29. Paracoccidioidomicosis. Lesiones peribucales.

Técnicas diagnósticas

Las técnicas diagnósticas se basan principalmente en las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas y en la visualización y aislamiento del agente etiológico en el estudio micológico. Este diagnóstico micológico se ejecuta mediante el examen directo con KOH al 20 % con o sin tinta Parker® azul, negro amido, lugol o negro de clorazol en muestras de secreciones o fragmentos de tejido; se observan al microscopio óptico las levaduras esféricas u ovals de doble pared de 30 a 60 µm de diámetro y con gemación múltiple que se asemejan a un timón de barco (Fig. 5.1-30), con dos gemaciones semejantes a «orejas de ratón Miguelito» (Mickey) o cadenas de levaduras (Fig. 5.1-31). También se puede hacer un extendido para efectuar diversas coloraciones especiales como Giemsa, Wright, Gram, PAS o Gomori-Grocott y visualizar las levaduras multigemantes características de *Paracoccidioides* spp. (Fig. 5.1-32).

Para obtener el crecimiento del hongo se realiza cultivo en el medio de Sabouraud con cloranfenicol con o sin ciclohexamida a temperatura ambiente (25 °C). Se deben conservar los cultivos hasta tres meses antes de descartarlos, ya que el hongo crece muy lentamente en el curso de su aislamiento primario.

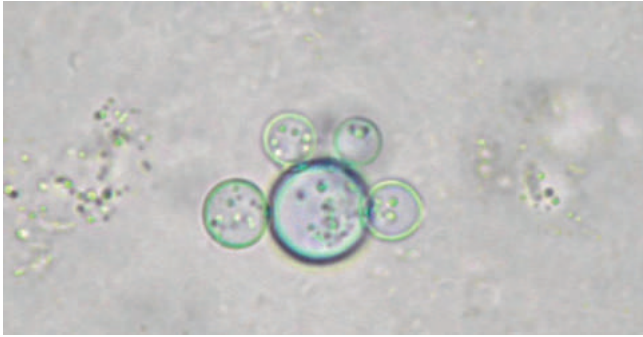


Figura 5.1-30. Paracoccidioidomicosis. En el examen directo con KOH al 20 % teñido con tinta Parker® azul, en muestra de úlcera moriforme en paladar, se evidencian, con un alto porcentaje de sensibilidad, las levaduras multigemantes, con doble pared que pueden medir hasta 60 µm de diámetro y son sugestivas del hongo dimorfo *Paracoccidioides* sp., (1.000x).

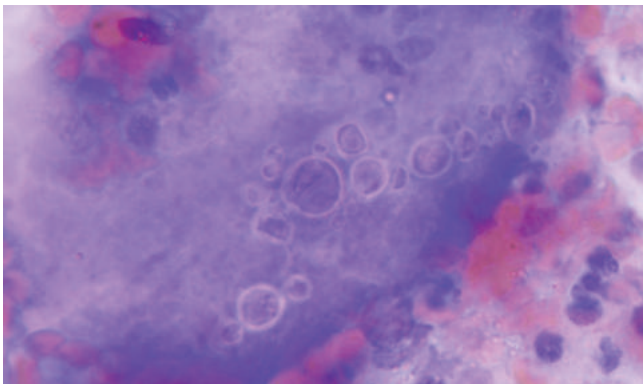


Figura 5.1-32. Paracoccidioidomicosis. Se pueden realizar extendidos en láminas portaobjetos y teñirlos con Giemsa para apreciar las levaduras multigemantes de *Paracoccidioides* sp. dentro de células gigantes o macrófagos. Por lo general, esta tinción no tiñe la pared del hongo, no así las tinciones selectivas para hongos como el PAS o Grocott, (1.000x).

Sus características de cultivo en su anverso son colonias blancas o amarillentas no algodonosas que con el tiempo se hacen plegadas y aterciopeladas de color beis (Fig. 5.1-33). El reverso de la colonia es de color café. En el estudio microscópico de las colonias se aprecian hifas hialinas segmentadas con clamidocnidios no característicos de la especie (Fig. 5.1-34). Por ser un hongo dimorfo se debe incubar también a 37 °C en el medio de Sabouraud, con cloranfenicol con o sin ciclohexamida, agar chocolate, agar sangre o agar cerebro-corazón. Se aconseja añadir tiamina a los medios de cultivo para favorecer el crecimiento de las levaduras, que se van a disponer en cadenas. La visualización macroscópica a esta temperatura es de colonias muy plegadas o cerebriformes blanco amarillentas.

El diagnóstico histopatológico se realiza utilizando, además de la coloración de hematoxilina-eosina, coloraciones especiales para hongos como PAS y Gomori-Grocott, en las cuales es posible observar al *Paracoccidioides* spp. en los preparados histopatológicos. En las lesiones de piel se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa y microabscesos intraepidérmicos. En la dermis se observa reacción granulomatosa compuesta por histiocitos, células epitelioides, células gigantes tipo Langhans, polimorfonucleares, células plasmáticas, fibrosis y zonas de necrosis caseosa (Figs. 5.1-35 y 5.1-36).

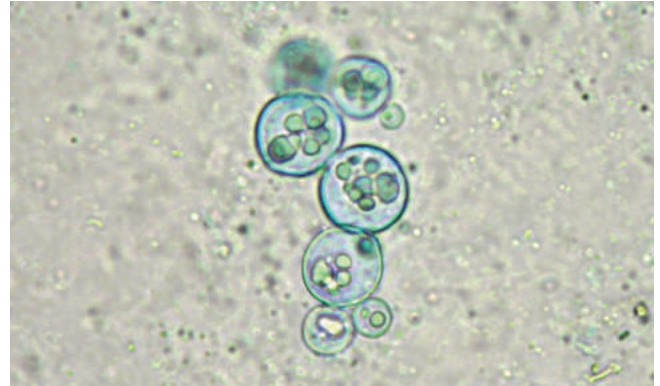


Figura 5.1-31. Paracoccidioidomicosis. En el examen directo con KOH al 20 % teñido con tinta Parker® azul también se pueden apreciar las levaduras multigemantes en cadena, (1.000x).



Figura 5.1-33. Paracoccidioidomicosis. Cultivo en agar Sabouraud a los 25 días de incubación a 25 °C, de muestra proveniente de úlcera en paladar; se aprecian las características colonias cerebriformes de *Paracoccidioides* sp.

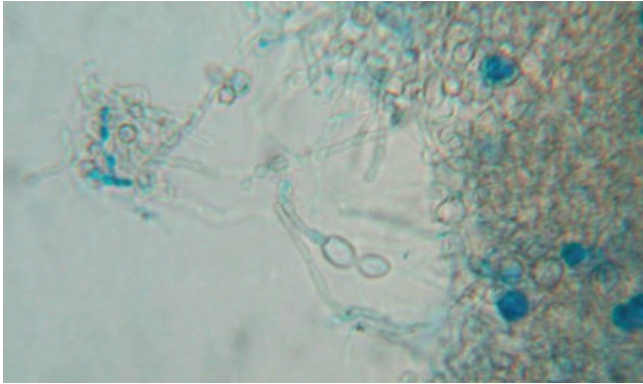


Figura 5.1-34. Paracoccidioidomicosis. Microcultivo o estudio microscópico del cultivo en agar Sabouraud a 25 °C teñido con azul de lactofenol en el cual se aprecian las hifas y los clamidoconidios característicos de *Paracoccidioides* sp., (1.000x).

Para el diagnóstico inmunológico se emplea una inyección intradérmica de paracoccidioidina: este es un antígeno celular proveniente de filtrados de cultivos del *Paracoccidioides brasiliensis* a 37 °C diluido en 1/100 de solución fisiológica y fenol al 0,3 %. Esta prueba se lee a las 48 horas y se considera reacción positiva el observar pápula de 5 mm o más en la zona de la inyección (Fig. 5.1-37), y se interpreta como memoria inmunológica. Una prueba negativa en pacientes que padezcan la enfermedad indicaría anergia (mal pronóstico). Constituye uno de los parámetros más importantes para evaluar la respuesta del organismo al tratamiento, sobre todo, en aquellos casos en los cuales la prueba antes del tratamiento fuera negativa.

En el manejo de las infecciones sospechosas de paracoccidioidomicosis, los test diagnósticos no son superiores al aislamiento del agente causal de las muestras clínicas por los procedimientos ya mencionados. Sin embargo, en algunos casos este aislamiento no es posible, por lo que se hace uso de los test serológicos, como la **inmunodifusión doble**. Esta es una técnica simple y efectiva en el diagnóstico de la micosis, detecta anticuerpos inmunoglobulina G, con una sensibilidad superior al 80 % y una especificidad superior al 90 % de los casos activos. Hacerla de manera semicuantitativa y obtener su título es útil en el seguimiento de la evolución del paciente (Fig. 5.1-38).

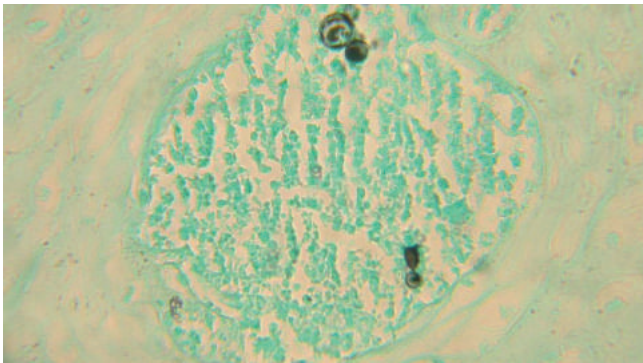


Figura 5.1-36. Paracoccidioidomicosis. Biopsia con la tinción selectiva para hongos Grocott en la cual se tiñen las levaduras dentro de célula gigante sugestivas con *Paracoccidioides* sp. de color negro, (1.000x).

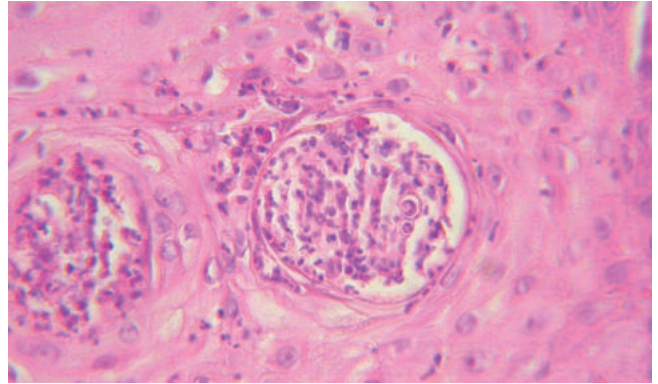


Figura 5.1-35. Paracoccidioidomicosis. Biopsia teñida con hematoxilina y eosina. Se observa levadura unibrotante dentro de célula gigante compatible con *Paracoccidioides* sp., (1.000x).

Otras técnicas empleadas en el diagnóstico inmunológico son la inmunoelectroforesis, contraelectroforesis, fijación de complemento, inmunofluorescencia indirecta e inmunoblot. Al utilizar estas pruebas inmunológicas pueden darse reacciones cruzadas o falsos positivos en pacientes con histoplasmosis y aspergilosis. El ELISA representa un método alternativo para el serodiagnóstico en las formas agudas de la enfermedad. La técnica es más sensible y específica que la inmunodifusión doble, pero más costosa.

Utilizando la técnica de **reacción en cadena de polimerasa** (*polymerase chain reaction*) se distingue *Paracoccidioides* spp. de otros hongos patógenos empleando indicadores diseñados para los genes 5.8S, 28S y las regiones intergénicas del ADN ribosomal. También se puede recurrir a la inoculación en animales de laboratorio como hámsteres, cobayos (cobayas), ratas albinas y ratones. Se emplea en experimentos o para purificar una cepa en particular.

Tratamiento

La elección para las formas pulmonares y mucocutáneas es itraconazol (200-400 mg al día por vía oral) desde 6 meses hasta un año; diaminodifenilsulfona, a dosis de 100-200 mg al día; y el trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 800/160 mg 2 veces al día hasta obtener cura clínica y micológica (de 8



Figura 5.1-37. Paracoccidioidomicosis. Lectura positiva a las 48 horas de la intradermorreacción con *paracoccidioidina*: pápula mayor de 5 mm.

meses a un año). Para las formas graves o diseminadas de paracoccidiodomicosis se utiliza anfotericina B.

Seguimiento postoperatorio

Debe tenerse en cuenta que la palabra «cura» nunca podrá ser aplicada a pacientes con paracoccidiodomicosis, por la imposibilidad de erradicación del *Paracoccidioides* sp. Los pacientes tienen riesgo potencial de un renacimiento tardío de la enfermedad, para lo cual emplea el término «aparente curación» o «curación clínica».

Las diferentes modalidades terapéuticas pueden reducir la cantidad de hongos en el cuerpo, permitir la recuperación de la inmunidad celular y restablecer el equilibrio entre huésped y hospedador. Por lo tanto, después de la interrupción del tratamiento, una vez observados los criterios de curación, los pacientes deben ser objeto de seguimiento cada seis meses con examen clínico y serológico. Una positividad o aumento en el valor del título de la reacción de inmunodifusión doble puede preceder a la recaída clínica. Así, frente a esta situación se justifica volver a indicar la terapia antifúngica y tratar al paciente como si tuviese una enfermedad activa.

Debe insistirse en la necesidad del control prolongado de estos pacientes, ya que es discutible en la actualidad si existe o no la real curación clínica o si el tratamiento puede llevar solo a una remisión más o menos prolongada. Los criterios de curación son clínicos, radiológicos e inmunológicos y el pronóstico varía según la forma clínica.

Coccidiodomicosis

Es una micosis tropical profunda ocasionada por dos hongos bifásicos de especies crípticas: *Coccidioides immitis* (restringida al área californiana de Norteamérica) y *Coccidioides posadasii* (diversas zona de Estados Unidos, México y Latinoamérica).

Crece como hongo filamentosos saprófito en suelos alcalinos y arenosos de climas semiáridos, en regiones con poca precipitación anual y con veranos secos y calurosos, y libera esporas asexuadas. Algunas de las regiones endémicas son el suroeste de Estados Unidos (Arizona, Nuevo México, Texas y California), el norte de México, Colombia, Venezuela, Brasil, Paraguay y Argentina. Los factores de riesgo para adquirir la enfermedad son vivir o viajar en zonas endémicas, ser agricultor o constructor.

Su forma micelial o filamentosos puede soportar temperaturas extremas y alta salinidad. Los artroconidios, que son las formas infectantes, son muy resistentes y pueden sobrevivir durante muchos meses o años en el suelo o en el polvo de superficies inanimadas (fómites). Se aerolizan fácilmente y pueden ser inhalados o inoculados de forma traumática en humanos y diversos animales, sobre todo perros y serpientes. Raramente se produce la transmisión de persona a persona porque las esférulas presentes en los tejidos infectados tienen poco riesgo de infección por exposición directa, pero se han reportado casos de diseminación por trasplante de órganos. De animales al humano (zoonosis) se han documentado casos de transmisión por inoculación percutánea de endosporas a través de lesiones o mordedura de animales con infección diseminada.

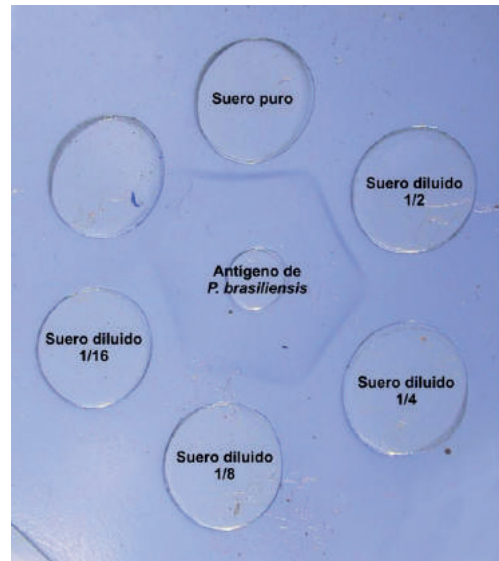


Figura 5.1-38. Paracoccidiodomicosis. La inmunodifusión doble en gel semicuantitativa es útil en el seguimiento y evolución del paciente.

El período de incubación es de 1 a 4 semanas. En los tejidos y líquidos orgánicos del hospedador, las artroconidias crecen y se transforman en una forma denominada esférula, dentro de la cual se desarrollan endosporas infecciosas, que se liberan y dispersan en el tejido circundante o a través de la sangre y dan lugar a nuevas esférulas (Fig. 5.1-39). Cuando las endosporas se liberan al exterior o al suelo, se desarrollan como hongo saprófito con morfología micelial.

Características clínicas

La presentación clínica más frecuente es la pulmonar: en torno al 60 %. Es asintomática o muy leve, con síntomas similares a la gripe (de 2-6 semanas de duración), como tos, fiebre, mialgias, dolor de garganta, fatiga y dolor pleurítico en el pecho. Una vez superada la infección, el individuo se encuentra inmunizado de por vida.

Las personas sintomáticas suelen ser individuos inmunosuprimidos (personas con sida, linfoma y trasplante de

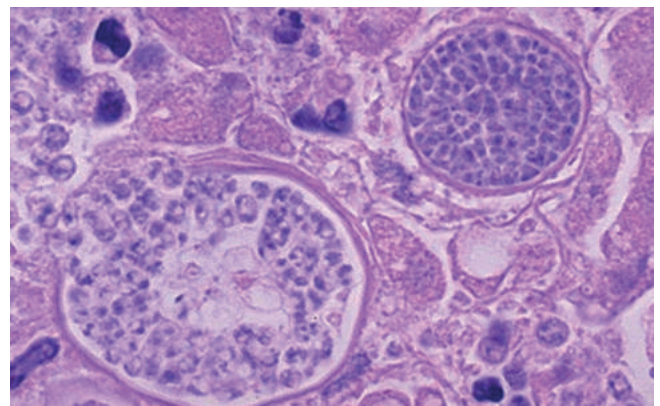


Figura 5.1-39. Coccidiodomicosis. Biopsia teñida con hematoxilina y eosina. Esférula compatible con el hongo bifásico *Coccidioides* sp.: son de pared gruesa y dentro tienen múltiples endosporas, (1.000x).

órganos) que, tras un período de incubación de 1-3 semanas, desarrollan un cuadro pulmonar con neumonía aguda (coccidioidomicosis aguda). En un 10-50 % de los casos, también aparecen erupciones cutáneas (coccidioidomicosis cutánea secundaria), como eritema nudoso, exantema agudo, eritema multiforme, síndrome de Sweet y dermatitis granulomatosa intersticial, y dolor en las articulaciones (reumatismo del desierto). La neumonía aguda puede convertirse, en un pequeño porcentaje de los casos, en neumonía progresiva crónica (coccidioidomicosis progresiva o crónica), con la posibilidad de que aparezcan nódulos y cavidades en los pulmones. Además, en el 1 % de los casos, después de semanas, meses o años de la infección primaria, puede producirse la diseminación hematogena de la infección (coccidioidomicosis diseminada) de los pulmones a otros órganos como la piel, los ganglios linfáticos, los huesos, las articulaciones y, en un 30-50 %, a las meninges. La meningitis suele ser letal sin tratamiento.

La inoculación percutánea accidental puede dar dos formas clínicas: primaria y secundaria. La **coccidioidomicosis cutánea primaria** (infrecuente) se inicia por medio de una solución de continuidad con un chancro, que evoluciona a goma o nódulo y puede llegar a ulcerarse o formar una lesión verrugosa. Para hacer este diagnóstico tiene que haber antecedente de traumatismo, exclusión de enfermedad pulmonar, chancro inicial y coccidioidina positiva.



Figura 5.1-40. Coccidioidomicosis. Cultivo en agar Sabouraud a los 18 días de incubación a 25 °C de muestra proveniente de esputo; se aprecian las colonias de aspecto blanco, vellosas de *Coccidioides* sp.

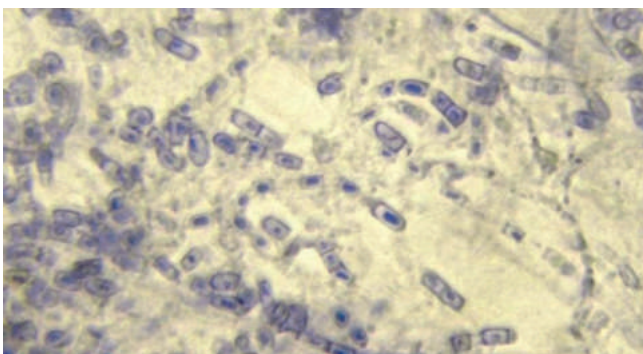


Figura 5.1-41. Coccidioidomicosis. Microcultivo o estudio microscópico del cultivo en agar Sabouraud a 25 °C teñido con azul de lactofenol en el cual se aprecian las hifas y los artroconidios rectangulares de *Coccidioides* sp. Esta técnica necesita laboratorios con nivel de seguridad 3 por ser altamente contaminante para el operador, (1.000x).

La **coccidioidomicosis cutánea secundaria** se inicia a partir de un foco pulmonar; su principal topografía es la ganglionar (cuello, axilas y región inguinal), se presenta como lesiones nódulo-gomosas, en ocasiones ulceradas y, en la cara con aspecto verrugoso; los pacientes pueden referir dolor y prurito. Existen también casos diseminados y meníngeos. Además, se dan manifestaciones reactivas como el eritema nodoso, eritema multiforme, y exantema agudo, entre otras. Los diagnósticos diferenciales para casos cutáneos incluyen tuberculosis verrugosa o colicuativa, esporotricosis o micobacteriosis atípica.

Técnicas diagnósticas

Se basan principalmente en las características clínicas-epidemiológicas y en la visualización y aislamiento del agente etiológico.

El diagnóstico de laboratorio se alcanza mediante examen directo con KOH al 20 % del material clínico como esputo, lavado bronquial, líquido cefalorraquídeo, punción con aguja fina, exudados y escamas. Se observarán las esférulas de 20-200 μm con doble membrana, dentro de la cual se desarrollan las endosporas. El cultivo a temperatura ambiente con Sabouraud o papa dextrosa con o sin antibiótico necesita laboratorios especializados con campana de seguridad nivel 3, debido a su alto riesgo infeccioso. Las colonias al inicio son húmedas, glabras y membranosas. Al envejecer, se tornan vellosas, de blancas a marronáceas (Fig. 5.1-40). En el examen microscópico del cultivo se observarán hifas con abundantes artroconidios rectangulares, con forma de tonel, paredes gruesas y, a menudo, con varios núcleos, miden 3 \times 6 μm , que se encuentran intercaladas a lo largo de la hifa, separadas unas de otras por células disyuntoras o vacías (Fig. 5.1-41).

En la biopsia teñida con hematoxilina-eosina, PAS o Grocott se observará un patrón granulomatoso por agente vivo con hiperplasia pseudoepiteliomatosa y formación de granuloma supurativo con esférulas de doble membrana y endosporas (Fig. 5.1-42).

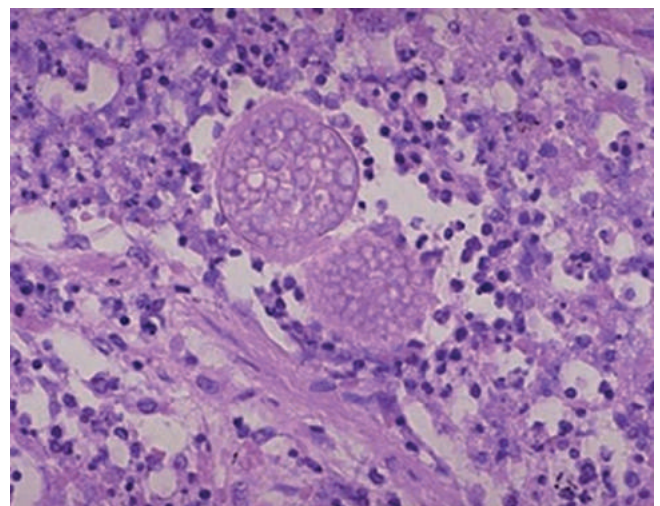


Figura 5.1-42. Coccidioidomicosis. El estudio histopatológico es otra técnica muy útil en el diagnóstico de coccidioidomicosis, (1.000x).

Existen pruebas inmunológicas: la intradermorreacción con coccidioidina, la inmunodifusión doble en gel y la fijación de complemento se relaciona con la actividad de la enfermedad. La correlación de las pruebas es de utilidad para determinar el pronóstico.

Tratamiento

Será de acuerdo a la presentación de la enfermedad. Para las formas más graves o diseminadas se administrará anfotericina B desoxicolato (de 0,25 a 0,75 mg/kg) o anfotericina liposomal (3-5 mg/kg al día). Para el resto se prefiere itraconazol (200-400 mg al día) durante 6-12 meses o bien hasta que la fijación del complemento sea menor o igual a 1:8.

INFECCIONES OPORTUNISTAS TROPICALES: TALAROMICOSIS (PENICILIOSIS)

Es una micosis tropical profunda o sistémica ocasionada por el hongo dimorfo térmico, patógeno primario y oportunista *Talaromyces marneffei* recientemente reclasificado; antes se denominaba *Penicillium marneffei*.

Su nicho ecológico son los suelos tropicales y subtropicales, principalmente en época de lluvias (de mayo a octubre); está restringido al sudeste asiático, principalmente en el noroeste de la India, la península de Indochina, Tailandia, Malasia, Camboya, Vietnam, Taiwán, Hong Kong, Laos, Vietnam, Indonesia, Filipinas y el sudeste de China. Sus hospedadores son los humanos, ratas del bambú (*Rhizomys* spp. y *Cannomys* spp.), perros y gatos. Parasita preferiblemente los pulmones y se disemina al sistema retículo endotelial y piel. Se han dado casos importados de la enfermedad en Alemania, Australia, Bélgica, España, Estados Unidos, Francia, Holanda, Italia, Japón, Suecia y Suiza, en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana nativos de estos países y provenientes de la zona de endemia.

Características clínicas

Esta micosis se puede presentar en cualquier grupo etario y étnico, pero con predominio por el sexo masculino. Se presume que, al inhalar y, en raros casos, inocularse el hongo por traumatismos cutáneos, este hongo filamentoso se transforma en levadura. Su período de incubación es indeterminado y puede ser de meses a muchos años. Esto dependerá del tamaño y virulencia del inóculo y del estado inmunológico del hospedador.

La presentación clínica más frecuente de la talaromicosis es la pulmonar, que afecta principalmente a personas inmunodeprimidas, sobre todo a pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. Después se disemina por vía hematogena al sistema reticuloendotelial, huesos y piel. Los principales síntomas son: fiebre, escalofríos, pérdida de peso, anemia, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas papulosas (semejantes a molusco contagioso), principalmente en la cara, cuello y la parte superior del tronco. La letalidad de la infección diseminada en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana sin tratamiento es muy alta.

Técnicas diagnósticas

Como toda enfermedad infecciosa, el diagnóstico se basa en las características epidemiológicas, clínicas y en el aislamiento del agente etiológico. El diagnóstico micológico comienza con el procesamiento de diferentes muestras biológicas del tejido infectado (esputo, lavado broncoalveolar, médula ósea y piel).

Los exámenes directos se hacen con KOH al 20 % con adición de algún colorante como negro amido o tinta Parker® azul, en busca de las levaduras.

Los estudios citológicos de frotis teñidos con Giemsa o PAS son muy útiles para evidenciar las levaduras intracelulares, que presentan una morfología redonda a ovalada de 2-5 μ m de diámetro, con un tabique o septo central que las diferencia de otras levaduras, pero muy similares a las levaduras de *H. capsulatum* var. *capsulatum*, *Toxoplasma* y formas amastigotas de *Leishmania*.

Por ser la única especie del género *Talaromyces* dimorfa térmica, se debe cultivar a 37 °C y a temperatura ambiente (25 °C). A 37 °C crece de forma levaduriforme, constituyendo colonias pequeñas, rugosas, de color marfil, similares a las de otros hongos levaduriformes. Microscópicamente se observan células ovaladas o rectangulares, de 3-6 \times 2 μ m, sin blastoconidios, algunas de ellas con un septo central, ya que se dividen por fisión, por lo que no se trata de levaduras sino de artroconidios.

La forma filamentosa a 25 °C, al principio crece formando colonias de color blanco-grisáceo, aplanadas, de superficie lisa y aterciopelada. Con el tiempo, la superficie de las colonias se torna radiada, toman un color marrón-rojizo con áreas de tonalidad amarillo-verdosa, y el reverso adquiere una tonalidad asalmonada (Fig. 5.1-43). Al mismo tiempo que se producen estos cambios en la textura y en el color de las colonias, el hongo produce un pigmento de color rojo vino que se difunde en el agar. Microscópicamente presenta las características básicas del género *Penicillium*: hifas hialinas, de unas 3 μ m de diámetro, septadas y ramificadas, conidióforos, de

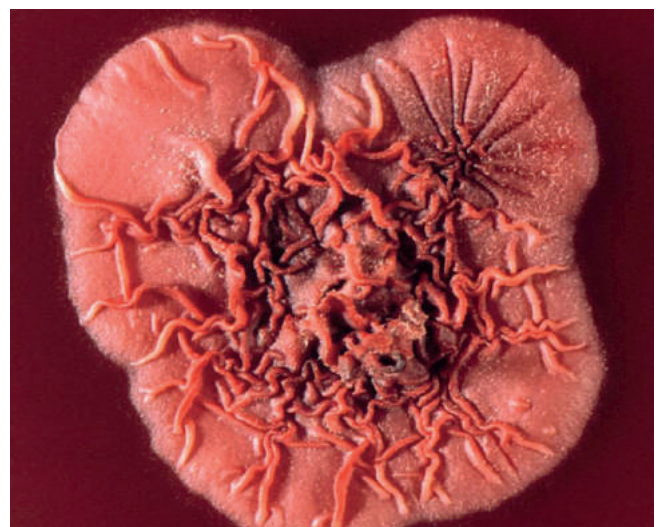


Figura 5.1-43. Talaromicosis. Cultivo de *Talaromyces marneffei* [*Penicillium marneffei*], colonia de aspecto cremoso, radiada y rojizo. Tomado de: CDC Public Health Library (PHIL).

superficie lisa, de localización lateral y terminal, formando el típico penicilio en forma de penacho o pincel (Fig. 5.1-44).

El estudio histopatológico es esencial, sobre todo en los casos cutáneos. Histológicamente se llegan a presentar tres tipos de imágenes:

En pacientes inmunocompetentes se observa una reacción granulomatosa de tipo tuberculoide, compuesta por linfocitos, células plasmáticas y, en ocasiones, células gigantes; las levaduras típicas de *T. marneffeii* están por lo regular dentro de los macrófagos y miden entre 2 y 4 μm . Algunas veces se encuentran extracelularmente y llegan a medir hasta 8 μm . Los septos centrales ayudan a distinguir estas levaduras de las de *H. capsulatum*.

La segunda imagen histológica es de reacción supurativa, con abundantes neutrófilos.

En cambio, en los casos de pacientes inmunodeprimidos, la presentación característica es la de necrosis focal rodeada de gran cantidad de macrófagos que contienen numerosas células levaduriformes de *T. marneffeii* en su interior, las cuales también se pueden encontrar de forma extracelular. Las tinciones de Grocott, pero sobre todo de PAS, permiten distinguir mejor las estructuras micóticas.

Se han desarrollado varias **pruebas inmunológicas**, la mayoría para identificar anticuerpos específicos. Las técnicas más usadas son: inmunofluorescencia directa e indirecta y *Western blot*. Muchas de estas aún no están disponibles en el mercado, son costosas y, por lo regular, dependen del antígeno monoclonal, pero son muy sensibles (>90 %). Junto con las **pruebas micológicas** permiten diagnósticos más rápidos. Con varias de ellas es posible hacer cuantificaciones, por lo que se utilizan para monitoreo terapéutico.

En la actualidad se han desarrollado diferentes técnicas para la identificación de esta infección, de las cuales la más útil es la reacción en cadena de polimerasa, que suele hacerse no solo en fluidos sino en biopsias.

Esta infección suele dar positivo en la prueba del galactomanano en aproximadamente el 75 % de los casos, así que puede ser una prueba de gran utilidad clínico-inmunológica.

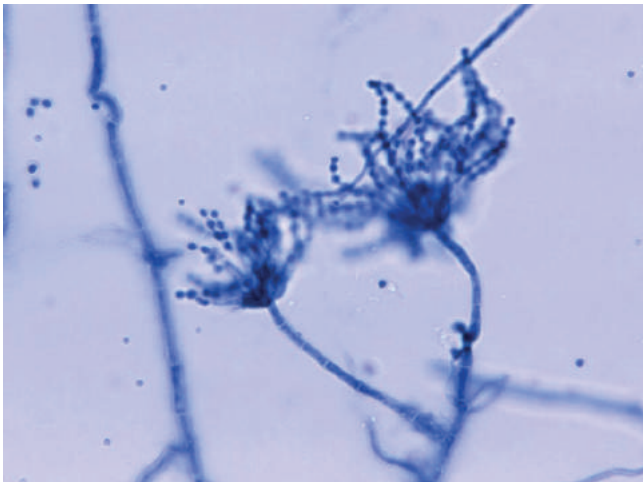


Figura 5.1-44. Talaromicosis. Estudio microscópico de *Talaromyces marneffeii* (*Penicillium marneffeii*), (1.000x). Tomado de CDC Public Health Library (PHIL).

Tratamiento

En los casos graves y diseminados el tratamiento de elección debe ser a base de anfotericina B (desoxicolato) a las dosis habituales de 0,25 a 0,75 mg/kg al día y, en algunos casos, hasta 1 mg/kg al día. Con la anfotericina B liposomal se reportan mejores resultados y menores efectos secundarios. La dosis recomendada es de 5 mg/kg al día, con un rango de 3 a 6 mg/kg diarios. Se recomienda administrar la anfotericina B de cualquier tipo como terapia única, pero en los casos graves es mejor combinarla con un azol sistémico.

Los derivados azólicos se han estudiado *in vitro* e *in vivo* y el que mejores resultados da es el itraconazol. Se debe administrar a dosis de 200 a 400 mg al día. Asociado con anfotericina B aporta mejores respuestas. Recientemente se ha probado con éxito voriconazol; sin embargo, solo hay algunos reportes de casos. Este se recomienda para pacientes inmunocompetentes o como terapia concomitante con anfotericina B. Es importante mencionar que, aunque la mayoría de los casos responden bien a la terapia, aquellos asociados al sida requieren tratamiento de mantenimiento.

CONCEPTOS CLAVE

Actinomicetoma: micetoma causado por bacterias actinomicetos aeróbicos.

Actinomicosis: pseudomicosis originada por bacterias actinomicetos anaerobios, como *Actynomices israelii*.

Anamorfo: reproducción asexual de los hongos, también denominado hongo imperfecto.

Antropofílico: hongos restringidos a humanos.

Blastoconidio: es una estructura de reproducción asexual que se origina por gemación; en especial, las levaduras.

Demateáceos: hongos que poseen hifas o esporas de color oscuro (pardo o negro).

Dermatofitosis: son las infecciones causadas por hongos denominados dermatofitos, productores de las tiñas.

Dermatomycosis: son las infecciones de etiología micótica de la piel y sus anexos.

Diseminación cutánea: término reservado a la invasión de la piel y sus anexos de una micosis sistémica.

Eumicetomas: micetoma causado por hongos.

Faeohifomicosis: infecciones de la piel causadas por hongos productores de pigmentos semejantes a la melanina, también llamados hongos negros o demateáceos.

Geofílico: hongos cuyo reservorio es la tierra e infecta a seres humanos y animales.

Hialino: hongo sin color, no pigmentado.

Hialohifomicosis: infecciones de piel y anexos causadas por hongos hialinos o transparentes, no productores de melanina.

Hifa: célula micótica múltiple. Es la unidad del micelio.

Levadura: célula micótica simple, usualmente ovoide, que se reproduce por la formación de blastoconidios.

Micosis cutáneas: pueden afectar todas las capas de la piel, así como las uñas y pelos, pero sin invasión del tejido celular subcutáneo.

Micosis oportunistas: son las micosis que se presentan ante una bajada de las defensas del sistema inmunitario del hospedador afectado.

Micosis profundas o sistémicas: son las que afectan a órganos profundos; su vía de entrada, por lo general, es la inhalatoria y suelen ser muy graves y mortales.

Micosis subcutáneas: están causadas por hongos ambientales que son inoculados en el tejido celular subcutáneo por un traumatismo. Presentan una agresividad local variable; pueden afectar las fascias, músculos e incluso el hueso.

Micosis superficiales: son las micosis que afectan únicamente las mucosas y el estrato córneo de la piel, sin invasión del estrato espinoso de la epidermis.

Micosis tropicales: son aquellas que predominan en climas calientes y húmedos entre los trópicos, es decir, aquellas regiones de la Tierra alrededor del Ecuador en las cuales la luz solar alcanza la superficie en forma perpen-

dicular al menos una vez durante el año. Están ubicadas entre las latitudes 23°26'16" en los hemisferios norte y sur, y corresponden a los límites geográficos del trópico de Cáncer y el trópico de Capricornio, respectivamente.

Micosis: son las infecciones provocadas por un hongo que padece un hospedador susceptible, animal o vegetal.

Pseudomicelio: es un conjunto de levaduras encadenadas o la elongación de ellas originadas por gemación, sin constituir un verdadero micelio.

Septo: término usado como sinónimo de tabique. Separación en las hifas o esporas que presenta un poro.

Teleomorfo: reproducción sexuada de los hongos por plasmogamia, también denominado hongo perfecto.

Zoofílico: hongos cuyo reservorio son los animales e infectan a los seres humanos.

★ CONCLUSIONES

- Se puede concluir que los hongos son una gran diversidad de microorganismos en la naturaleza, pero pocos son los que se han adaptado al humano y se han convertido en parásitos. Las micosis tropicales comprenden un grupo de enfermedades en la que las condiciones climáticas de los trópicos las hacen endémicas en esas latitudes, en especial, para los pacientes inmunodeficientes. Estas enfermedades se dispersan por las migraciones de sus ciudadanos o por los viajeros que visitan esos países.
- Estos hongos provocan cuadros clínicos característicos para cada agente etiológico, pero en otras ocasiones las manifestaciones clínicas de estas micosis son muy parecidas. Por esta razón se tiene que recurrir a diferentes técnicas diagnósticas y, entre ellas, el cultivo es el que identifica el agente etiológico y define la micosis para posteriormente establecer los planes de tratamiento respectivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Albornoz de MB. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. *Sabouraudia*. 1971;9:248-53.
- Arenas R. *Micología médica ilustrada*. 3ª edición. México: McGraw-Hill; 2011.
- Arenas R. *Micología médica ilustrada*. 5ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2014.
- Bennett JE. Fármacos antimicrobianos: fármacos antimicóticos. En: Goodman LS, Gilman A (editores). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª edición. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 1996. pp. 1247-63.
- Bonifaz A. *Micología médica básica*. 5ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2015.
- Cao C, Liang L, Wang W, Luo H, Huang S, Liu D et al. Common reservoirs for *Penicillium marneffei* infection in humans and rodents, China. *Emerging Infectious Dis*. 2011;17(2):209-14.
- Casotti JA, Motta TQ, Ferreira Júnior CU, Cerutti Junior C. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). *Braz J Infect Dis*. 2006;10:327-30.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories*. 5ª edición. Estados Unidos: CDC; 2007.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Histoplasmosis: protecting workers at risk*. Estados Unidos: CDC; 2004.
- Díaz JH. Travel-related risk factors for coccidioidomycosis. *J Travel Med*. 2018;25(1). DOI:10.1093/jtm/tay027.
- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover SE et al. 2016 Infectious Disease Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:717-22.
- Gascón J, Torres JM, Jiménez M, Triviño L, Gobbi F, Quintó L et al. Histoplasmosis infection in Spanish travelers to Latin America. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:839-41.
- García García SC, Salas Alanís JC, Gómez Flores M, González González SE, Vera Cabrera L et al. Coccidioidomycosis and the skin: a comprehensive review. *An Bras Dermatol*. 2015;90:610-9.
- González-Ochoa A. Peculiaridades de la histoplasmosis en México. En: *Desarrollo y estado actual de la micología en México*. México, D. F.: Simposio Syntex; 1979. pp. 139-49.
- Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:115-32.
- Kanetsuna F, Carbonell L. Biochemical studies on the thermal dimorphism of *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Bacteriol*. 1972;110:208-18.
- López Martínez R, Méndez Tovar LJ, Hernández Hernández F, Castañón Olivares R. *Micología médica: Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*. México: Editorial Trillas; 1995.
- Muñoz C, Cano L, González A. Detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. *Infectio*. 2010;14(S2):S145-58.
- Muñoz-Estrada VE, Verdugo-Castro PN, Muñoz-Muñoz R. Coccidioidomycosis cutánea primaria. *Dermatol Rev Mex*. 2016;60:531-5.
- Negrón R. *Micosis asociadas con el sida*. En: Benetucci J (editor). *Sida y enfermedades asociadas*. Buenos Aires: López Libreros Editores; 1997. pp. 165-92.
- Negrón R. *Inmunología de las micosis*. En: Margni R (editor). *Inmunología e inmunológica*. 4ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1989. pp. 427-49.
- Odio CD, Marciano BE, Galgiani JN, Holland SM. Risk factors for disseminated coccidioidomycosis, United States. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:308-11.
- Parise Fortes MR, Miot HA, Kurokawa CS, Alencar Marques ME, Alencar Marques S. Immunology of *Paracoccidioidomycosis*. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):516-25.
- Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e367-77.
- Oladele R, Ayanlowo O, Richardson M, Denning DW. Histoplasmosis in Africa: An emerging or a neglected disease? *PLOS Negl Trop Dis* 2018 Jan; 12(1): e0006046. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006046.
- Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? *Med Micol*. 2001;39:233-41.
- Richini-Pereira VB, Bosco SMG, Theodoro RC, Macoris SA, Bagagli E. Molecular approaches for eco-epidemiological studies of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:636-43.
- Rippon JW. *Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes*. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1988. pp. 381-424.
- Salzer HJ, Stoney RJ, Angelo KM, Rolling T, Grobusch MP, Libman M et al. Epidemiological aspects of travel-related systemic endemic mycoses: a GeoSentinel analysis, 1997-2017. *J Travel Med*. 2018 Aug 1;25(1).

Tema 1: Características generales de los hongos e infecciones sistémicas y oportunistas de las micosis tropicales

- Serrat C, Magraner J, Guna R, Domínguez V, Guerrero Á, Borrás R. *Penicillium marneffei* y peniciliosis. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2002.
- Seyedmousavi S, Guillot J, Tolooe A, Vermeij PE, de Hoog GS. Neglected fungal zoonoses: hidden threats to man and animals. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:416-25.
- Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Tellez F, Kono AS, Paniago AM et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50:715-40.
- Teixeira MM, Theodoro RC, Nino-Vega G, Bagagli E, Felipe MS. Paracoccidioides species complex: ecology, phylogeny, sexual reproduction, and virulence. *Plos One* 2014;10(10):e1004397.
- The United Nations World Tourism Organization. UNWTO tourism highlights. 2017;2017 Edition (1-16) [consultado 18 Feb 2019]. Disponible en: <http://mkt.unwto.org/publication/unwto-tourism-highlights>
- Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, Bedout C, Zuluaga A et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:576-82.
- Yasuda MA. Pharmacological management of paracoccidioidomycosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:385-9.
- Welsh O, Vera-Cabrera L, Rendón A, González G, Bonifaz A. Coccidioidomycosis. *Clin Dermatol.* 2012;30:573-91.