



Facultad de Medicina



MICOLOGÍA MÉDICA — ACTUAL —

*Francisca HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
Patricia MANZANO GAYOSSO
Luis Javier MÉNDEZ TOVAR*

Facultad de Medicina, UNAM

MICOLOGÍA MÉDICA

ACTUAL

FRANCISCA **HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**
PATRICIA **MANZANO GAYOSSO**
LUIS J. **MÉNDEZ TOVAR**
COORDINADORES



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Catalogación en la publicación UNAM. Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales de Información

Nombres: Hernández Hernández, Francisca, 1956- , editor. | Manzano Gayosso, María de los Ángeles Patricia, 1958- , editor. | Méndez Tovar, Luis J., editor.

Título: Micología médica actual / coordinadores: Francisca Hernández Hernández, Patricia Manzano Gayosso, Luis J. Méndez Tovar.

Descripción: Primera edición. | Ciudad de México : Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, 2025.

Identificadores: LIBRUNAM 2237585 (libro electrónico) | ISBN 9786075872650 (libro electrónico).

Temas: Micología médica.

Clasificación: LCC QR245 (libro electrónico) | DDC 616.969—dc23

Micología médica actual

Francisca Hernández Hernández, Patricia Manzano Gayoso, Luis Javier Méndez Tovar (coordinadores)

Primera edición: 06 de enero de 2025

DR. © 2025 Universidad Nacional Autónoma de México,
Facultad de Medicina,
Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán,
C.P. 04510, Ciudad de México

ISBN:978-607-587-265-0 (electrónico)

Esta obra fue sometida a evaluación (doble ciego) de expertos en el tema avalados por el Comité Editorial (CEDIT) de la Facultad de Medicina de la UNAM, que garantiza su calidad y pertinencia académica y científica. Su contenido es responsabilidad de sus autores.

Esta edición y sus características son propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de México. Queda prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Hecho y editado en México.

Portada: Karla Ivette López Ocampo

Maquetado: Imelda Inclán Martínez, Formas e Imágenes S. A. de C. V. formaseimagenes@gmail.com

Supervisión editorial CEDIT-FM-UNAM: María de la Paz Romero Ramírez

Contenido

Prólogo

Francisca Hernández Hernández, Patricia Manzano Gayosso, Luis Javier Méndez Tovar

Semblanza

Evangelina Pérez Silva

xi

Apasionada micóloga y notable profesora

Colaboradores

xiii

SECCIÓN I. GENERALIDADES DE MICOLOGÍA MÉDICA

Capítulo 1

Morfología general de los hongos

3

Francisca Hernández Hernández

Capítulo 2

Estructura y fisiología de los hongos patógenos

11

Luis J. Méndez Tova

Capítulo 3

Taxonomía de los hongos de importancia médica

22

Rodolfo Salas Lizana, Margarita Villegas Ríos

Capítulo 4

Reproducción sexual en los hongos de interés médico

33

Elva Bazán Mora, María Cristina Julia Pérez Reyes

Capítulo 5

Reproducción asexual: conidiogénesis y esporangioesporogénesis

43

Luis J. Méndez Tovar

Capítulo 6

Ecología de los hongos

51

Sigfrido Sierra Galván, Lisette Chávez García

Capítulo 7

La micología y sus campos de estudio aplicados a la salud y alimentación del hombre y su entorno para lograr un desarrollo sostenible

65

Gerardo Mata Montes de Oca, Dulce María G. Salmones Blásquez

Capítulo 8	
Mecanismos de patogenicidad en hongos	86
<i>Conchita Toriello Nájera, Carolina Angélica Brunner Mendoza</i>	
Capítulo 9	
Inmunología de las micosis	100
<i>Laura E. Castrillón Rivera, Alejandro Palma Ramos</i>	
Capítulo 10	
La epidemiología como herramienta de estudio en la micología	122
<i>Aureliano Delfino Castillo Solana</i>	
Capítulo 11	
Propedéutica dermatológica	125
<i>Aarón Vásquez Hernández, Bertha Fenton Navarro</i>	

SECCIÓN II. MICOSIS SUPERFICIALES

Capítulo 12	
Dermatofitos: ecología y morfología	135
<i>Patricia Manzano Gayosso</i>	
Capítulo 13	
Dermatofitosis: epidemiología y cuadros clínicos	149
<i>Víctor M. Tarango Martínez</i>	
Capítulo 14	
Dermatofitosis: diagnóstico y tratamiento	207
<i>Patricia Manzano Gayosso</i>	
Capítulo 15	
Tiña negra	215
<i>Marina Romero Navarrete</i>	
Capítulo 16	
Piedras	219
<i>Marina Romero Navarrete</i>	
Capítulo 17	
El género <i>Malassezia</i> y patologías asociadas	227
<i>Francisca Hernández Hernández</i>	
Capítulo 18	
Pitiriasis versicolor	241
<i>Marina Romero Navarrete</i>	

Capítulo 19	
Dermatitis seborreica	248
<i>Marina Romero Navarrete</i>	

SECCIÓN III. MICOSIS SUBCUTÁNEAS

Capítulo 20	
Avances en la fisiopatogenia y el tratamiento del actinomicetoma	255
<i>Lucio Vera Cabrera, Mario C. Salinas Carmona</i>	
Capítulo 21	
Micetoma: clínica, diagnóstico diferencial y tratamiento	263
<i>Lucio Vera Cabrera</i>	
Capítulo 22	
Micetoma: diagnóstico de laboratorio	271
<i>Francisca Hernández Hernández</i>	
Capítulo 23	
Nocardiosis	277
<i>Lucio Vera Cabrera</i>	
Capítulo 24	
El género <i>Sporothrix</i> y epidemiología de la esporotricosis	287
<i>Alejandra Paula Espinosa Taxis, Teresita Spezzia Mazzocco</i>	
Capítulo 25	
Esporotricosis: clínica, diagnóstico y tratamiento	295
<i>Jorge A. Mayorga Rodríguez, Jorge Leonardo Mayorga Garibaldi, Ehekatzin Arturo Carreño Gayosso, Lauro Francisco Varela Coronado</i>	
Capítulo 26	
Cromoblastomicosis: clínica, diagnóstico y tratamiento	311
<i>Víctor Fernando Muñoz Estrada, Ángel Ignacio Osuna Leal</i>	
Capítulo 27	
Prototecosis	323
<i>Víctor Fernando Muñoz Estrada, Eloiza Lizeth Ylé Arámburo</i>	
Capítulo 28	
Entomoftromicosis	331
<i>Víctor Fernando Muñoz Estrada, Edwin Daniel Maldonado Domínguez</i>	

Capítulo 29	
Actinomicosis y otras pseudomicosis	345
<i>Edith Sánchez Paredes, Yurixhi Paola Aguilera León, Elva Bazán Mora</i>	

Capítulo 30	
Histopatología de las micosis superficiales y subcutáneas	356
<i>María Elisa Vega Memije</i>	

SECCIÓN IV. MICOSIS SISTÉMICAS

Capítulo 31	
El género <i>Coccidioides</i>	369
<i>Laura Rosio Castañón Olivares</i>	

Capítulo 32	
Coccidioidomicosis	381
<i>Rafael Laniado Laborín</i>	

Capítulo 33	
Histoplasmosis: clínica, diagnóstico y tratamiento	394
<i>Luis J. Méndez Tovar, Patricia Manzano Gayosso</i>	

Capítulo 34	
Paracoccidioidomicosis	409
<i>José Guillermo Pereira Brunelli, María Alexandra Mercado Amarilla</i>	

Capítulo 35	
Blastomicosis	429
<i>Francisca Hernández Hernández, Luis J. Méndez Tovar</i>	

SECCIÓN V. MICOSIS OPORTUNISTAS

Capítulo 36	
<i>Aspergillus</i> spp. y aspergilosis	439
<i>María del Rocío Reyes Montes, Esperanza Duarte Escalante, María Guadalupe Díaz De León, Omar Esteban Valencia Ledezma, Carlos Alberto Castro Fuentes, Beatriz Meraz Ríos</i>	

Capítulo 37	
El género <i>Candida</i>	469
<i>Patricia Manzano Gayosso</i>	

Capítulo 38 Candidosis <i>Roberto Arenas</i>	473
Capítulo 39 Mucormicosis (zigomicosis) <i>Alexandro Bonifaz, Javier Araiza Santibáñez, Denisse Vázquez González</i>	479
Capítulo 40 Especies de los complejos <i>Cryptococcus neoformans</i>/C. <i>gattii</i> <i>Laura Rosio Castañón Olivares</i>	487
Capítulo 41 Criptococosis: clínica, diagnóstico y tratamiento <i>Alexandro Bonifaz, Javier Araiza Santibáñez</i>	497
Capítulo 42 <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Francisca Hernández Hernández</i>	505
Capítulo 43 Neumocistosis <i>Francisca Hernández Hernández, Luis J. Méndez Tovar</i>	513
Capítulo 44 Hialohifomicosis y feohifomicosis <i>Patricia Manzano Gayosso</i>	523

SECCIÓN VI. TEMAS SELECTOS DE MICOLOGÍA MÉDICA

Capítulo 45 Conocimiento tradicional sobre los hongos tóxicos, micetismos y tratamiento actual <i>Amaranta Ramírez Terrazo, Roberto Garibay Origel, Ricardo Reyes Chilpa</i>	537
Capítulo 46 Biología molecular aplicada a la micología médica <i>Rogelio de Jesús Treviño Rangel</i>	571
Capítulo 47 Herramientas para el diagnóstico micológico en medicina veterinaria <i>Carolina Segundo Zaragoza</i>	579

Capítulo 48	
Micosis en animales y su transmisión al humano	592
<i>Sofía Méndez Rivera</i>	
Capítulo 49	
Micosis oculares	601
<i>Virginia Vanzzini Zago</i>	
Capítulo 50	
Alergias causadas por hongos	613
<i>Hugo Alfredo Brito Arellano</i>	
Capítulo 51	
Antifúngicos	627
<i>Alicia Lemini López</i>	
Capítulo 52	
Bioseguridad en el laboratorio de micología médica	636
<i>Erika Córdova Martínez, Fernando Torres Santander, Christian Didier Ortega Arévalo</i>	
Glosario	

PRÓLOGO

*Francisca Hernández Hernández,
Patricia Manzano Gayosso,
Luis Javier Méndez Tovar*

Micología Médica Actual es la continuación digital de *Actualidades en Micología Médica*, obra que tuvo su origen por iniciativa del doctor Rubén López Martínez quien, en 1996, organizó el primer Diplomado Teórico-Práctico de Micología Médica y consideró necesario que los alumnos tuvieran un material de consulta proporcionado por los diversos especialistas que participaron en ese evento; en ese año el doctor López coordinó la edición de los “Apuntes de Apoyo” y fue el inicio de una larga historia en la formación de profesionales dedicados a la micología médica. Debido a que en esta ocasión se eligió el formato digital fue necesario dar un nuevo título iniciando con esta primera edición.

En los últimos 10 años, como en todas las ramas de la Medicina y de la Microbiología, se han presentado cambios importantes que obligan a publicar obras actualizadas que sirvan tanto para el primer contacto con la Micología, como de consulta en el trabajo diario del especialista de cualquier área médico-biológica.

Esta obra y los diplomados teórico-prácticos realizados en la Facultad de Medicina de la UNAM, han contribuido significativamente a la formación de muchos profesionales que ahora se dedican a la Micología Médica en diversas áreas como el diagnóstico, la enseñanza o la investigación. Su publicación está respaldada por el Departamento de Publicaciones y el Comité Editorial de la Facultad de Medicina de la UNAM. El libro, publicado sin fines de lucro, tiene como principal objetivo constituir una herramienta que permita a los alumnos de los diplomados, y por extensión a profesores y alumnos del área médico-biológica, mejorar sus conocimientos.

Concretar la publicación digital es el resultado de la necesidad de cubrir nuevos temas y conocimientos generados en la última década, entre ellos: 1) el surgimiento de cepas de diferentes hongos, como *Candida auris* y *Fusarium spp.* resistentes a la mayoría de antimicóticos y que representan un reto para el tratamiento de los pacientes; 2) el desarrollo de nuevas técnicas como el MALDI-TOF que se utilizan para el diagnóstico o identificación más rápida de diversos hongos causantes de infección; 3) el avance en la identificación de agentes, y en algunos casos el diagnóstico de la enfermedad, basados en las técnicas moleculares, que también han contribuido a la clasificación taxonómica de los agentes y su relación con diferentes fuentes de infección; 4) la propuesta de nuevos antimicóticos que vienen a sustituir a aquellos que tenían una toxicidad relativamente alta o que con el tiempo son poco útiles debido al desarrollo de fenómenos de resistencia; 5) el desarrollo de la epidemiología con el respaldo de la biología molecular, ya que es posible detectar ADN de un mismo hongo tanto de muestras biológicas como de muestras ambientales; 6) actualmente la inmunosupresión inducida

por tratamientos de numerosas condiciones médicas, la instalación de catéteres y la permanencia prolongada en unidades de cuidados intensivos, ha favorecido la expresión clínica de infecciones fúngicas invasivas con alto riesgo de mortalidad.

Los coordinadores deseamos que el esfuerzo vertido en esta obra sea de gran utilidad para los lectores interesados en el tema. Consideramos que la calidad de la mayoría de las imágenes y la posibilidad de aumentar su tamaño en colores originales, el material será de gran beneficio para el personal encargado del diagnóstico de laboratorio o de la identificación de los agentes de un caso clínico. Así mismo, permitirá que el estudiante vea con mayor claridad las estructuras y evite confusiones en el momento que le corresponda identificarlas. Todos los capítulos fueron escritos por especialistas de cada uno de los temas, lo cual asegura la actualidad y la profundidad de los conocimientos y refleja la experiencia temática.

Expresamos un reconocimiento especial al entusiasmo, profesionalismo y trabajo intenso del doctor Rubén López Martínez en pro de compartir el conocimiento de la Micología a través de los diversos diplomados iniciados en 1996 y las seis ediciones del libro *Actualidades en Micología Médica* que es la base de esta obra *Micología Médica Actual*.

Cada uno de los diplomados de Micología Médica, ha llevado el nombre de algún micólogo destacado, mexicano o extranjero. Los homenajeados han sido: François Mariat, Libero Ajello, Gastón Guzmán, Ernesto Macotela, Antonio González Ochoa, Teófilo Herrera, Pedro Lavalle Aguilar, Amado González Mendoza y Rubén López Martínez. En 2022, este reconocimiento fue dedicado a la Dra. Evangelina Pérez Silva, a quien en esta obra presentamos una breve semblanza.

Agradecemos profundamente a todos los colaboradores (muchos de ellos exalumnos de los diplomados) quienes con uno o varios capítulos han enriquecido el contenido de esta primera edición digital. Agradecemos también, a las autoridades de la Facultad de Medicina, a las autoridades del Departamento de Microbiología y Parasitología y, al Departamento de Publicaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, por el apoyo en la revisión del material y las modificaciones sugeridas.

Evangelina Pérez Silva

Apasionada micóloga y notable profesora

La doctora Evangelina Pérez-Silva ha forjado una destacada trayectoria en la ciencia de la micología, siendo la primera mujer micóloga en México en el Instituto de Biología, de la Universidad Nacional Autónoma de México. Nació en la ciudad capital del estado de Oaxaca en donde cursó primaria y secundaria; continuó su formación y carrera en la Escuela Nacional Preparatoria Núm. 1 (Antiguo Colegio de San Idelfonso). Ingresó en la Facultad de Ciencias en donde realizó la licenciatura de Biología.

En el departamento de Criptogamia del Instituto de Biología, realizó la tesis de licenciatura y maestría, y becaria para el doctorado en la Universidad de Paris-La Sorbonne, Francia. A su regreso a México (febrero de 1967) se incorporó al Instituto de Biología para iniciar su proyecto de investigación multidisciplinaria con hongos tóxicos: Taxonomía y Ecología de Macromicetos de México. Su producción científica incluye 121 artículos nacionales e internacionales publicados en revistas de alto impacto que han sido citados por sus colegas y otros investigadores de Estados Unidos de Norteamérica, Francia, España, Alemania y Latinoamérica.

Colaboró estrechamente con el doctor Teófilo Herrera Suárez, Investigador Emérito, forjador de la Ciencia y la Micología en México. En coordinación con el doctor Herrera y el doctor Gastón Guzmán, fundaron la Sociedad Mexicana de Micología (SMM), y organizaron las Exposiciones Nacionales de Hongos y sobre todo los Congresos Nacionales de Micología.

La doctora Pérez Silva forma parte de la Asociación Filatélica de la Lotería Nacional de México, con la que ha organizado ocho Exposiciones Filatélicas



Micológicas, una Palentológica, dos Entomológicas y una de Aves. Forma parte fundamental del grupo del Museo de Filatelia de Oaxaca A.C. (MUFI) con el primer libro titulado *Flores que no son Flores. Filatelia Micológica*. Otros temas en los que ha participado son Diversidad Biológica e Inventarios de macromicetos de la Reserva Ecológica del Pedregal de San Ángel, Ciudad Universitaria, UNAM. Contribuyó en el conocimiento de los hongos en las Reservas de la Biosfera El Pinacate y Gran Desierto de Altar de Sonora, Tehuacán-Cuicatlán de Puebla y Oaxaca, Archipiélago de Revillagigedo de Colima, Calakmul en Campeche, Corredor Biológico del Chichinautzin en Morelos y Corredor Biológico Mesoamericano de Chiapas.

Ha escrito 20 capítulos en libros entre los que destacan la *Obra de José Mariano Mociño y Martín de Sessé: La Real Expedición Botánica a Nueva España*, UNAM y Siglo XXI Editores. Forma parte de la Cofradía de Micófilos, participando en 25 reuniones anuales dirigidas al conocimiento de la diversidad fúngica, así como al uso y manejo de las especies de hongos comestibles; con la preparación de delicados y exquisitos platillos se han publicado dos recetarios de la Cofradía.

En Divulgación Científica ha coordinado exhibiciones y muestras gastronómicas como “La Milpa: Baluarte de nuestra Diversidad Biológica y Cultural”, en la explanada de la Biblioteca Central, Ciudad Universitaria (2014). Coordinadora y editora del recetario: *Los hongos en la cocina mexicana* de la Sociedad Mexicana de Micología, A.C., con cuatro ediciones.

Ha dirigido 17 tesis de licenciatura, 7 de maestría y 5 de doctorado, una de ellas en colaboración con la Universidad de San Carlos de Guatemala y la UNAM. Ha sido profesora invitada del Diplomado de Micología Médica de 1996 a 2022.

Ha sido tutora de posgrado en el Instituto de Biología y en la Facultad de Ciencias de la UNAM. Tutora de licenciatura en el Instituto Tecnológico del Valle de Oaxaca, Oaxaca. Además, ha fungido como árbitro de revistas nacionales e internacionales, con algunos reconocimientos por la Sociedad Mexicana de Micología. Por su trayectoria académica recibió el reconocimiento Sor Juana Inés de la Cruz, medallas al mérito académico de 25, 35, 50 y 60 años. Identificó y publicó cuatro nuevas especies:

- *Meripilus tropicales* Guzmán & Pérez-Silva, Bol. Soc. Mex. Micol. 9: 53 (1975)
- *Cyathus morelensis* C.L. Gómez & Pérez-Silva, Mycotaxon 33: 419 (1988)
- *Amanita longitibiale* Tulloss, Pérez-Silva & T. Herrera, Mycotaxon 54:197 (1995)
- *Xylaria striata* var. *sonorensis* F. San Martín, Esqueda & Pérez-Silva, Mycotaxon 70: 80 (1999).
- Tiene una especie dedicada: *Xylaria perezsilvae* F. San Martín & P. Lavín, Mycotaxon 70: 83 (1999).

Colaboradores

Dermatol. Aarón Vázquez Hernández

Servicio de Dermatología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

M. en C. B. Alejandra Paula Espinosa Taxis

Centro de Investigaciones en Ciencias
Microbiológicas,
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

M. en C. Alejandro Palma Ramos

Departamento en Sistemas Biológicos,
Universidad Autónoma Metropolitana,
Unidad Xochimilco

M. en C. Alexandro Bonifaz Trujillo

Laboratorio de Micología,
Servicio de Dermatología,
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”,
Ciudad de México

Dra. en C. Dermatol. Alicia Lemini López

Servicio de Dermatología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

M. en C. Amaranta Ramírez Terrazo

Facultad de Ciencias, UNAM

Dermatol. Ángel Ignacio Osuna Leal

Consulta Privada,
Culiacán, Sinaloa

Méd. Esp. Aureliano Castillo Solana

Clínica de Diabetes,
Hospital General de Acapulco, Guerrero

M. en C. Microbiol. Beatriz Meraz Ríos

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dra. en C. Bertha Fenton Navarro

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas
“Dr. Ignacio Chávez”,
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo,
Morelia, Michoacán

M. en C. Carlos Alberto Castro Fuentes

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dra. en C. Carolina Angélica Brunner Mendoza

Departamento de Microbiología y
Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM

Dra. en C. Carolina Segundo Zaragoza

Centro de Enseñanza, Investigación y
Extensión en Producción Animal en Altiplano,
Facultad de Medicina Veterinaria
y Zootecnia, UNAM

QFB. Christian Didier Ortega Arévalo

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dra. en C. Conchita Toriello Nájera

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dermatol-Oncol. Denisse Vázquez González

Departamento de Dermato-Oncología,
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”,
Ciudad de México

Dra. en C. Dulce María G. Salmenes Blásquez

Instituto de Ecología, A. C.
Xalapa, Veracruz

Dra. en C. Edith Sánchez Paredes

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Méd. Edwin Daniel Maldonado Domínguez

Hospital Civil,
Culiacán, Sinaloa

Dermatol. Ehekatzin Arturo Carreño Gayosso

Consulta Privada,
Huauchinango, Puebla

Méd. Eloiza Lizeth Ylé Arámburo

Hospital Civil,
Culiacán, Sinaloa

Biól. Elva Bazán Mora

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Quím. Erika Córdova Martínez

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dra. en C. B. Esperanza Duarte Escalante

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

QFB. Fernando Torres Santander

ELI Lilly y Compañía de México

Dra. en C. B. Francisca Hernández Hernández

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Gerardo Mata Montes de Oca

Instituto de Ecología, A. C.
Xalapa, Veracruz

QFB. Hugo Alfredo Brito Arellano

Departamento de Biología,
Facultad de Química, UNAM

QFB. Javier Araiza Santibáñez

Laboratorio de Micología,
Servicio de Dermatología Hospital General
de México “Dr. Eduardo Liceaga”,
Ciudad de México

M. en C. Microbiol. Jorge Leonardo Mayorga Garibaldi

Instituto Dermatológico de Jalisco
“Dr. José Barba Rubio”,
Guadalajara, Jalisco

M. en C. Jorge Arturo Mayorga Rodríguez

Instituto Dermatológico de Jalisco
“Dr. José Barba Rubio”,
Guadalajara, Jalisco

Lic. en Microbiol. José Guillermo Pereira Brunelli

Centro de Especialidades Dermatológicas del
Ministerio de Salud de Paraguay,
San Lorenzo, Paraguay

Dra. en C. Laura Estela Castrillón Rivera

Departamento en Sistemas Biológicos,
Universidad Autónoma Metropolitana,
Unidad Xochimilco

Dra. en C. B. Laura Rosio Castañón Olivares

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dermatol. Lauro Francisco Varela Coronado

Instituto Dermatológico de Jalisco
“Dr. José Barba Rubio”,
Guadalajara, Jalisco

M. en C. Lisette Chávez García

Laboratorio de Micología y Taxonomía
de Hongos Tremeloides,
Facultad de Ciencias, UNAM

Dr. en C. Microbiol. Lucio Vera Cabrera

Laboratorio Interdisciplinario de
Investigación Dermatológica,
Servicio de Dermatología, Hospital Universitario,
Universidad Autónoma de Nuevo León

Dr. en C. B. Luis Javier Méndez Tovar

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dra. en C. Margarita Villegas Ríos

Departamento de Biología Comparada,
Facultad de Ciencias, UNAM

**M. en Med. Exp. María Alexandra Mercado
Amarilla**

Centro de Especialidades Dermatológicas,
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social,
San Lorenzo, Paraguay.

Dra. en C. María Cristina Julia Pérez Reyes

Unidad de Investigación en Granos y Semillas,
Departamento de Ciencias Agrícolas,
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM

Dra. en C. B. María del Rocío Reyes Montes

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dermatol. y Patol. María Elisa Vega Memije

Servicio de Dermatología,
Hospital General “Dr. Manuel Gea González” SS

Dra. en C. María Guadalupe Frías De León

Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca,
Zoquiapan, Ixtapaluca, Estado de México

Dermatol. Marina Romero Navarrete

Consulta Externa de Dermatología,
Hospital General de Acapulco, Guerrero

Dr. en C. Inmunol. Mario César Salinas Carmona

Departamento de Inmunología,
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Nuevo León

Dr. en C. Omar Esteban Valencia Ledezma

Hospital Regional de Alta Especialidad,
Ixtapaluca, Estado de México

M. en C. B. Patricia Manzano Gayosso

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Rafael Laniado Laborín

Clínica y Laboratorio de Tuberculosis,
Hospital General de Tijuana, ISESALUD,
Tijuana, México

Dr. en C. Ricardo Reyes Chilpa

Instituto de Química, UNAM

Dermatol. Roberto Arenas Guzmán

Sección de Micología,
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SS

Dr. en C. Roberto Garibay Orijel

Instituto de Biología, UNAM

Dr. Rodolfo Salas Lizana

Departamento de Biología Comparada,
Facultad de Ciencias, UNAM

Dr. en C. Microbiol. Rogelio de J. Treviño Rangel

Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Nuevo León

Dr. en C. Sigfrido Sierra Galván

Laboratorio de Micología y Taxonomía
de Hongos Tremeloides,
Departamento de Biología Comparada,
Facultad de Ciencias, UNAM

M. en C. Sofía Méndez Rivera

Universidad del Valle de México,
Campus Coyoacán

Dra. en C. Teresita Spezzia Mazzocco

Instituto Nacional de Astrofísica,
Óptica y Electrónica

Dermatol. Víctor Fernando Muñoz Estrada

Servicio de Dermatología y Micología,
Centro de Investigación y Docencia
en Ciencias de la Salud,
Culiacán, Sinaloa

Dermatol. Víctor Manuel Tarango Martínez

Instituto Dermatológico de Jalisco
“Dr. José Barba Rubio”,
Guadalajara, Jalisco

QFB. Virginia E. Vanzini Zago

Laboratorio de Microbiología,
Asociación para Evitar la Ceguera en México “Dr.
Luis Sánchez Bulnes”, IAP,
Ciudad de México

Biól. Yurixhi Paola Aguilera León

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

SECCIÓN I.
GENERALIDADES
DE MICOLOGÍA MÉDICA

Morfología general de los hongos

Francisca Hernández Hernández

Los hongos son organismos eucariontes complejos que, de acuerdo con los conceptos (1), se encuentran distribuidos en tres reinos: Chromista, Fungi y Protozoa. Estos seres vivos son aerobios, heterótrofos, que se reproducen sexual y/o asexualmente, formando esporas o conidios respectivamente. Su pared contiene básicamente polisacáridos (principalmente α -glucanas, mananas y quitina), además de manoproteínas. Los componentes cristalinos dan la fuerza y rigidez a la pared, y la forma de la pared determinará la forma de la célula fúngica. Se cree que las manoproteínas proporcionan cierto grado de flexibilidad a la pared (2).

De acuerdo con la posibilidad de apreciar las características de sus componentes morfológicos básicos, los hongos pueden ser microscópicos (si se requiere de la ayuda de un microscopio) o macroscópicos (si es posible observarlos a simple vista) (**Figura 1**). Desde el punto de vista morfológico, es decir por su forma, los hongos microscópicos pueden encontrarse bajo una modalidad **micelial** constituida por elementos multicelulares, o una modalidad **levaduriforme** constituida por elementos unicelulares. Al conjunto de estructuras que conforman una colonia



Figura 1. Hongo macroscópico (Macromiceto; *Amanita muscaria*). Se aprecia el cuerpo constituido por píleo (sombrero), laminillas (en la parte inferior del píleo), estípite o tallo y volva (parte inferior abultada).

de hongo se denomina **talo unicelular** si se refiere a las levaduras, o **talo pluricelular** si se refiere a los hongos filamentosos. Los hongos macroscópicos estructuralmente están constituidos igualmente por hifas y estructuras de reproducción (basidios con basi-dosporas).

Al talo pluricelular en su conjunto se le denomina **micelio** y de este la unidad funcional está representada por la **hifa**, filamento microscópico que se ramifica en todas direcciones, y que está constituido por una continuidad de células. Las hifas son de diámetro variable: algunas pueden ser hasta de 15 a 20 μm con **tabiques o septos** rudimentarios y escasos, o no tener septos; a este tipo de hifas se les conoce como cenocíticas o aseptadas, y es común en los Zygomycetes. La mayoría de los hongos de importancia médica poseen hifas cuyo diámetro está entre 2 y 5 μm , y poseen tabiques o septos regularmente distribuidos a lo largo de la hifa, dando al filamento un carácter multicelular. Este talo se conoce como septado o articulado, y cada segmento celular se encuentra generalmente comunicado por poros únicos o múltiples, simples o complejos, que permiten el paso de citoplasma y a veces de núcleos otros organelos de una célula a otra. La forma y estructura

del o los septos son indicadoras del *phylum* al cual pertenece un determinado hongo: *Ascomycota* o *Basidiomycota*.

En términos generales el micelio puede ser de tres tipos: el **micelio vegetativo** que se encuentra adyacente al sustrato, y en el que se llevan a cabo principalmente las funciones de digestión y asimilación de los materiales alimenticios; el **micelio sumergido** que se desarrolla dentro del sustrato para absorber los nutrientes; y el **micelio aéreo**, que se desarrolla en la parte más externa de la colonia para formar las diferentes estructuras de reproducción.

Colonias fúngicas

Una colonia es un conjunto de individuos de la misma especie que viven juntos. En el caso de los hongos, el término generalmente se refiere a la masa de hifas o levaduras que proliferan en forma centrífuga a partir de un conidio, fragmento micelial o levadura, para formar una entidad con las características morfológicas típicas de una especie (3).

Esencialmente existen dos tipos de colonias. Las **colonias levaduriformes** (Figura 2), que son de forma redonda, con bordes generalmente bien

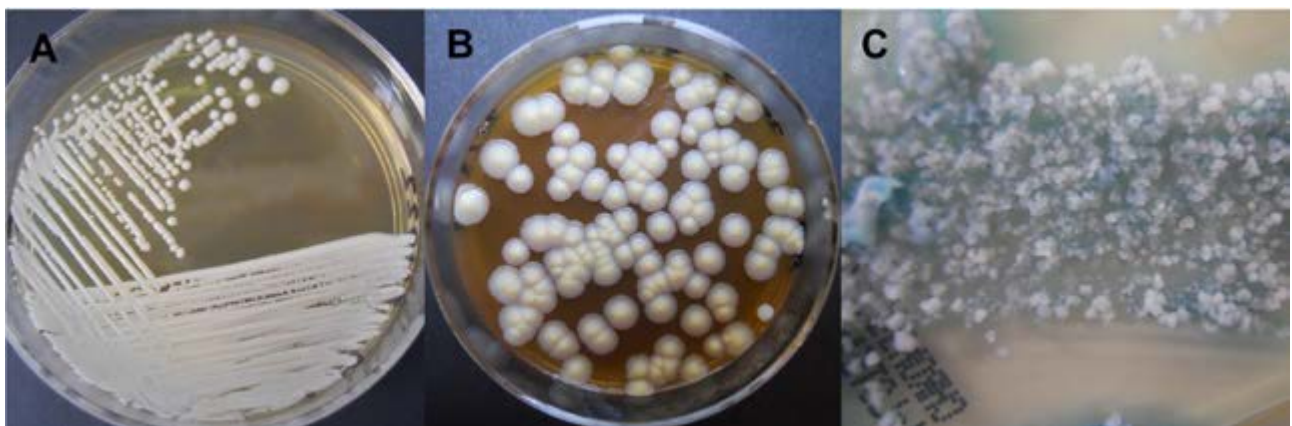


Figura 2. Colonias de diversos hongos levaduriformes. A) *Candida* sp. en agar dextrosa Sabouraud. B) *Malassezia* sp. en Agar Dixon. C) *Trichosporon* sp. en Chromagar Candida.

definidos; tienen un aspecto húmedo, cremoso (muy semejante a las colonias bacterianas); tienen una consistencia suave y en la mayoría su crecimiento es evidente en 24 a 48 horas. La superficie puede ser plana, convexa, plegada o embonada; su aspecto puede ser opaco o brillante. Los colores son variables: blanco, beige (crema), marrón, negro, salmón, rosa, etc. Se resiembran como las bacterias: por estría o por puntos. Las **colonias filamentosas** (**Figura 3**), adquieren una forma circular cuando crecen en agar, o una forma globosa en medio líquido aireado. Las colonias presentan un micelio aéreo corto, mediano o largo, dando un aspecto aterciopelado, algodonoso o lanoso respectivamente; en otros casos el micelio puede dar un aspecto de costra compacta y glabra; las colonias que presentan

un alto índice de conidiación adquieren un aspecto pulverulento. Estas colonias pueden aparecer en un tiempo tan corto como 24 a 48 h; pero en el caso de los hongos patógenos, lo más frecuente es que manifiesten su crecimiento después de varios días o incluso de varias semanas. A pesar de que los hongos no son productores de clorofila, muchos de ellos producen pigmentos que les dan un color característico dependiendo de las especies, y para una misma especie productora de pigmento, este depende del medio de cultivo y las condiciones de incubación. El color del reverso de la colonia es importante para definir algunos géneros o especies; en algunos casos el pigmento solo se encuentra en el reverso de la colonia y en otros casos el pigmento difunde al medio de cultivo.

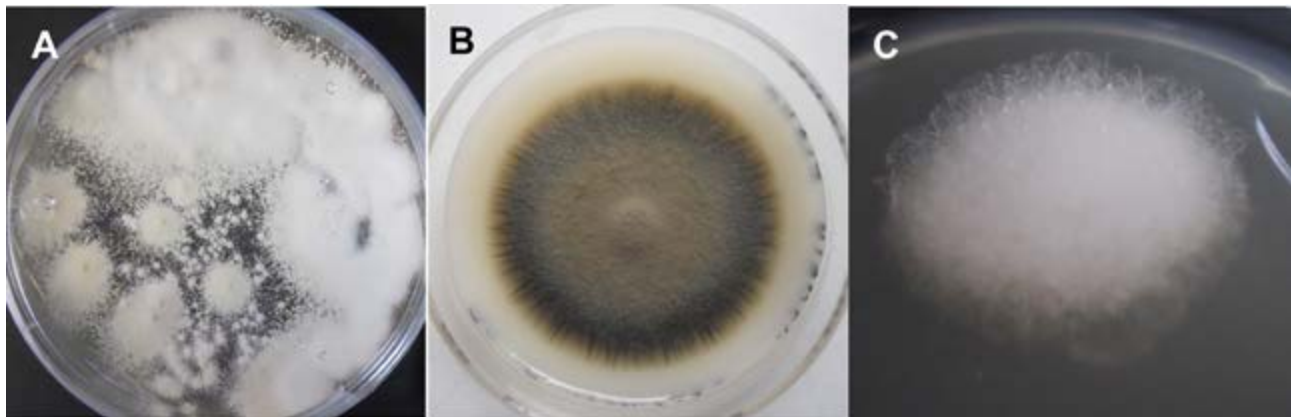


Figura 3. Colonia de diferentes hongos filamentosos. A) Hongo hialino, de aspecto pulverulento y zonas algodonosas. B) Hongo pigmentado de aspecto vellosa. C) Hongo hialino de aspecto lanoso.

Estructuras microscópicas

Levaduras. Las estructuras somáticas son células únicas, redondas, ovales, alargadas o cilíndricas, de pared delgada o gruesa (**Figura 4**). El diámetro en las diferentes formas oscila entre 2 y 5 μm . Generalmente se reproducen por gemación en posición polar (v.g.

Candida spp), y en ocasiones en posición bipolar (fase levaduriforme de *Spotothrix* spp.) o multipolar (fase parasitaria de *Paracoccidioides brasiliensis*). Algunas veces la gema permanece unida a la célula madre, y este proceso se repite formando cadenas

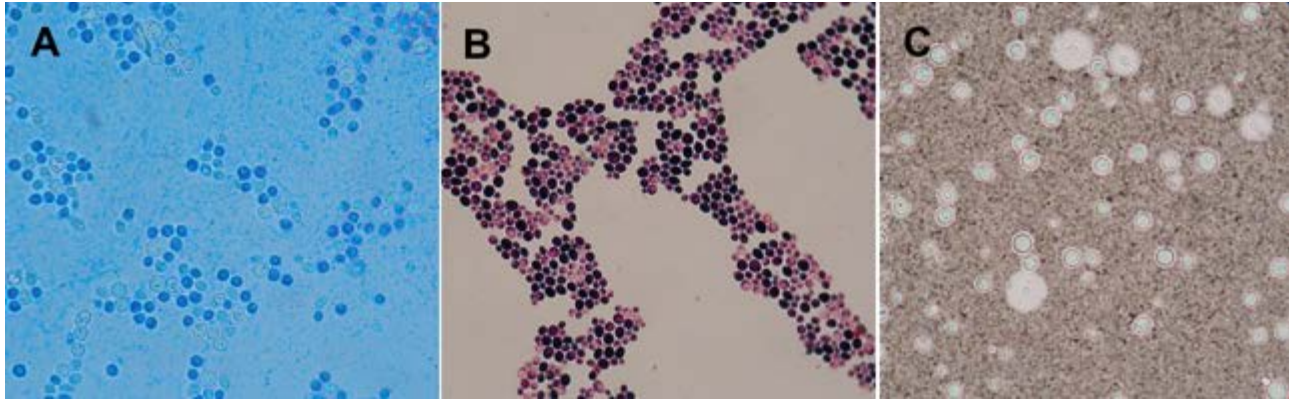


Figura 4. Examen microscópico de diferentes levaduras (100X). A) contrastadas con azul de lactofenol, B) teñidas con Gram y C) contrastadas con tinta china.

celulares largas llamadas **pseudohifas**. Las pseudohifas pueden ser fácilmente diferenciadas de las hifas verdaderas porque presentan constricciones en los septos; el septo es el punto de ramificación y las células terminales son más cortas o de igual longitud que la célula precedente. Dentro de los hongos de importancia médica, *Candida albicans* es la principal especie formadora de pseudohifas o pseudofilamentos. Las levaduras poseen básicamente los mismos componentes de pared (aunque en proporciones diferentes), organelos e inclusiones citoplásmicas que los hongos miceliales. En este grupo de hongos se encuentra una levadura de particular importancia por su capacidad patogénica, su frecuencia como causante de infección y por su morfología: *Cryptococcus neoformans* que posee una capa polisacárida que le confiere protección y conocida como **cápsula**.

Hifas o filamentos. Son estructuras tubulares, rectas o sinuosas, limitadas por una pared; pueden o no presentar septos transversales (**Figura 5**). El diámetro de los filamentos se encuentra entre 2 y 5 μm , rara vez es menor de 1 μm y en ocasiones alcanza 10 a 15 μm o más dependiendo del grupo taxonómico. Los filamentos pueden ser hialinos o pigmentados. Estas formas son perfectamente visibles con objetivos de baja resolución (10X y 40X); el objetivo de

inmersión (100X) es necesario cuando se requiere observar las estructuras fúngicas con mayor detalle.

Un hongo filamentoso microscópico se identifica básicamente por su forma de producción de conidios o esporas. Un conidio es una estructura de forma bien definida (redonda, oval, alargada, triangular, etc.), uni o pluricelular (con tabiques transversales y a veces longitudinales); su tamaño varía de 2 μm a varias decenas de micras. Su pared delgada o gruesa, o de doble contorno, puede ser incolora o poseer pigmentos diversos dependiendo de la especie. Su superficie puede ser lisa u ornamentada. La disposición de los conidios es muy variable y característica de la mayoría de los géneros fúngicos; pueden ser únicos (solitarios) o dispuestos en grupos adquiriendo diversas modalidades. En algunos hongos los conidios se forman por articulación de las hifas, por lo que se denominan artroconidios. En el género *Candida* y en otros hongos considerados como contaminantes, bajo condiciones deficientes de nutrientes se forman estructuras de resistencia, generalmente redondas y de doble contorno en su pared, llamadas **clamidoconidios**. Si los conidios se forman a partir de una fialide son llamados fialoconidios; si se forman a partir de una anélide, se llaman aneloconidios; aquellos que al salir de una célula conidiógena dejan en ella un poro se llaman poroconidios, etcétera.

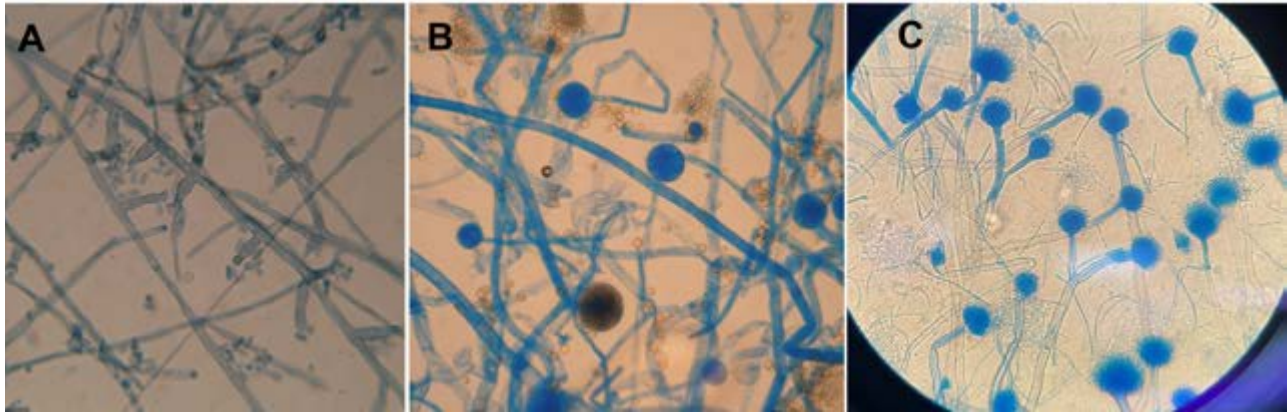


Figura 5. Examen microscópico de diversos hongos filamentosos, contrastados con azul de lactofenol. A) Hongo pigmentado, hifas septadas, estructuras conidiógenas (fiálides) y algunos conidios (40X). B) Hongo hialino, hifas no septadas (cenocíticas), con estructuras formadoras de esporas (esporangios) (40X). C) Hongo hialino, hifas septadas, con numerosos aparatos conidiales (cabezas aspergiliares) (10X). Cortesía de Q.B. José B. Mérida Juárez.

En los hongos a los que se les conoce reproducción sexual (llamados hongos superiores), la fusión de dos células compatibles sexualmente conduce a la formación de estructuras conocidas como basidiosporas, ascosporas o zigosporas, dependiendo del grupo taxonómico al que pertenece. Las basidiosporas se forman en la superficie de basidios. Las ascosporas se forman dentro de estructuras conocidas como ascas que a su vez se encuentran encerradas en estructuras conocidas como **peritecios**, que miden varias centenas de micras y cuya pared está formada por un cúmulo de filamentos y termina en un cuello. Un **cleistotecio** se forma de la misma manera que un peritecio, pero es totalmente cerrado y también contiene ascosporas.

Los hongos del orden Mucorales tienen las dos formas de reproducción, sexual y asexual. En estos hongos se forman estructuras globosas conocidas como **esporangios** que contienen una gran cantidad de elementos llamados tradicionalmente **esporangiosporas**. En su forma de reproducción sexual estos hongos también forman **zigosporas**, estructuras “libres” que se forman por la conjunción de dos hifas de tipo de apareamiento opuesto.

Modalidades de hifas o filamentos

Las características de los filamentos habitualmente no orientan a la identificación genérica de los hongos; sin embargo, algunos de ellos presentan algunas modalidades que permiten cierta orientación para su identificación (**Figura 6**). Por ejemplo, la presencia de **hifas no septadas o con pocos septos**, permite diferenciar a los hongos pertenecientes al *phylum* Zygomycota; las **hifas en raqueta**, **hifas peridiales** e **hifas en espiral**, comúnmente se observan entre los dermatofitos; las agregaciones miceliales conocidas como **coremios o sinemas** son observadas en *Pseudallescheria boydii*, fase teleomórfica de *Scedosporium apiospermum*; las **hifas vesiculosas** han sido descritas en diversos hongos incluyendo *Madurella mycetomatis* y *M. grisea*; las **hifas moniliformes** son características del género *Monilia*.

Los hongos macroscópicos, que pueden alcanzar hasta algunas decenas de centímetros, están constituidos por agregaciones miceliales formando carpóforos, en donde se localizan además las estructuras de reproducción sexual (basidios con basidiosporas). Los macromicetos están formados por una fructificación carnosa llamada **píleo** (“sombrero”),

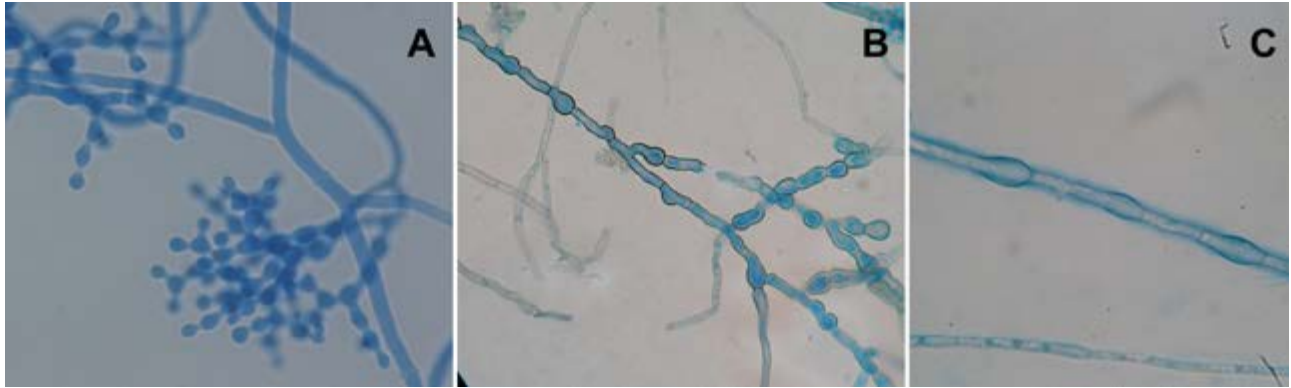


Figura 6. Ejemplos de modalidades de hifas. A) Hifas moniliformes (40X). B) Hifas vesiculosas (40X). C) Hifas en raqueta (100X).

unido por su parte central al ápice de un **estípite** o tallo bien diferenciado. Durante su desarrollo esta fructificación se encuentra envuelta por un velo universal, que es una vaina de hifas que en la madurez permanece generalmente conspicua en forma de copa o de saco en la base del estípite llamada **volva** o como escamas o restos membranales y friables en la superficie del píleo.

La identificación de un hongo generalmente se logra por el estudio del aspecto macroscópico de sus colonias, por la forma de sus estructuras microscópicas y por sus características fisiológicas. El diagnóstico exacto de una micosis se hace esencialmente por la visualización microscópica del microorganismo en los tejidos parasitados y/o exudados de las lesiones y por la identificación del agente causal en los cultivos desarrollados a partir de los tejidos infectados. Estos procedimientos son conocidos como **examen directo y cultivo**, universalmente aplicados en micología médica. Las estructuras microscópicas mencionadas previamente, técnicas de tinción y medios de cultivo pueden ser revisadas con mayor amplitud en libros sobre diagnóstico de laboratorio.

Las técnicas moleculares introducidas en las últimas décadas al estudio de los hongos de importancia médica han aportado grandes avances, particularmente en la identificación de hongos que por la

ausencia de estructuras morfológicas o por la imposibilidad de cultivo, no es posible lograrla. Estas técnicas han sido muy útiles en casos de hongos como son *Pneumocystis jirovecii* o *Lacazia loboi* cuyo cultivo in vitro no ha sido posible obtenerlo, o bien con fines epidemiológicos. Es también notable el uso de estos procedimientos para la identificación de diversos hongos en su estado parasitario directamente a partir de especímenes humanos; sin embargo, aún no son ampliamente utilizadas.

Para dar mayor claridad a la terminología utilizada en este capítulo, a continuación, se concretan algunos conceptos; el lector debe considerar que, para muchos de estos términos, hay excepciones en su uso.

Artroconidio. Conidio tálico originado por fragmentación de las hifas.

Asca. Estructura sacular que contiene ascosporas en los hongos del *phylum Ascomycota*.

Ascomycete. Hongo perteneciente al *phylum Ascomycota*, y que se caracteriza por formar ascosporas en su fase de reproducción sexual.

Ascospora. Estructura de reproducción sexual formada por los Ascomycetes.

Basidio. Estructura en forma de mazo a partir de la cual se originan las basidiosporas en los hongos del *phylum Basidiomycota*.

Basidiomycete. Hongo clasificado en el *phylum* Basidiomycota, y que se caracteriza por formar basidiosporas en su fase de reproducción sexual.

Basidiospora. Espora de reproducción sexual de los hongos del *phylum* Basidiomycota.

Cápsula. Capa de mucopolisacáridos presente en el exterior de la pared de algunos hongos como *Cryptococcus* sp.

Cigospora (zigospora). Estructura de reproducción sexual presente en los hongos del *phylum* Zygomycota.

Clamidoconidio (clamidospora). Estructura de origen asexual, considerada de resistencia, cubierta por una pared celular gruesa, generalmente de forma esférica que desarrollan algunos hongos como *Candida albicans*.

Cleistotecio. Estructura redonda y cerrada que desarrollan los hongos del *phylum* Ascomycota; en su interior se forman ascas con ascosporas.

Conidio. Estructura de origen asexual, generalmente formado en el ápice o a un lado de la célula conidiógena. Se forma sobre todo en hongos mitospóricos.

Conidióforo. Hifa simple o ramificada cuya función es producir y sostener las células conidiógenas y/o conidios.

Coremio (sinema). Agrupación de hifas conidiógenas dispuestas paralelamente presentes en algunos hongos como *Sporothrix* spp, *Scedosporium* y *Penicillium claviforme*.

Dematiáceo. Hongo con pigmento de tipo melánico en la pared celular.

Espora. En micología médica se utiliza este término para referirse a una estructura de reproducción sexual producida por los hongos meiospóricos (ascospora, basidiospora, zigospora). También se denominan esporas a las estructuras asexuales contenidas en el esporangio de los mucorales.

Estípite (tallo). Conjunto de hifas dispuestas en forma paralela que forman las estructuras de soporte de los macromicetos.

Examen directo. Técnica de microscopía de luz utilizada para observar estructuras fúngicas en los especímenes clínicos o de cultivo.

Fúngico(a). Adjetivo que hace referencia a hongo.

Hifa. Término que tradicionalmente se refiere a la unidad estructural de los hongos filamentosos; consiste en una estructura tubular, cilíndrica, que contiene citoplasma y todos los organelos celulares.

Filamento vegetativo de un hongo.

Hifa en espiral. Hifas torcidas formando una espiral.

Hifa en raqueta. Filamento fúngico formado por una sucesión de fragmentos (células) hifales piriformes.

Hongo. Organismo eucarionte, uni o pluricelular, heterótrofo, que se nutre por absorción, perteneciente al reino Eumycota.

Levadura. Organismo fúngico unicelular, generalmente de forma redonda u ovoide, con capacidad de gemar por un mecanismo blástico.

Micelio. Conjunto o masa de hifas (filamentos) que forma el cuerpo o talo de un hongo.

Micelio aéreo. Conjunto de hifas que se desarrollan por encima del sustrato y en las que se forman las estructuras de reproducción.

Micelio vegetativo. Conjunto de hifas que se desarrollan en el interior del sustrato y cuya función es la absorción de los nutrientes del sustrato.

Peritecio. Cuerpo en forma de pera que desarrollan algunos hongos del *phylum* Ascomycota. En su interior contiene ascas con ascosporas.

Píleo ("sombrero"). Parte superior dilatada de algunas especies de ascomicetos y basidiomicetos, en la que se forma el himenio o parte fértil, generadora de ascosporas o basidiosporas respectivamente.

Pseudohifa (pseudofilamento). Cadenas celulares que no tienen comunicación funcional entre sí, y que presentan una constricción en su punto de unión física.

Zigomycete. Hongo que pertenece al *phylum* Zygomycota y que se caracteriza por formar zigosporas en su fase de reproducción sexual.

Zigospora (cigospora). Estructura de reproducción sexual presente en los hongos del *phylum* Zygomycota.

Referencias

1. Hawksworth DL, *Steps along the road to a harmonized bionomenclature*, Taxon. 1995; 44:447-456.
2. Lehmann PF. Fungal structure and morphology. En Ajello L & Hay RJ. *Medical Mycology*. New York: Oxford University Press, Inc; 1998. p. 57-65.
3. Ulloa M, Hanlin RT. *Nuevo diccionario ilustrado de Micología*. Minesota: APS Press; 2006.
4. Arenas R. *Micología médica ilustrada. Clínica, laboratorio y terapéutica*. 3ª Ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2008.
5. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 3ª Ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2010.
6. Evans ECV, Richardson MD. *Medical mycology. A practical approach*. Oxford: IRL Press; 1989.
7. Herrera T, Ulloa M. *El reino de los hongos. Micología básica y aplicada*. México: Fondo de Cultura Económica; 1990.
8. Hawksworth DL, Kirk PM, Minter DW, Stalpers J. *Ainsworth Bisby's Dictionary of the Fungi*, 10th Ed; Wallingford CAB International; 2008.
9. Kwon-Chung KJ, Bennet JE. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.
10. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F. *Principios de Micología Médica. Clínica, diagnóstico y Terapéutica*. México: Méndez Editores; 2009.
11. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*. 2ª Ed. México: Trillas; 2004.
12. Rippon JW. *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes*. 3th Ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1988.

Estructura y fisiología de los hongos patógenos

Luis J. Méndez Tova

Las primeras descripciones morfológicas de los hongos hacen referencia a un material macroscópico de consistencia suave (*fungus* = *sponge* = algo con muchos poros), que es el aspecto que tienen los macromicetos (1).

Así quedó plasmado en la imagen más antigua registrada en las cuevas de Tin-Tzarif, Argelia, donde se observan unas figuras antropomórficas portando en las manos unos hongos macroscópicos (Figura 1) (2). Actualmente se sabe que la mayoría de los hongos son microscópicos y se encuentran ampliamente distribuidos en el ambiente. El número de especies de hongos conocidos está alrededor de 200 000; sin embargo, cálculos matemáticos hacen suponer que existen entre 1.5 y 5 millones de especies.

Los hongos son organismos de vida libre y probablemente se originaron poco tiempo después que las plantas. Aunque el número de especies es elevado, los hongos causantes de micosis son escasos, no más de 1 000.

La primera descripción de una enfermedad micótica fue sobre micetoma y fue realizada hace más de 3000 años; pero el interés por las infecciones causadas por estos organismos, que en su mayoría son oportunistas, tiene aproximadamente 100

años, debido a que los factores predisponentes se incrementaron de manera notable. Entre estos factores se encuentran la aparición de medicamentos antiinflamatorios esteroideos, antibióticos de amplio espectro, incremento del número y tipo de cirugías, infecciones como el SIDA que debilitan los mecanismos de defensa humana, incremento de todas las formas de cáncer o el aumento de la longevidad.

Las micosis se presentan también en muchos animales, por una parte, les pueden ocasionar la muerte, pero que también son estos animales cobran



Figura 1. Imágenes antropomórficas encontradas en Argelia con una antigüedad entre 5000 a 7000 años a.C., portando en las manos hongos macroscópicos.

importancia como reservorios o vectores o de infecciones por ejemplo la coccidioidomicosis en perros o la esporotricosis y dermatofitosis en gatos (3).

Los hongos son organismos vivos eucariontes, formados principalmente de carbono, hidrógeno y oxígeno y presentan las propiedades fundamentales de la materia viva: irritabilidad, conductividad, contractilidad y capacidad de reproducción. La taxonomía de los seres vivos está en constante cambio, actualmente, la mayoría de los investigadores considera que existen siete reinos.

Algunos taxónomos proponen que los hongos se encuentran distribuidos en tres de estos reinos: Chromista. Protozoa y Eumycota. En los dos primeros el número de hongos es muy escaso, mientras que la gran mayoría de hongos se encuentra en el reino Eumycota. Otros investigadores, sostienen que todos los hongos se encuentran comprendidos en el Reino Eumycota (**Cuadro 1**).

Al ser eucariontes, los hongos poseen los organelos propios de las células evolutivamente más desarrolladas: uno o varios núcleos rodeados por una membrana nuclear, mitocondrias, retículo endoplásmico liso y rugoso, aparato de Golgi, macro y microvesículas, membrana celular que contiene un lípido característico del reino que es el ergosterol.

Pared fúngica. A diferencia de las células animales, estos organismos presentan una pared rígida que aparentemente se sintetiza a partir de la membrana plasmática. Esta pared tiene una composición variable en la que intervienen algunas proteínas y lípidos, pero los componentes principales son polisacáridos como: quitina, mananas y glucanas, formadas por cadenas complejas de azúcares, cuya estructura y arquitectura le confiere al hongo protección contra el medio externo. Esta es una estructura dura y por lo tanto, es la que determina la forma de las estructuras fúngicas. Algunos hongos como *Phytophthora* spp. (*Oomycetes*), en lugar de

Cuadro 1. Phyla y clases donde se ha clasificado a los hongos

Kingdom	Phylum	Class
Chromista	Hyphochytriomycota	
	Labyrinthulomycota	
	Oomycota	
Fungi	Ascomycota	
	Basidiomycota	Basidiomycetes
		Teliomycetes
	Chytridiomycota	Ustomycetes
	Zygomycota	Trichomycetes
		Zygomycetes
Protozoa	Acrasiomycota	
	Dictyosteliomycota	
	Myxomycota	Myxomycetes
	Plasmodiophoromycota	Protosteliomycetes

Fuente: Guarro J. *et al.* Clin Microbiol Rev 1999; 12:455-500 (4).

quitina, tienen celulosa en la pared y otros como *Ceratomyces* (*Ascomycete*) tienen ambos: quitina y celulosa.

Además de las estructuras intracelulares ya mencionadas, los hongos poseen organelos característicos como: los cuerpos cisternales (dictiosomas) y/o organelos membranosos circulares. De acuerdo con la interpretación de algunos autores, estos organelos representan, un aparato de Golgi especializado, y a partir de esta estructura se liberan macrovesículas (90 a 100 nm de diámetro) que contienen material amorfo semejante al que forma la pared. Otras estructuras esféricas son las microvesículas que miden aproximadamente 30 a 50 nm de diámetro; algunos autores suponen se originan del retículo endoplásmico rugoso. Las microvesículas transportan diversas enzimas que, entre otras funciones, lisan la pared del hongo y permiten que las macrovesículas, liberen sus componentes para formar nueva pared. Esta serie de eventos de lisis, integración de material y rigidificación, son los procesos que permiten el crecimiento de los hongos. El aparato de Golgi, las micro y macrovesículas son más evidentes en los Oomycetes y difíciles de observar en Ascomycetes, Basidiomycetes y Zygomycetes.

La arquitectura de la membrana celular es semejante a la de otros seres vivos; es decir, es una

estructura trilaminar. Sin embargo, en la mayoría de los hongos su composición incluye un lípido característico que es el ergosterol. Recordemos que las membranas animales tienen colesterol, mientras que las de las plantas poseen fitoesterol. Además de la importancia como marcador de Reino, el ergosterol es el sitio en donde actúan algunos antimicóticos como los azólicos o los poliénicos.

La mayoría de hongos filamentosos tienen tabiques que delimitan físicamente una célula de otra; estos tabiques son una derivación de la pared de las hifas. En estos tabiques se encuentran los poros septales, que son espacios que permiten el paso de nutrientes a lo largo de la hifa bajo determinadas condiciones fisiológicas como la reproducción, los más simples son los que se observan en hongos pertenecientes al Phylum Ascomycota. Estos poros pueden ser ocluidos por unas estructuras redondas electrodensas llamadas “cuerpos de Woronin”. Los poros más simples son los que se observan en hongos pertenecientes al phylum Ascomycota. Los poros más complejos son característicos de los Basidiomycota. En estos, los poros están formados por una serie de estructuras que en su conjunto reciben el nombre de parentosoma (**Figura 2**).

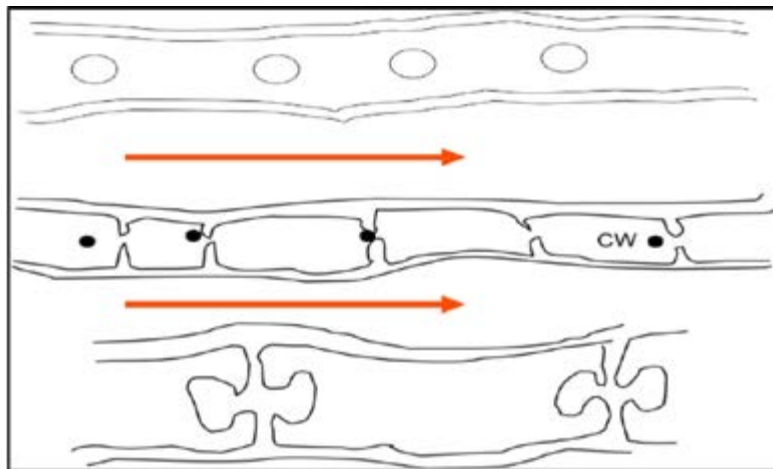


Figura 2. Esquema de los tipos de filamentos y poros fúngicos. Superior. Filamentos gruesos (hasta 25 μ m) sin septos, los núcleos viajan libremente en el citoplasma. Medio. Filamentos con septos simples semejantes a orificios y que en algunas condiciones fisiológicas se ocluyen con masas electrodensas llamados cuerpos de Woronin. Inferior. Septos complejos presentes en los basidiomicetos, el repliegue de las paredes forma unas estructuras globosas a uno y otro lado del septo llamados parentosomas.

Nutrición. A diferencia de las plantas que realizan fotosíntesis, o de los animales que presentan procesos de digestión, los hongos son organismos heterótrofos que adquieren sus nutrientes por medio de absorción de compuestos orgánicos. Cuando estos organismos se desarrollan en la proximidad de un sustrato útil, liberan enzimas catabólicas (proteasas, hemolisinas, colagenasas, lipasas, etc.) que rompen las cadenas complejas del nutriente ocasionando la formación de elementos más simples que pueden penetrar al interior de la hifa, ya sea por absorción pasiva o por mecanismos de transporte activo.

Algunos microelementos como cobre, manganeso, zinc y hierro se han identificado como estimulantes del crecimiento fúngico; sin embargo, estos mismos elementos pueden inhibir el desarrollo si se encuentran en exceso en los medios de cultivo. Algunos nutrientes se consideran esenciales, ya que sin su presencia los hongos morirían (**Cuadro 2**) (5).

En el laboratorio, el conocimiento de los requerimientos nutricionales es útil para aislar e identificar los hongos patógenos, ya que adicionando determinados nutrientes se puede lograr la recuperación de algunos de ellos; por ejemplo, para el aislamiento de *Malassezia* spp. se requiere agregar al medio ácidos grasos como el de aceite de oliva. Para la identificación de este género también es útil la adición de algún detergente tensoactivo como el Tween a diferentes concentraciones (20, 40, 60 u 80). En otro caso, es necesario poner en evidencia la capacidad de formar pigmentos de tipo melánico, como ocurre con el género *Cryptococcus*, cuyas levaduras cuando se desarrollan en un medio que contenga precursores de melanina forman colonias oscuras.

En otros casos, adicionar determinados nutrientes e indicadores de pH, permite poner en evidencia capacidades enzimáticas útiles en la identificación, como ocurre en las levaduras del género

Cuadro 2. Minerales esenciales para el desarrollo fúngico			
Elemento	Forma utilizable	Concentración	Funciones
Macronutriente			
Potasio	KCL, K ₂ HPO ₄	10 ⁻³	Actividad enzimática, balance iónico
Fósforo	KH ₂ PO ₄	10 ⁻³	Ácidos nucleicos, transferencia de energía
Magnesio	MgCl	10 ⁻³	Activación de enzimas, metabolismo de ATP
Micronutrientes			
Hierro	FeCl ₃ , FeSO ₄	10 ⁻⁶	Citocromos, apoenzima M, pigmentos
Cobre	CuSO ₄	10 ⁻⁶ – 10 ⁻⁷	Actividad enzimática, pigmentos
Zinc	ZnCl ₂	10 ⁻⁸	Actividad enzimática, ácidos orgánicos
Molibdeno	Na ₂ MoO ₄	10 ⁻⁹	Actividad enzimática, metabolismo de nitratos, síntesis de vit. B ₁₂

Cryptococcus o *Malassezia*, que hidrolizan urea y cambian el color del medio (Figuras 3A y 3B). La síntesis de algunos compuestos a partir del sustrato, permiten explicar también la virulencia de algunas especies; por ejemplo, la síntesis de pigmentos de tipo melánico se asocia con mayor patogenicidad de *Histoplasma capsulatum* y de *C. neoformans* (6,7).

Por último, algunos nutrientes favorecen el desarrollo de estructuras morfológicas útiles para la identificación morfológica, como se demuestra usando el medio de agar harina de arroz o el agar Borelli para el cultivo de dermatofitos; en este medio los hongos del género *Trichophyton* desarrollan un mayor número de macroconidios y microconidios.

En varias especies de hongos se han estudiado requerimientos especiales de algunos oligoelementos como galio, hierro, boro, molibdeno, zinc, magnesio o manganeso; estos microelementos generalmente están asociados a sistemas enzimáticos como la

cadena respiratoria, que en ausencia de Zn y Mg no se desarrolla normalmente y en consecuencia puede presentarse déficit energético. El exceso de micronutrientes, como el mercurio o el cobre, puede ser tóxico; al penetrar en grandes cantidades a la célula ocasionan mutaciones, muchas de ellas incompatibles con el desarrollo fúngico.

Metabolismo. La gran mayoría de hongos tiene un metabolismo aerobio, aunque algunos de los hongos patógenos, particularmente los dimórficos, son capaces de desarrollarse en condiciones microaerófilas, manifestando capacidades completamente diferentes dependiendo de los niveles de concentración de oxígeno y CO₂.

La gran cantidad de funciones que realizan los hongos en la naturaleza (reproducción asexual y sexual, síntesis de enzimas constitutivas o inducidas, reparación de membranas, crecimiento), requieren gran cantidad de energía que no puede ser proporcionada



Figura 3A. Tres géneros de levaduras sembradas en medio de Staib. Las colonias de *Cryptococcus* toman un color marrón oscuro mientras que las de *Candida* sp. son blancas y las anaranjadas son de *Rhodotorula*.

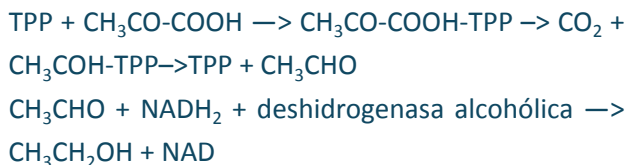


Figura 3B. La capacidad de hidrolizar la urea es una característica de las especies de *Malassezia* y de *Cryptococcus* por lo que el medio toma un color lila. Las especies de *Candida* son incapaces de hidrolizar este compuesto y el medio queda del color original.

únicamente por las vías de glucólisis anaerobia (Embden-Meyerhoff; hexosa monofosfato y Entner-Doudoroff); en general, el rendimiento energético de estas vías es de tan solo 4 moles de ATP por molécula de glucosa, pero estos sistemas son muy importantes porque proveen moléculas de ácido cítrico que continuarán su oxidación en el ciclo de Krebs. En conjunto, ambos procesos metabólicos (anaerobio y aerobio) tienen un rendimiento energético elevado por cada molécula de glucosa metabolizada.



Otro proceso metabólico de los hongos que es de suma importancia para el humano es la fermentación alcohólica. Este proceso se inicia cuando el ácido pirúvico se une a la coenzima tiamina difosfato (TDP); este compuesto es descarboxilado originando acetaldehído que se convierte en alcohol etílico cuando acepta iones de hidrógeno de NADH_2 .



El metabolismo fúngico se modifica por condiciones ambientales como son temperatura, pH, humedad, exposición a la luz solar, etc. Además de proporcionar energía, el metabolismo de carbohidratos y otros elementos, permite a los hongos sintetizar compuestos tóxicos para el humano y otros animales.

Toxinas. Algunos productos metabólicos de hongos microscópicos son tóxicos para el humano y otros animales. Es el caso de las aflatoxinas que se

relacionan con un incremento en los casos de cáncer hepático o cirrosis. Otros productos sintetizados por hongos macroscópicos son causantes de trastornos sensoriales como las alucinaciones causadas por la psilocina y la psilocibina, etc.). Los hongos productores de estos compuestos han sido utilizados a lo largo de la historia con fines medicinales, religiosos e incluso recreativos especialmente por jóvenes.

Temperatura y desarrollo fúngico. Los hongos son organismos de vida libre con una distribución amplia en el planeta; por lo tanto, los encontramos en condiciones climáticas extremas como son las temperaturas árticas de menos 30 °C y tan elevadas como 70 °C. Sin embargo, cada género o incluso cada especie, presenta requiere de temperaturas específicas para que su desarrollo sea óptimo. Esta característica ha permitido elaborar una clasificación útil desde el punto de vista de las infecciones micóticas:

- Hongos psicrófilos. Se desarrollan mejor entre 0 °C y 20 °C. La temperatura óptima para su crecimiento en promedio es de 17 °C. Algunas especies de hongos modifican de manera substancial su metabolismo al cambiar su temperatura de desarrollo. Por ejemplo, *Fusarium sporotrichoides*, y algunas especies de los géneros: *Cladosporium*, *Alternaria*, *Mucor* y *Penicillium*, cuando se desarrollan a temperaturas bajas producen tricotecenos, sustancias tóxicas causantes de aleucemia tóxica alimentaria.
- Hongos mesófilos. Tienen un amplio rango de desarrollo que va de 0 °C a 50 °C, aunque se desarrollan mejor entre 15 - 40 °C. En este grupo de hongos encontramos a la mayoría de los hongos patógenos para el humano y otros mamíferos. Otro aspecto importante de los hongos que se ubican en esta categoría de termotolerancia es el dimorfismo que exhiben algunos de ellos, cuando se desarrollan a temperaturas cercanas

a los 37 °C ya sea *in vivo* (cuando están causando enfermedad) o *in vitro* (cuando se les cultiva con fines de diagnóstico o de investigación).

- Hongos termófilos. Tienen su crecimiento óptimo a temperaturas entre 20 y 50 °C. Se aíslan de aguas termales o del desierto. A pesar de que el rango de temperatura de desarrollo comprende a la temperatura humana, pocos de estos hongos son patógenos. Sin embargo, algunos como *Aspergillus fumigatus* se desarrollan a 50 °C e incluso sobreviven durante periodos cortos a 70 °C. Quizá esta sea una de las causas de su mayor distribución en el planeta y la gran cantidad de casos de aspergilosis que causan.

Hormonas fúngicas. Actualmente se sabe que los hongos tienen reproducción sexual y asexual. La primera le asegura al hongo la posibilidad de cambios evolutivos y adaptativos para sobrevivir a los cambios ambientales. La reproducción asexual asegura al hongo una amplia diseminación en la naturaleza. La primera fase de la reproducción sexual es la atracción que en muchos organismos se realiza por sustancias (feromonas) que se liberan en el ambiente por organismos de un género y son captados en órganos o sitios especializados de organismos del género opuesto. Los hongos, igual que los animales, sintetizan hormonas, algunas de ellas muy semejantes a las hormonas de mamíferos como el ogoniol o anteridiol, cuya estructura base es el ciclo perhidro pentano fenantreno que observamos en el colesterol. Otras hormonas fúngicas como la parisina son químicamente muy diferentes. Es probable que la síntesis de hormonas en organismos menos complejos que los animales haya sido crucial para el desarrollo de sistemas hormonales en el reino animal (Figura 4).

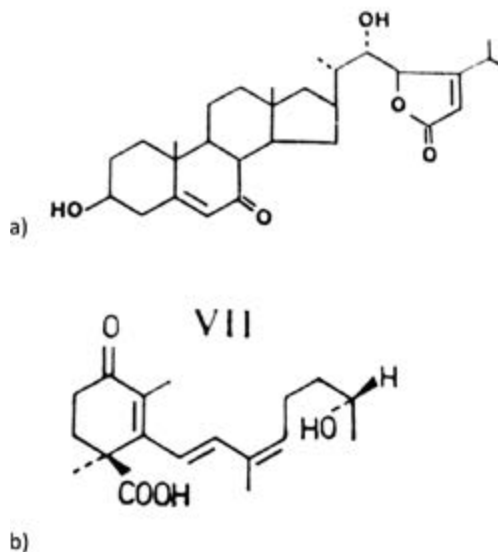


Figura 4. Algunas hormonas fúngicas como el anteridiol (a) tienen una estructura semejante a las hormonas sexuales humanas cuyo núcleo es el ciclo perhidro pentano fenantreno que encontramos en lípidos como el colesterol; otras como el ácido trisporico tienen una composición molecular mucho más simple.

Dimorfismo. Muchos hongos patógenos como *Coccidioides immitis*, *C. posadasii*, *H. capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Paracoccidioides brasiliensis* o *Blastomyces dermatitidis*, cuando invaden tejidos animales, debido a los cambios ambientales de humedad, pH, temperatura, nutrientes, disponibilidad de oxígeno, etc., modifican su fisiología y morfología de manera tal que puedan enfrentar las nuevas condiciones ecológicas y evadir la respuesta inmunológica. Las estructuras parasitarias pueden ser: levaduras (*H. capsulatum*), esférulas (*C. immitis* y *C. posadasii*), células fumagoides (agentes de cromoblastomycosis o células bipolares (*Talaromyces marneffe*) (Figura 5). Las morfologías que adoptan algunos hongos dimórficos son mostradas en el Cuadro 3. (8)

Cuadro 3. Algunas formas parasitarias de hongos dimórficos		
Agente	Vida libre	Forma parasitaria
<i>C. immitis</i> <i>C. posadasii</i>	Filamentos con artroconidios	Esférulas de 30 a 200 µm con endosporas de 3 µm de diámetro
<i>H. capsulatum</i>	— Levaduras intracelulares	— 2 a 3 µm intramacrofágicas
<i>P. brasiliensis</i>	— Levaduras multigemantes	— Hasta 15 gemaciones y 60µm
<i>B. dermatitidis</i>	— Levaduras unigemantes	— Pared gruesa, de 8 a 14 µm
<i>S. schenckii</i>	— Levaduras alargadas	— Levaduras 2 x 4-6 µm
<i>F. pedrosoi</i>	— Fiálides, cladosporios cortos y rinocladielas	— Células fumagoides
<i>C. carrionii</i>	— Cladosporios largos	
<i>R. aquaspersa</i>	— Rinocladielas	
<i>C. albicans</i> <i>Malassezia</i> spp.	— Levaduras — Levaduras	— Levaduras e hifas — Levaduras e hifas gruesas y cortas (solo en pitiriasis versicolor)
<i>Talaromyces marneffe</i>	— Hifas y fiálides	— Células ovoides septadas

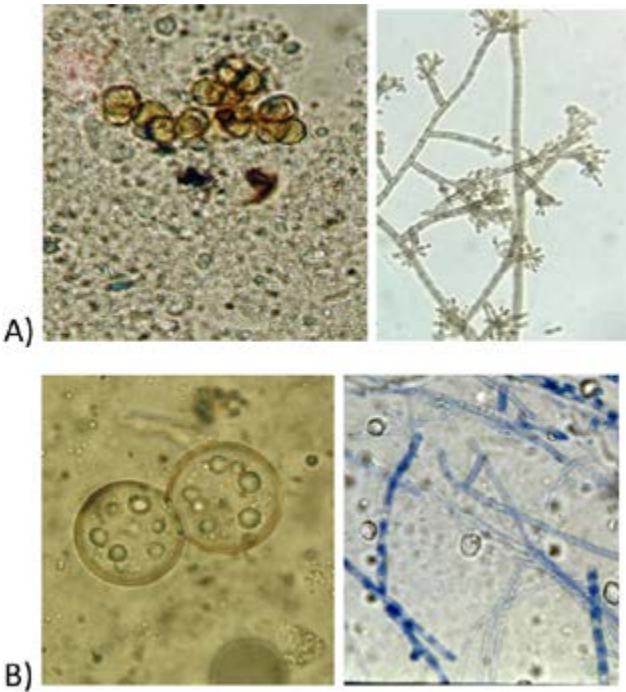


Figura 5. A) Izq. Células fumagoides en un examen directo de escamas de un paciente con cromoblastomycosis; der. Filamentos y conidios pigmentados de *Fonsecaea* en medio de cultivo B) Izq. Esférulas de *Coccidioides* sp. observadas en el pus de una paciente con diseminación cutánea. Der. Filamentos y artroconidios del mismo hongo en medio de cultivo.

Reducción morfológica parasitaria. Algunos hongos presentan esta característica: cuando infectan los tejidos conservan la misma morfología principal, ya sea filamentos o levaduras, pero con menos estructuras de reproducción que las que se observan en vida libre o en cultivos. Ejemplos de esta capacidad los encontramos en los dermatofitos, que cuando parasitan el tejido queratinizado forman solo filamentos o arthroconidios y en cultivo forman conidios y modalidades de hifas (**Figura 6**).

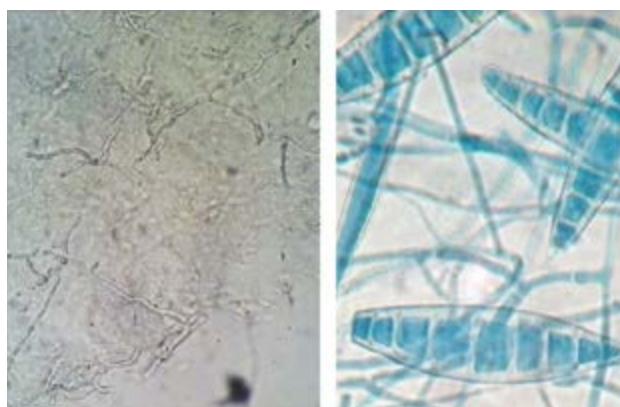


Figura 6. Izquierda: Examen directo con KOH 15% de escamas de un paciente con dermatofitosis. Se observan numerosos filamentos. Derecha: Filamentos septados; macroconidios septados y fusiformes observados en el cultivo obtenido de las escamas del paciente.

Enzimas fúngicas. Los hongos, de manera natural o inducida por determinadas condiciones ambientales y de disponibilidad de nutrientes, producen enzimas cuya función primordial es permitirles utilizar los diversos nutrientes del medio, aunque también, pueden estar implicadas en su fisiopatología de las micosis. A continuación, se presentan algunos ejemplos.

- Hongos del género *Rhizopus*, en presencia de cuerpos cetónicos, producen α -ceto reductasa, enzima que les permite degradar estos

compuestos y favorece su desarrollo explicando en parte su gran desarrollo dentro de los vasos sanguíneos de los pacientes diabéticos con cetoacidosis.

Levaduras del género *Malassezia* liberan lipasas que les permiten desarrollarse preferentemente en las zonas seboreicas de la piel; cuando encuentran condiciones favorables provocan alguna patología como pitiriasis versicolor, folliculitis en pacientes con inmunosupresión o infecciones sistémicas en los pacientes inmunosuprimidos o que reciben lípidos por vía parenteral.

Los dermatofitos se caracterizan por digerir la queratina por medio de enzimas. El debilitamiento del estrato córneo de la piel favorece que otros metabolitos liberados por el hongo penetren y originen una respuesta de hipersensibilidad. Infecciones por dermatofitos a nivel de las plantas, propician un aumento en el número de bacterias ocasionando mal olor y también incrementan el riesgo de sufrir una infección secundaria (9).

La producción de proteasas (10) se ha demostrado en hongos como *C. immitis* o *Aspergillus niger*. En el primero, estas enzimas destruyen inmunoglobulinas, mientras que en *Aspergillus* le confieren capacidad invasiva a nivel tisular.

Crecimiento fúngico. El crecimiento fúngico y la morfología que adoptarán las estructuras formadas es un proceso muy complejo que aún está lejos de ser aclarado por completo. Investigaciones realizadas por investigadores como Cole GT, Ruíz-Herrera y Bartnicki-García, permiten proponer de manera resumida los siguientes eventos.

Los dictiosomas (cuerpos cisternales) presentes en el citoplasma fúngico liberan unas estructuras llamadas macrovesículas que atraviesan la membrana celular por un proceso inverso al de la

pinocitosis; estas estructuras contienen enzimas líti- cas que abren pequeños poros en la pared y simultá- neamente depositan material amorfo que formará la nueva pared después de la acción enzimática (10).

Otras estructuras más pequeñas llamadas mi- crovesículas contienen en su interior quitina sintetasa, enzima que actúa sobre el material amorfo de las ma- crovesículas para finalmente formar la quitina. El origen de las microvesículas no ha sido establecido. Algunos investigadores piensan que se forman en el retículo en- doplásmico liso, mientras que otros mencionan que su origen son también los dictiosomas. Podemos decir que el crecimiento de los hongos se da en etapas que son: lisis de la pared, incorporación de material amorfo, sín- tesis de quitina, y por último, la pared adquiere rigidez.

La forma de crecimiento está determinada por la cantidad de micro vesículas y macro vesí- culas concentradas en una parte del hongo; por ejemplo, si se localizan todas en un punto deter- minado se originará una estructura tubular (hifa), mientras que si se localizan de manera homogénea en la periferia de un hongo, el crecimiento será es- férico (levaduras); mientras que si la distribución varía en determinados sitios, el crecimiento será irregular (ensanchamientos y adelgazamientos o prominencias de la pared).

La regulación genética de estos eventos aún es motivo de investigaciones y el conocimiento de es- tos eventos, permitirá sin duda la obtención de nue- vos antifúngicos que sean específicos para evitar la síntesis o liberación normal de estos componentes del hongo. Un ejemplo lo tenemos en la reciente utilización de un antimicótico llamado caspofungina que inhibe la síntesis normal de pared celular.

Hongos estenoxenos y hongos eurixenos. Con el primer término, nos referimos a géneros de hon- gos que pueden invadir a un número muy limitado de organismos. Por ejemplo, *Pneumocystis jirovecii* solo puede vivir en los humanos. Aunque todos los dermatofitos evolutivamente parasitaron primero a los animales (dermatofitos zoofílicos), algunos de ellos más adelante se adaptaron a vivir en el suelo (dermatofitos geofílicos). Actualmente algunos hon- gos queratinofílicos, como *Trichophyton rubrum* o *Epidermophyton floccosum*, solo se aíslan de espe- címenes humanos.

El término **eurixeno**, por el contrario, se utiliza para referirnos a géneros de hongos como *Aspergi- llus* spp., organismos que pueden causar enferme- dad en diversos hospederos: humanos, perros, ga- tos, aves e incluso reptiles.

Hongos **euricoras** y hongos **estenocoras**. Es- tos términos indican la capacidad de dispersión en el planeta. Los euricoras pueden vivir en prácti- camente todas las latitudes y longitudes. Por ejemplo, *Aspergillus* spp. o *Fusarium* spp., pueden aislarse del ambiente en cualquier parte del mundo. Por el contrario. Los hongos estenocoras se aíslan solo de determinadas áreas geográficas, ya que dependen de condiciones climáticas o nutricionales particula- res. Un ejemplo de este tipo de agentes lo tenemos en el género *Coccidioides* que se desarrolla princi- palmente en el Norte de México y Sur de los Estados Unidos de América, debido a que las zonas desér- ticas de esos países proporcionan la temperatura y la humedad adecuadas; además sus suelos contienen gran cantidad de sales de boro, elemento necesario para su desarrollo ambiental.

Referencias

1. Miguel Ulloa M, Hanlin RT. *Nuevo Diccionario Ilustrado de Micología*. APS Press, Minnesota, United States of America. 2006.
2. Lajoux, Jean-Dominique) *Tassili n'Ajjer: Art Rupestre du Sahara Préhistorique*. Paris, Le Chêne. 1977. Paris.
3. Drouhet E. Historical Introduction: evolution of knowledge of the fungi and mycoses from Hippocrates to the twenty-first century. En Collier L, Ballows A, Sussman M. Topley and Wilson's *Microbiology and microbial infections*. Vol. IV, Medical Mycology. Ed. Arnold 9a ed. London 1998, pp:3-42.
4. Guarro J, Gene J, Stchigel A Developments in Fungal Taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(3):454–500.
5. Herrera T, Ulloa M. *El Reino de los Hongos. Micología básica y aplicada*. Capítulos 1, 2, y 3. Ed. Fondo de Cultura Económica 2a ed. México, 1998, pp:19-50.
6. Eisenman HC, Greer EM, McGrail CW. The role of melanin's in melanotic fungi for pathogenesis and environmental survival. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020 May;104(10):4247-4257.
7. Alspaugh JA. Virulence mechanisms and *Cryptococcus neoformans* pathogenesis. *Fungal Genet Biol*. 2015; 78:55-8.
8. Min K, Neiman AM, Konopka JB. Fungal Pathogens: Shape-Shifting Invaders. *Trends Microbiol*. 2020;28(11):922-933. doi:10.1016/j.tim.2020.05.001. Epub 2020 May 27.
9. Vermout S, Tabart J, Baldo A, Mathy A, Losson B, Mignon B. Pathogenesis of dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008 Nov-Dec;166(5-6):267-75. doi: 10.1007/s11046-008-9104-5.
10. Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jan;13(1):122-4.

Taxonomía de los hongos de importancia médica

Rodolfo Salas Lizana, Margarita Villegas Ríos

Taxonomía. El término taxonomía tiene su origen en el vocablo griego *táxis*, “orden, disposición”. De aquí que esta ciencia se avoque a la clasificación de los seres vivos (1,2). Las características de cada organismo permiten ordenarlos de diferentes maneras y cualquier esquema clasificatorio tiene utilidad en algún ámbito, al diferenciar o reconocer a los organismos de interés. Por ejemplo, los médicos pueden catalogar a las micosis de acuerdo con el lugar donde se presentan: dermatomicosis, onicomycosis, micosis sistémicas, micosis oportunistas, etc., o el paciente puede nombrar su padecimiento con términos comunes como “sapito” “muguet oral” o “algodoncillo” para agrupar a hongos que causan problemas bucales.

Este tipo de clasificaciones son prácticas, pero no dan información puntual sobre las especies o la biología de los organismos involucrados en los padecimientos señalados, limitando así la comunicación entre profesionales, lo que probablemente conduciría a confusiones: ciertas micosis pueden presentar sintomatología parecida, pero los hongos causales pueden corresponder a especies distintas y, por lo tanto, a tratamientos específicos.

De aquí que, en el ámbito científico, los taxónomos han implementado un lenguaje que permite la comunicación de las diferentes especies que integran la biodiversidad (3,4), el cual es útil a todos los niveles, incluyendo al público en general, y que se ve plasmado en las clasificaciones biológicas.

Actualmente, las clasificaciones biológicas se basan en la información que genera otra importante disciplina, denominada sistemática. Desde sus inicios, hace más de tres siglos, las clasificaciones han empleado principalmente caracteres fenotípicos (p. ej. morfología macroscópica y microscópica, pruebas bioquímicas, virulencia, etc.), incorporando caracteres genéticos (secuencias de ADN) de una o pocas regiones del genoma desde hace pocas décadas y, más recientemente, utilizando secuencias parciales o totales de genomas. Los científicos sistemáticos dedican grandes esfuerzos al descubrimiento, descripción, organización e interpretación de la diversidad de especies que existen en todos los hábitats (5).

El dinamismo de esta disciplina a través de la exploración de todos los ecosistemas, la realización de inventarios, el estudio de los diferentes caracteres y la comparación de datos, entre otros, permite obtener una

gran cantidad de información, la cual es analizada puntualmente por medio de distintas metodologías, con la finalidad de elucidar su variación a diferentes niveles de agrupamientos e hipotetizar así el grado de parentesco que existe entre los organismos estudiados (6).

Una vez que se obtienen estos esquemas, denominados hipótesis filogenéticas, los taxónomos las transfieren a sistemas clasificatorios, en los cuales ubican cada agrupamiento de organismos estrechamente emparentados (grupos monofiléticos) en alguna categoría (nivel jerárquico), siguiendo las reglas establecidas en el Código Internacional de Nomenclatura para algas, hongos y plantas (7,8,9). Dicho código proporciona estabilidad a una disciplina potencialmente caótica, por medio de lineamientos que también son revisados periódicamente por un comité de taxónomos con amplia experiencia en el tema (4).

Es evidente que los hongos representan uno de los grupos más sobresalientes de seres vivos, no solo en número de especies —el cual se estima es de entre 2.2 y 3.8 millones (11,12)—, sino también en los hábitats donde se les puede encontrar, ya que es factible ubicarlos en todos los ecosistemas hasta ahora reconocidos, incluyendo el ser humano. Tanto su morfología, hasta cierto punto simple, como el hecho de que varios pueden manifestar diferentes formas durante su ciclo de vida (pleomórficos o polimórficos), que las fases sexuales (teleomorfos) y asexuales (anamorfos) no siempre están juntas o que pueden cambiar de una condición de talo levaduriforme a micelial y viceversa (dimorfismo), ha propiciado que su clasificación no sea sencilla y haya cambios conforme más atributos de estos organismos se van conociendo (4). En la **Figura 1** se muestran los phyla y subphyla actualmente reconocidos para el caso de hongos en general y algunos de los organismos en ellos incluidos.

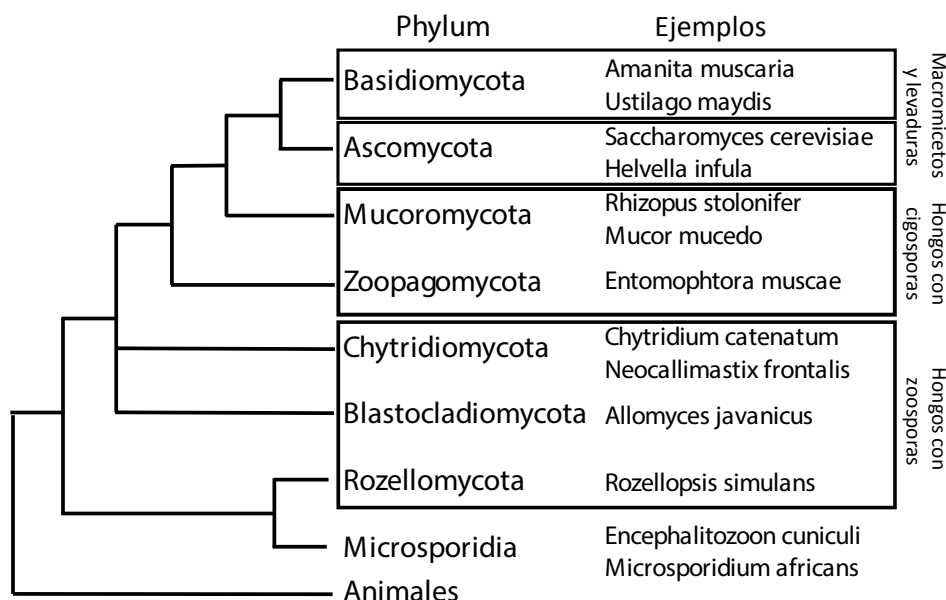


Figura 1. Hipótesis filogenética de los phyla de hongos reconocidos actualmente con ejemplos de especies representativas para cada uno. Los recuadros reúnen grupos tradicionales, como los que forman cigosporas y zoosporas. El árbol fue construido con una aproximación de máxima verosimilitud y una matriz concatenada de 192 proteínas. Adaptado de Spatafora *et al.* 2016 (12).

Las categorías taxonómicas (niveles jerárquicos) generalmente reconocidas en una clasificación fúngica, desde la más inclusiva (reino) hasta la menos inclusiva (especie), pueden ser reconocidas por su terminación (**Figura 2**) y son ejemplificadas en la siguiente clasificación de *Cryptococcus neoformans*, basada en datos de Hibbett (52), Millanes *et al.* (53) y Liu *et al.* (55,56).

Es importante reflexionar que una clasificación concentra además una gran cantidad de información; el solo término *Fungi*, implica que este organismo es un eucarionte heterótrofo, que se nutre por absorción, que en su pared celular hay quitina, que uno de los principales esteroides en su membrana celular es el ergosterol, que la membrana nuclear no desaparece durante la división nuclear, etc. (13,14). Además de las características anteriores, el nombre de la especie *Cryptococcus neoformans* delimita a organismos con caracteres puntuales, a saber: son levaduriformes, en cultivo a 25 °C presentan una coloración blanquecina, brillante, con margen entero, las células que lo conforman son desde ovoides hasta elipsoides, simples o en pares, miden entre $2.5\text{--}5.4 \times 2.1\text{--}4 \mu\text{m}$, no crecen en un medio libre de vitaminas, asimilan clorhidrato de etilamina, L-lisina, cadavarina y glucosamina, pero no L-sorbose, inulina, metanol, propan-1,2-diol, butano-2,3-diol, ácido quínico y sacaratos, producen compuestos como el almidón, etcétera. (15).

Diversas publicaciones han mostrado que los hongos son altamente prevalentes en humanos. En ellas, se estima que millones de personas de todo el mundo padecen infecciones causadas por estos organismos. Sin embargo, se desconoce el número puntual de especies que pueden causar micosis (16, 17,18). Históricamente, y al igual que el resto de los hongos, los micoparásitos de humanos fueron clasificados inicialmente con base en sus características morfológicas, algunos rasgos fisiológicos como la asimilación de fuentes de carbono, nitrógeno, la fermentación de ciertos azúcares, la utilización de sustratos cromogénicos o sus componentes bioquímicos. Desafortunadamente, en muchos casos la reducida morfología de algunos hongos, como las levaduras, el dimorfismo de otras, como en *Candida albicans*, la variación en tipos de esporas dentro de una misma especie (p. ej., en *Trichophyton tonsurans*) o el desarrollo de fases asexuales y sexuales físicamente separadas (p. ej., en *Scedosporium prolificans* - *Pseudallescheria shearii*), entre otros aspectos, limitaron el avance en el conocimiento de su sistemática. En consecuencia, la clasificación de estos organismos fue frecuentemente difusa y, además, imprecisa en la identificación y descripción de especies (19,20,21,22,23). En otros casos, ha sido difícil diferenciar especies cuya morfología es prácticamente indistinguible (especies crípticas), pero

Reino Fungi
Phylum: Basidiomycota
Subphylum: Agaricomycotina
Clase: Tremellomycetes
Orden: Tremellales
Familia: Tremellaceae
Género y especie: *Cryptococcus neoformans* (San Felice) Vuill.

Figura 2. Categorías taxonómicas.

que a menudo manifiestan particularidades en su virulencia (24,25,26). Una delimitación clara de las especies es muy relevante porque ayuda a avanzar, en este caso, en el campo de la micología médica, al aumentar nuestra comprensión de la epidemiología en diversas infecciones fúngicas, la distribución geográfica de las especies que las causan y cómo los diferentes taxones causantes de enfermedades pueden responder al tratamiento (27).

En las últimas décadas, la taxonomía de los hongos en general, y los causantes de infecciones en los humanos en particular, ha cambiado substancialmente debido al rápido desarrollo de técnicas de secuenciación de diferentes marcadores moleculares e incluso, para algunos casos, a la secuenciación del genoma completo (28,29). Diversos autores han puesto de manifiesto que, si dentro de los estudios sistemáticos se consideran datos moleculares, morfológicos y/o fisiológicos de manera conjunta, la diferenciación de taxones (géneros, especies, etc.) es más robusta (25,4,30,27). Evidentemente, a medida que se van evaluando las relaciones de parentesco dentro de los diferentes grupos taxonómicos, las clasificaciones cambian (26,31,32).

Particularmente en la última década, clasificaciones bien soportadas como la que se muestra en

la **Cuadro 1**, han mostrado que los hongos patógenos de humanos se encuentran ubicados en los principales grupos fúngicos de hongos terrestres y que mayoritariamente corresponden al phylum Ascomycota, existiendo aún taxones como los Microsporidia que no han sido todavía claramente reconocidos como hongos, pero que han sido incluidos recientemente junto con estos en un supergrupo llamado Holomycota (33,25,18,27,34). Una gama de infecciones oportunistas, que van desde un cuadro cutáneo hasta infecciones rinocerebrales, son ocasionadas por diferentes hongos los cuales pueden corresponder a Mucoromycota, Zoopagomycota, Ascomycota o Basidiomycota. Dentro de Mucoromycota, miembros del tradicional “complejo de *Mucor racemosus*” se encuentran entre las especies que se aíslan con mayor frecuencia de fuentes clínicas, las cuales pueden presentar gran variación morfológica en estructuras relativamente simples, como la columella de los esporangios de reproducción asexual (**Figura 3**).

Información filogenética reciente ha mostrado que pueden reconocerse al menos siete especies dentro del “complejo *Mucor racemosus*” que causan infecciones humanas: *M. circinelloides*, *M. velutinosus*, *M. griseocyanus*, *M. janssenii*, *M. lusitanicus*, *M. ramosissimus* y *M. variicolumellatus*, siendo las

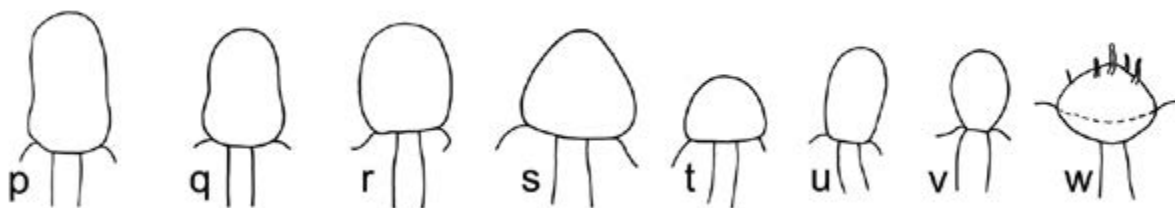


Figura 3. Columelas de diferentes formas dentro del complejo *Mucor racemosus*. p – t, *Mucor racemosus* f. *racemosus*; u – v, *Mucor racemosus* f. *sphaerosporus*; y w, *Mucor plumbeus*. (tomado 36).

Cuadro 1. Clasificación, desde phylum hasta clase^a, para géneros representativos de hongos *sensu lato* causantes de micosis

Phylum	Subphylum	Clase	Géneros de importancia médica
Basidiomycota	Agaricomycotina	Tremellomycetes	<i>Cryptococcus, Trichosporon</i>
	Ustilaginomycotina	Exobasidiomycetes	<i>Maldermatofiassezia</i>
	Pucciniomycotina		
Ascomycota	Pezizomycotina	Eurotiomycetes	<i>Arthroderma, Aspergillus, Blastomyces, Coccidioides, Emergomyces, Epidermophyton, Histoplasma, Microsporium, Nannizzia, Paracoccidioides, Talaromyces, Trichophyton</i>
		Sordariomycetes	<i>Fusarium, Pseudallescheria, Scedosporium</i>
	Saccharomycotina	Saccharomycetes	<i>Candida, Dipodascus, Saprochaete</i>
	Taphrinomycotina	Pneumocystidomycetes	<i>Pneumocystis</i>
Mucoromycota	Glomeromycotina		
	Mortierellomycotina		
	Mucoromycotina	Mucoromycetes	<i>Apophysomyces, Lichtheimia, Mucor, Rhizopus</i>
Zoopagomycota	Zoopagomycotina		
	Kickxellomycotina		
	Entomophthoromycotina	Entomophthoromycetes	<i>Batkoa, Conidiobolus, Entomophthora, Pandora</i>
		Basidiobolomycetes	<i>Basidiobolus</i>
Chytridiomycota		Neocallimastigomycetes	
		Chytridiomycetes	
		Monoblepharidomycetes	
Blastocladiomycota			
Rozellomycota			
Microsporidia			<i>Anncaliia, Encephalitozoon, Nosema, Vittaforma</i>

^aPor conveniencia, no fueron incluidas todas las clases de todos los phyla, aunque sí se incluyeron todos los subphyla, a pesar de que no hubiera representantes conocidos causantes de micosis.

dos primeras las más sobresalientes como patógenos oportunistas (35,36).

Los términos “complejo de especies” o “spp.”, que frecuentemente se mencionan en las publicaciones, hacen alusión en la mayoría de los casos, a conjuntos de linajes morfológicamente difíciles de diferenciar. El complejo *Aspergillus viridinutans*, conformado por organismos patógenos oportunistas en animales y humanos, incluye al menos 10 especies morfológicamente muy similares, entre las que se encuentran *A. udagawae*, *A. felis*, *A. pseudofelis*, *A. parafelis*, *A. pseudoviridinutans* y *A. wyomingensis*. En ocasiones, la identificación preliminar de un aislado en el nivel “complejo de especies” puede ser clínicamente útil hasta cierto punto. Sin embargo, si se requiere más información para puntualizar un determinado tratamiento, la identificación específica del patógeno es crucial (37).

A pesar de las respuestas diferenciales a los tratamientos, en otras situaciones, como la del complejo *Cryptococcus neoformans*-*C. gattii*, se siguen considerando por ahora de esta manera en el contexto clínico. La biología de estos hongos es complicada, por lo que se continúan implementando protocolos con diferentes marcadores moleculares que permitan un reconocimiento confiable de especies en este complejo (38).

En otro caso, todos los aislados del género *Histoplasma* fueron clasificados históricamente como *Histoplasma capsulatum*. Más tarde, con base en su distribución geográfica, características morfológicas y la naturaleza de la enfermedad que provocan, se reconocieron tres variedades: *H. capsulatum* var. *capsulatum* (distribuida en América del Norte y Sur, patógeno humano), *H. capsulatum* var. *duboisii* (conocida solo de África, patógeno humano) y *H. capsulatum* var. *farciminosum* (norte de África y Medio Oriente); las dos primeras como patógenas del humano y la última patógena de equinos. Utilizando la secuenciación del genoma completo, Sepúlveda *et al.* (2017)

demonstraron que *H. capsulatum* está compuesto por varias especies morfológicamente crípticas, de las cuales fueron descritas cuatro: *Histoplasma capsulatum sensu stricto*, *Histoplasma mississippiense*, *Histoplasma ohiense* e *Histoplasma suramericanum*. Desafortunadamente, solo la primera es reconocida oficialmente, pues las otras tres, aunque fueron sistemáticamente diferenciadas como especies nuevas, no han sido validadas en cuanto a su nomenclatura, pues la publicación no hace referencia a la colección donde se conserva el holotipo, violando así el Código de Nomenclatura (32).

Valió la pena, en otras situaciones más, preguntarse por qué en infecciones con *Candida* spp. los imidazoles o triazoles eran eficaces en algunos casos y en otros había resistencia. Trabajos como los de (39) mostraron que, mientras en *Candida albicans* los azoles eran eficaces, en especies similares, como *C. glabrata* y *C. krusei* y al menos otras tres más, no lo eran. Dado estos acontecimientos, lo ideal es obtener una clara identificación de la o las especies participantes en cualquier tipo de micosis y plantear una mejor alternativa de medicación, la cual puede iniciar con pruebas de resistencia *in vitro* (31).

Además de las nuevas herramientas para la clasificación de hongos y la reevaluación taxonómica de varios de sus agrupamientos, también se han producido cambios en la nomenclatura respecto a los nombres taxonómicamente válidos principalmente de las especies (aquellos nombrados siguiendo las reglas del Código de Nomenclatura). No obstante, las decisiones sobre qué nombres usar no siempre han sido sencillas, ya que muchas veces la tradición de utilizar ciertos nombres como *Candida guilliermondii* en lugar de *Meyerozyma guilliermondii* (nombre actual), no permite reflexionar en ello, incrementando así la confusión. En el Cuadro 2 se muestran algunos ejemplos de cambios en la nomenclatura de hongos clínicamente relevantes.

Cuadro 2. Ejemplos de cambios nomenclaturales de especies de hongos patógenos del hombre (modificada de 25 y 23)

Nombre actual y autores	Nombre anterior	Phylum
<i>Apiotrichum mycotoxinovorans</i> (O. Molnár, Schatzm. & Prillinger) Yurkov & Boekhout	<i>Trichosporon mycotoxinovorans</i>	Basidiomycota
<i>Aspergillus fischeri</i> Wehmer	<i>Neosartorya pseudofischeri</i>	Ascomycota
<i>Batkoa apiculata</i> (Thaxt.) Humber	<i>Conidiobolus apiculatus</i>	Zoopagomycota
<i>Blastomyces parvus</i> (C.W. Emmons & Ashburn) Y.P. Jiang, Sigler & de Hoog	<i>Emmonsia parva</i>	Ascomycota
<i>Cryptococcus bacillisporus</i> Kwon-Chung & J.E. Benn	complejo <i>Cryptococcus gatii</i>	Basidiomycota
<i>Cryptococcus deneoformans</i> F. Hagen & Boekhout	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	Basidiomycota
<i>Dipodascus geotrichum</i> (E.E. Butler & L.J. Petersen) Arx	<i>Geotrichum candidum</i>	Ascomycota
<i>Lichtheimia blakesleeana</i> (Lendn.) Kerst. Hoffm., Walther & K. Voigt	<i>Absidia blakesleeana</i>	Mucoromycota
<i>Meyerozyma guilliermondii</i> (Wick.) Kurtzman & M. Suzuki	<i>Candida guilliermondii</i> <i>Pichia guilliermondii</i>	Ascomycota
<i>Neocosmospora solani</i> (Mart.) L. Lombard & Crous	<i>Fusarium solani</i>	Ascomycota
<i>Purpureocillium lilacinum</i> (Thom) Luangsaard	<i>Paecilomyces lilacinus</i>	Ascomycota
<i>Scedosporium boydii</i> (Shear) Gilgado, Gené, Cano & Guarro	<i>Cephalosporium boydii</i>	Ascomycota

El impacto de estos cambios en la práctica médica quizás no llame tanto la atención, pero la educación del médico en estos aspectos será esencial para un mejor diagnóstico y adecuado tratamiento. Para este fin, son necesarias actualizaciones periódicas de los cambios taxonómicos de los hongos implicados en el ecosistema humano. Son varias las revistas científicas que publican descripciones de nuevas especies de hongos o cambios en su clasificación, y estos últimos pueden generar confusión en los profesionistas interesados en los hongos patógenos de los humanos y que no necesariamente están involucrados en los aspectos taxonómicos, pero que sí necesitan hacer comunicaciones sobre los hongos que versan sus investigaciones. Desafortunadamente no existe una fuente única que pueda ser

consultada fácilmente para actualizarse sobre las propuestas que afectan a especies de importancia médica, por lo que es importante que a la par de revisar cualquier fuente bibliográfica, recurran a sitios web como Mycobank (<http://www.mycobank.org>) e Index Fungorum (<http://www.indexfungorum.org>), que sirven como repositorios actualizados en línea, permitiendo obtener información sobre la clasificación de epítetos específicos de hongos. Otras fuentes útiles incluyen el Westerdijk Fungal Biodiversity Institute (<http://www.westerdijkinstitute.nl/>), el Atlas of Clinical Fungi, (<http://www.clinicalfungi.org/>), el sitio web de The Yeasts (<http://theyeasts.org/>) y la Comisión Internacional de *Penicillium* y *Aspergillus* (<https://www.aspergilluspenicillium.org/>).

A pesar de todo este avance en la sistemática y taxonomía de los hongos, hay grupos en donde esta última no ha sido del todo clarificada. Un ejemplo sobresaliente es el de los hongos anamórficos, también denominados *Fungi Imperfecti*, Deutromycotina, mitospóricos o asexuales (40,41,42,43). Estos hongos han sido clasificados mayoritariamente de una forma artificial con base en la variación morfológica de su fase asexual; la cual es muy grande (muchos son hongos pleomórficos), incluso en niveles intraespecíficos. Si bien este ordenamiento o clasificación es funcional de manera práctica, no lo es en cuanto a otros aspectos científicos, como el conocimiento de su biología o manejo de información en torno a ellos, pues muchos de estos caracteres morfológicos son convergentes y no reflejan sus relaciones de parentesco. El descubrimiento de las fases sexuales o la inclusión de datos moleculares en estudios filogenéticos ha permitido evidenciar que en realidad estas especies son los anamorfo de taxones pertenecientes a los phyla Ascomycota y Basidiomycota; es decir, se trata de la misma especie (holomorfo) pero en dos fases diferentes (asexual y sexual) de su ciclo de vida. Es así como una sola especie llega a tener dos nombres, por ejemplo: *Candida krusei* var. *transitoria*, corresponde a la fase asexual (anamorfo) de *Pichia fermentans* (teleomorfo). Ante esta situación, a partir de 2012, el Código de Nomenclatura estableció que cada especie de hongo debería de tener solo un epíteto específico (Art. F.8) y en 2018, se puntualizó que el nombre a elegir era aquel que cumpliera con lo establecido en los protocolos para designar especies (Art. 52), independientemente de si se trata del anamorfo o del teleomorfo (artículo F.8.1). En el caso en que ambos nombres cumplieran con los lineamientos, se elegiría al más antiguo (criterio de prioridad, Art. 11.3 y 11.4). Es así como actualmente podemos ver que es nomenclaturalmente válido el nombre de *Penicillium javanicum*, un anamorfo descrito en 1929, y no el de

Eupenicillium javanicum que fue publicado en 1967 como el teleomorfo del primero. Cabe aclarar que esto solo se refiere al nombre de la especie, ya que el concepto actual de *Penicillium javanicum*, incluye toda la información, tanto del anamorfo como del teleomorfo.

Otro caso relevante que emana de los estudios de sistemática en hongos es el de los Microsporidia. Estos organismos unicelulares viven como parásitos intracelulares obligados de animales, donde especies como *Encephalitozoon intestinalis*, *E. hellem*, *E. cuniculi*, *E. bienewisi* y otras más, son de interés médico. Se ha descrito alrededor de 1,300 especies agrupadas en 160 géneros (44,45). Su morfología reducida, con mitocondrias ausentes o modificadas, peroxisomas y aparato de Golgi (46), complicó su clasificación, y no fue sino hasta hace pocas décadas que, analizando secuencias de algunos de sus genes (47,48,49,45,50), se empezó a considerar su relación filogenética con el Reino Fungi.

No obstante, en todas las alternativas actualmente analizadas, su relación con los hongos sigue siendo ambigua (**Figura 1**) dada las altas tasas de evolución que presentan sus genes (5), por lo que nuevas técnicas de análisis son necesarias.

La información aquí mostrada evidencia que, si bien es relevante continuar con el estudio de la biología y manejo de los hongos que ocasionan micosis, también es importante contar con una buena ubicación taxonómica de los mismos, debido al notable impacto que tiene esta información en las medidas terapéuticas que se les aplica. Además, esta información demuestra el dinamismo de la sistemática en la medida que se van descubriendo nuevas especies u obteniendo datos en torno a otras y su incorporación a los esquemas clasificatorios, por lo que es lícito que en lo futuro puedan proponerse nuevas hipótesis, sobre todo para los agrupamientos aún no resueltos.

Referencias

1. Font Quer P. *Diccionario de Botánica*. Barcelona: Labor; 1982.
2. Ulloa M., Hanlin RT. *Illustrated Dictionary of Mycology*. St. Paul, MN, EUA: American Phytopathological Society; 2012.
3. Judd WS, Campbell CS, Kellogg EA, Stevens PF, Donoghue MJ. *Plant systematics: A phylogenetic approach*. England: Sinauer Associates Inc; 2002.
4. Hibbett DS, Taylor JW. Fungal systematics: is a new age of enlightenment at hand? *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:129-133.
5. Morrone JJ. *Sistemática: fundamentos, métodos, aplicaciones*. 1ª edición. México: Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México; 2013.
6. Prance GT. Systematics: Relevance to the Twenty-first Century. En: *Encyclopedia of Life Sciences*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. p. 1-9.
7. Shenoy BD, Jeewon R, Hyde KD. *Impact of DNA sequence-data on the taxonomy of anamorphic fungi*. *Fungal Diversity*, 2007, 26: 1-54.
8. Turland NJ, Wieserma JH, Barrie FR, Greuter W, Hawksworth DL, Herendeen PS, *et al*. *Código Internacional de Nomenclatura para algas, hongos y plantas (Código de Shenzhen)*. Stiftung Herbarium Greuter (Fundación Herbario Greuter), Berlín, Alemania, 2018.
9. May TW, Redhead SA, Bensch K, Hawksworth DL, Lendemer J, Lombard L, Turland NJ. Chapter F of the International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants. En: 11th International Mycological Congress. San Juan, Puerto Rico: IMA Fungus; 2019; 10:21.
10. Hawksworth DL. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. *Mycol Res*. 2001;105:1422-1432.
11. Hawksworth DL, Lücking R. Fungal diversity revisited: 2.2 to 3.8 million species. *Microbiol Spectr*. 2017;5(4):1-17.
12. Spatafora JW, Chang Y, Benny GL, Lazarus K, Smith ME, Berbee ML, *et al*. A phylum-level phylogenetic classification of zygomycete fungi based on genome-scale data. *Mycologia*. 2016;108: 1028-1046.
13. Moore D, Robson GD, Trinci PJ. *21st Century Guidebook to Fungi*. Cambridge, EUA: Cambridge University Press; 2011.
14. Heitman J, Howlett BJ, Crows PW, Stukenbrock EH, James TY, Gow NAR. *The Fungal Kingdom*. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 2017.
15. Shin KE, Oh HE, Park YK, Lee HK, Poo H, Kwon GS, Kwon OY. *Cryptococcus mujuensis* sp. nov. and *Cryptococcus cuniculi* sp. nov., basidiomycetous yeasts isolated from wild rabbit faeces. *Int J System Evol Microbiol*. 2006;56:2241-2244.
16. Suhr MJ, Hallen-Adams HE. The human gut mycobiome: pitfalls and potentials--a mycologist's perspective. *Mycologia*. 2015;107(6):1057-1073.
17. Prestler E (ed.). *Clinically relevant mycoses*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2019.
18. Köhler JR, Hube B, Puccia R, Casadevall A, Perfect JR. Fungi that infect humans. En: Heitman J, Howlett BJ, Crous PW, Stukenbrock EH, James TY, Gow NAR. *The Fungal Kingdom*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2018. p. 813-843.
19. Ramírez C. A compilation of descriptions of new *Candida* species with keys to all species of the genus described up to date. *Microbiol Esp*. 1974; 27(1):15-78.

20. Marinho SA, Teixeira AB, Santos OS, Cazanova RF, Sanchez Ferreira CA, Cherubini K, Dias de Oliveira S. Identification of *Candida* spp. by phenotypic tests and PCR. *Braz J Microbiol.* 2010;41(2):286-294.
21. Mitchell TG. Fungal Pathogens of Humans. En: *Encyclopedia of Life Sciences*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2016.
22. McGinnis MR, Salkin IF. A clinical user perspective of anamorphs and teleomorphs. En: Reynolds DR, Taylor JW (Eds.). *The fungal holomorph: mitotic, meiotic and pleomorphic speciation in Fungal Systematics*. Oregon: Wallingford CAB International; 1993. p. 87-92.
23. Wiederhold NP, Gibas CFC. From the clinical mycology laboratory: new species and changes in fungal taxonomy and nomenclature. *J Fungi.* 2018; 4:138–152.
24. Ahmadi B, Mirhendi H, Makimura K, Sybren de Hoog G, Reza Shidfar M, Nouripour-Sisakht S, Jalalizand N. Phylogenetic analysis of dermatophytes species using DNA sequence polymorphism in calmodulin gene. *Med Mycol.* 2016; 54(5):500-514.
25. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:33-39.
26. Howard SJ. Multi-resistant aspergillosis due to cryptic species. *Mycopathologia.* 2014;178:435–439.
27. Nathan P, Wiederhold NP, Gibas FC. From the Clinical Mycology Laboratory: New Species and Changes in Fungal Taxonomy and Nomenclature. *J Fungi.* 2018;4:138-152.
28. McLaughlin DJ, Spatafora JW (Eds.). *The Mycota VII Part A*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
29. Sepulveda VE, Marquez R, Turissini DA, Goldman WE, Matute DR. Genome sequences reveal cryptic speciation in the human pathogen *Histoplasma capsulatum*. *mBio* 2017 8: e01339 – e01317
30. Lücking R, Aime MC, Robbertse B, Miller AN, Ariyawansa HA, Aoki T, et al. Unambiguous identification of fungi: where do we stand and how accurate and precise is fungal DNA barcoding? *IMA Fungus.* 2020;11:14.
31. Wilmes D, Rickerts V. Clinical syndromes: Rare Fungi. En: Presterl E. (ed.). *Clinically relevant mycoses*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2019. p. 113-135.
32. Warnock DW. Name changes for fungi of medical importance, 2016 –2017. *J Clin Microbiol.* 2019; 57: e01183-18.
33. Bass D, Richards T. Three reasons to re-evaluate fungal diversity “on Earth and in the ocean”. *Fungal Biol Rev.* 2011;25:159-164.
34. Galindo LJ, López-García P, Torruella G, Karpov S, Moreira D. Phylogenomics of a new fungal phylum reveals multiple waves of reductive evolution across Holomycota. *Nat Commun.* 2021;12(1):4973.
35. Walther A, Wendland J. Hyphal growth and virulence in *Candida albicans*. En: Brakhage AA, Zippel PF (Eds.) *Human and Animal Relationships, The Mycota VI*. 2nd Edition, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. p.95-114.
36. Wagner L, Stielow JB, de Hoog GS, Bensch K, Schwartze VU, Voigt K, Alastruey-Izquierdo A, Kurzai O, Walther G. A new species concept for the clinically relevant *Mucor circinelloides* complex. *Persoonia.* 2020;44:67–97.
37. Rath PM. Clinical Syndromes: Pneumocystis. En: Presterl E. (ed.). *Clinically Relevant Mycoses*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2018. p. 137–144.

38. Guery R, Lanternier F, Lortholary O. Clinical syndromes: cryptococcosis. En: Presterl E (ed.). *Clinically Relevant Mycoses*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2019. p.101-112.
39. Freifeld AG, Kauffman CA. *Candida* infections in hematopoietic and solid organ transplant recipients. En: Safdar A (ed.). *Principles and practice of transplants infectious diseases*. New York: Springer; 2019. p. 543–558.
40. Ainsworth GC, Sparrowand FK, Sussman AS (Eds.). *The fungi*. Nueva York: Academic Press; 1973.
41. Herrera T, Ulloa M. *El reino de los hongos. Micología básica y aplicada*. México: Fondo de Cultura Económica; 1990.
42. Ross IK. *Biology of the Fungi*. Nueva York, EUA: McGraw-Hill Book Company; 1979.
43. Webster J. *Introduction to Fungi*. Nueva York, EUA: Cambridge University Press; 1980.
44. Lee SC, Corradi N, Byrnes EJ, Torres-Martinez S, Dietrich FS, Keeling PJ, Heitman J. Microsporidia evolved from ancestral sexual fungi. *Curr Biol*. 2008; 18(21):1675-1679.
45. Xiang H, Zhang R, De Koeyer D, Pan G, Li T, Liu T, Zhou Z. New evidence on the relationship between Microsporidia and Fungi: a genome-wide analysis by DarkHorse software. *Can J Microbiol*. 2014; 60: 557–568.
46. Vavra J, Larsson JIR. Structure of the microsporidia. En: Wittner M (Ed). *The microsporidia and microsporidiosis*. Washington EUA: ASM Press; 1999. pp. 7–84.
47. Keeling PJ. Congruent evidence from alpha-tubulin and beta-tubulin gene phylogenies for a zygomycete origin of microsporidia. *Fungal Genet Biol*. 2003;38:298-309.
48. Gill EE, Fast NM. Assessing the microsporidia–fungi relationship: combined phylogenetic analysis of eight genes. *Gene*. 2006;375(1):103-109.
49. James TY, Kauff F, Schoch CL, Matheny PB, Hoftetter V, Cox CJ, et al. Reconstructing the early evolution of Fungi using a six-gene phylogeny. *Nature*. 2006;443(7113): 818-822.
50. Torruella G, de Mendoza A, Grau-Bové X, Antó M, Chaplin MA, del Campo J, et al. Phylogenomics reveals convergent evolution of lifestyles in close relatives of animals and fungi. *Curr Biol*. 2015;25: 2404–2410.
51. Haag KL, James TY, Pomert D, Larsson R, Schaera TMM, Refardt D, Ebert D. Evolution of a morphological novelty occurred before genome compaction in a lineage of extreme parasites. *PNAS*. 2014;111(43):15480–15485.
52. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon F, Eriksson OE, et al. A higher-level phylogenetic classification of the fungi. *Mycol Res*. 2007;111:509-547.
53. Millanes AM, Diederich P, Ekman S, Wedin M. Phylogeny and character evolution in the jelly fungi (Tremellomycetes, Basidiomycota, Fungi). *Mol Phylogenet Evol*. 2011;61:12-28.
54. Spatafora JW, Sung GH, Johnson D, Hesse C, O'Rourke B, Serdani M, et al. A five-gene phylogeny of Pezizomycotina. *Mycologia*. 2006; 98:1018-1028.
55. Liu XZ, Wang QM, Theelen B, Groenewald M, Bai FY, Boekhout T. Phylogeny of tremellomycetous yeasts and related dimorphic and filamentous basidiomycetes reconstructed from multiple gene sequence analyses. *Stud Mycol*. 2015;81:1–26.
56. Liu XZ, Wang QM, Göker M, Groenewald M, Kachalkin AV, Lumbsch HT, et al. Towards an integrated phylogenetic classification of the Tremellomycetes. *Stud Mycol*. 2016;81:85–147.

Reproducción sexual en los hongos de interés médico

Elva Bazán Mora, María Cristina Julia Pérez Reyes

Las micosis más frecuentes en el humano y animales son ocasionadas por hongos en estado anamorfo (reproducción asexual) y en condiciones de laboratorio pueden o no presentar su estado teleomorfo (reproducción sexual); cuando se conocen ambas fases se denomina holomorfo y tiene prioridad el nombre científico del estado teleomorfo ya que nos indica sus relaciones filogenéticas dentro del reino Fungi, que corresponden generalmente a los Ascomycota y menos frecuente a los Basidiomycota incompatibles (1, 2).

Para el diagnóstico de laboratorio de las micosis, en la mayoría de los casos, se obtiene el primo aislamiento del agente causal en uno o ambos medios de cultivo micológico rutinarios: agar dextrosa Sabouraud y agar para selección de hongos que contiene antibiótico y antifúngico; la observación microscópica permite determinar el tipo de talo o fase somática del cultivo: talo unicelular levaduriforme, pseudohifas, hifas cenocíticas o septadas. Los hongos en la fase parasitaria en esta fase de asimilación y crecimiento

pueden ser de ploidía a) haploide (n) cuyas células tienen un solo juego de cromosomas, b) heterocarionte ($n+n$) condición donde en una hifa o protoplasto están presentes núcleos genéticamente diferentes, c) diploide ($2n$) las células tienen un número doble de cromosomas o d) el paciente puede estar infectado con dos organismos genéticamente compatibles sin diferenciación morfológica. Las condiciones b), c) y d) tienen la posibilidad de formar estructuras de reproducción sexual en un medio de cultivo adecuado como es el agar girasol, agar acetato o agar jugo V8, entre otros. La condición a) tiene dos variantes, puede ser que se trate de aislados homotáticos, esto es que, siendo haploides, sus núcleos se distribuyan en dos estructuras morfológicas de reproducción denominados gametangios y realice autofecundación (plasmogamia) y forme la espora de origen sexual. Los aislados fúngicos heterotáticos, aún en medios de cultivo que favorecen la reproducción sexual, no la realizan, porque requieren de otro aislado o cepa, es decir son auto incompatibles (1).

Reproducción sexual en hongos del phylum Basidiomycota

Cryptococcus neoformans es el agente causal más frecuente de la criptococosis, en condiciones de laboratorio puede desarrollar la fase sexual empleando medios de cultivo como es el agar girasol o agar jugo V8 (3).

La fase sexual es *Filobasidiella neoformans* (Figura 1) y en los laboratorios que cuentan con colecciones de aislados clínicos es posible determinar si se trata de la compatibilidad a o alfa (α) por métodos

moleculares o sembrando el aislado con cada cepa a o α por separado y en alguna se desarrollará la fase sexual.

El ciclo de *C. neoformans* (*Filobasidiella neoformans*) representado en la Figura 2 plantea cepas heterotáticas. La conjugación o somatogamia es el tipo de plasmogamia que desarrollan las levaduras compatibles e inician la formación de una hifa septada con fibulas (3).

Algunos hongos basidiomicetos que forman un cuerpo fructífero llamado basidioma es macroscópico



Figura 1. A) Caso clínico de criptococosis, primoaislamiento, levadura capsulada y colonia marrón en agar niger; B) hifa septada hialina con fibulas. Fotografía: Elva Bazán Mora.

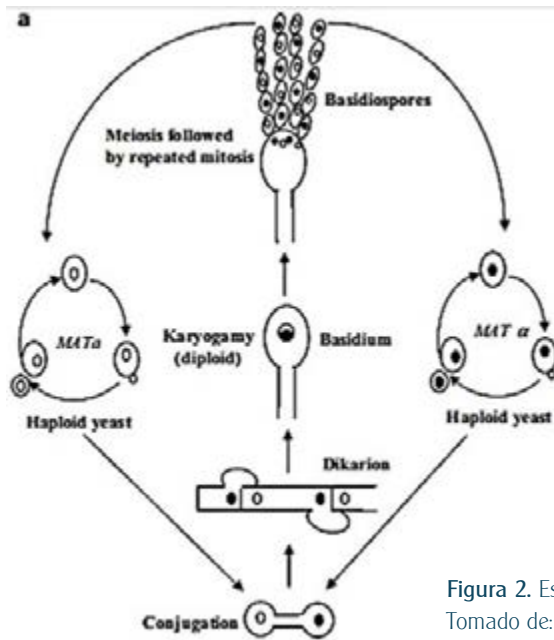


Figura 2. Esquema del ciclo de vida de *Cryptococcus neoformans*. Tomado de: Kwon-Chung KJ. and Bennett J.E., 2016.

como *Coprinopsis cinerea* (*Hormographiella aspergillata*), entre otros géneros se han descrito como agente causal de micosis. El basidioma presenta forma de sombrilla y corresponde a la fase de reproducción sexual que en condiciones de laboratorio es posible obtenerlos empleando medios de cultivo como es el agar extracto de malta o agar dextrosa papa.

Aunque existe una gran diversidad de hongos basidiomicetes, comparten el hecho de que forman una célula en la que se lleva a cabo la cariogamia y la meiosis, se llama basidio y dará origen a las basidiosporas que generalmente son haploides. Esta célula puede ser unicelular y se denomina homobasidio, existen otros tipos de basidio, pero por el tema que nos ocupa los omitiremos. El 90% de los homobasidiomycetes son heterotáticos y carecen de órganos sexuales diferenciados.

Existen diversos mecanismos para reunir a dos células haploides, por lo que solo se describirá uno de ellos en el entendido de existe una gama de posibilidades en las diferentes etapas, géneros y situaciones.

Descripción del ciclo sexual

Iniciaremos con dos basidiosporas haploides, monocarióticas y compatibles ($n+$) ($n-$) cada una germina, crece y forma una hifa que desarrolla septos simples (micelio primario); generalmente cada compartimento es uninucleado, existe atracción entre los micelios primarios por feromonas difusibles.

Cuando se ponen en contacto, ocurre la plasmogamia llamada somatogamia al tratarse de dos hifas somáticas, en este proceso se fusionan los dos ápices o un ápice toca la pared de un compartimento de la hifa y en este punto de contacto se lleva a cabo una digestión enzimática de las paredes, las membranas se fusionan y los núcleos compatibles migran hasta reunirse, pero no se lleva a cabo inmediatamente la cariogamia. Este es el inicio de la fase dicariótica ($n+n$)

por lo tanto se constituye un compartimento hifal binucleado y heterocariótico e inicia su crecimiento como una hifa con características particulares, pero está sujeta a la disponibilidad de nutrientes, pH, etc. como cualquier talo o fase somática, pero en este grupo de hongos se llama micelio secundario.

En esta hifa los núcleos ($n+n$) tienen mitosis sincrónica y desencadenan el desarrollo de dos estructuras: la fíbula, conexión en grapa o célula anzuelo y el septo doliporo. La fíbula inicia como un brote en la pared lateral de la hifa (nivel subapical) y uno de los núcleos migra en él (n) crece y se curva hacia la parte posterior hasta tocar la pared, a nivel donde se encuentra el núcleo parental compatible. El contacto de la fíbula y la pared de la hifa nuevamente implica, digestión enzimática de las paredes, fusión de membranas y migración nuclear. En los casos clínicos publicados, las imágenes de cortes de tejido aun empleando diversas tinciones es difícil observar claramente las fíbulas, pero su correlación con los trabajos realizados por técnicas de biología molecular refuerza el hallazgo de estos hongos basidiomicetes como agentes causantes de micosis (**Figura 3**) (4).

La otra estructura es el septo doliporo que impiden la coexistencia de los núcleos nuevos y sus progenitores, el primer septo doliporo se forma en la pared donde inició la formación de la fíbula, de tal manera que solo el núcleo progenitor queda encerrado en la fíbula, su descendiente (n') se queda en el ápice de la hifa. Durante la mitosis del núcleo (n) se desarrolla otro septo doliporo para que su vástago migre al ápice de la hifa y así queden reunidos los descendientes ($n'+n'$) en el ápice y en el compartimento posterior los progenitores.

El septo doliporo se forma por la continuidad de la cara interna de la pared celular, hacia el centro de la hifa (dos puntos opuestos) y terminan en una extensión ensanchada dando el aspecto de barril; al

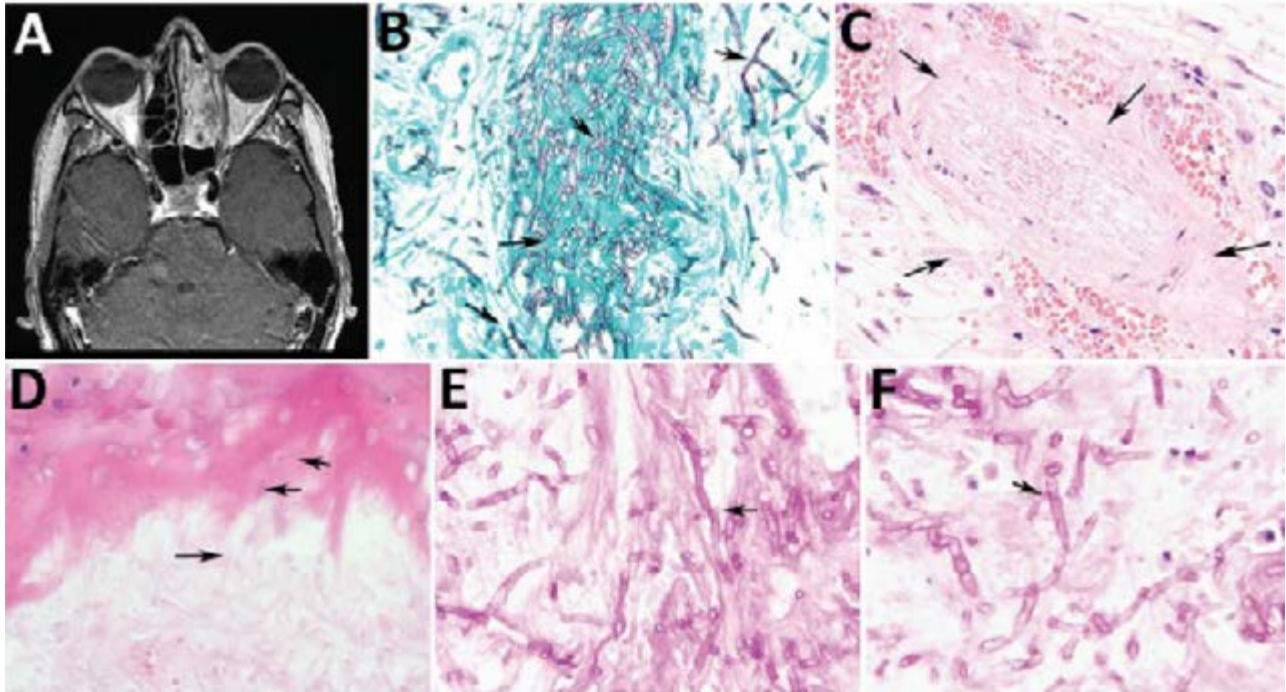


Figura 3. Caso de infección invasiva por *Rigidoporus corticola*. E y F: Hifa septada hialina con fíbulas. Fuente: Laga A. C. y cols. 2022.

quedar cercanas, pero con espacio entre ambas delimitan el poro central. En ambos extremos del barril, se dispone un sistema de doble membrana de retículo endoplasmático modificado curvado semejando un paréntesis por lo que se denomina parentosoma.

La fase dicariótica prolifera rápidamente y permanece así por un largo periodo de tiempo, por ejemplo, algunos días en condiciones de laboratorio o años en condiciones naturales; durante su crecimiento tiene alternativas ante condiciones desfavorables, al igual que en la fase haploide, puede formar esclerocios o clamidosporas ($n+n$) o puede perder la dicariofase al formar oídios haploides capaces de repetir el ciclo.

En el micelio secundario ocurren procesos de diferenciación hasta la formación del cuerpo fructífero sexual que es el basidiocarpio o basidioma (micelio terciario). El estípite está constituido por prosénquima y el píleo por pseudoparénquima, es aquí donde se forma la capa fértil o himenio en donde

se diferencian los basidios: células características en donde ocurre la cariogamia y meiosis y se originarán las basidiosporas.

El basidio se desarrolla en el compartimento apical dicariótico de cada hifa, iniciando con el cierre total del septo por los parentosomas; se diferencia hasta adquirir la forma de mazo y llega a ser más grande que cualquier compartimento de la hifa, se denomina homobasidio o basidio unicelular (Figura 4).

Los núcleos realizan la cariogamia ($2n$) y al mismo tiempo, en la parte superior se desarrollan cuatro ápices que emergen a la superficie del basidio (esterigmas o canales), en la base del basidio (por dentro) se forma una vacuola que se expande rápidamente, aparentemente para generar presión de turgencia. El núcleo diploide pasa por meiosis y los cuatro núcleos haploides son orientados hacia los esterigmas, uno por esterigma. Cuando la porción distal del esterigma cambia a forma globosa, crece y su pared se torna gruesa, indica que el núcleo está migrando o ya se

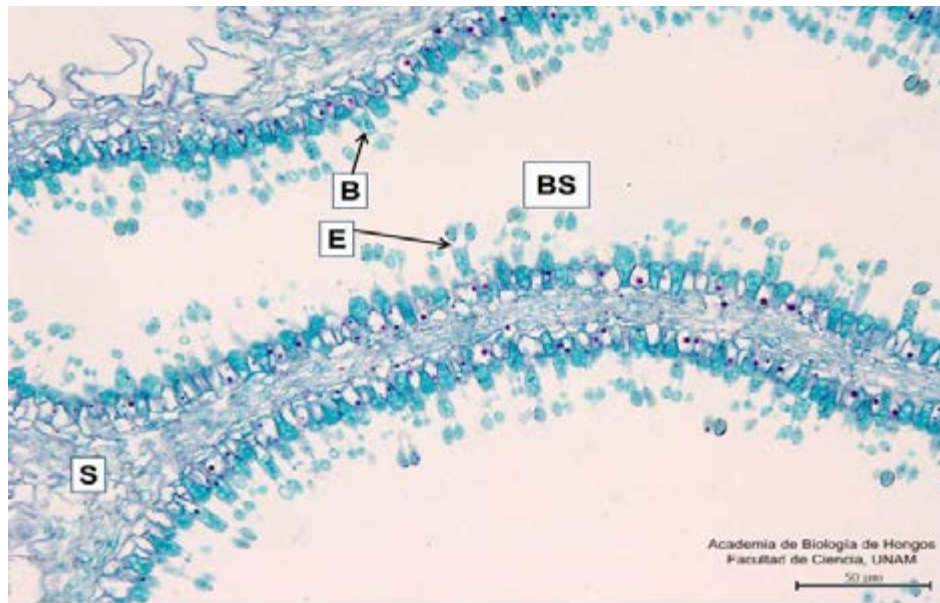


Figura 4. *Coprinus* sp. corte de himenio. Seudoparénquima (S), basidios (B) esterigmas (E) y basidiosporas (BS). Fotografía: Dr. Rodolfo Salas Lizana.

encuentra dentro, esto constituye a una basidiospora. Cada basidiospora crece, su pared se engrosa, se pigmenta y termina la comunicación con el esterigma por lo que estas esporas son de origen sexual y exógeno. Las basidiosporas son expulsadas con tal fuerza, que se les denomina balitosporas o balistosporas.

Ascomicetos filamentosos

La reproducción sexual en los ascomicetes miceliales es muy diversa por lo que se describe un ciclo partiendo de hifas haploides (n) con gametangios diferenciados: la gametangia o el contacto gametangial, inicia con la diferenciación de estructuras compatibles que se atraen, un anteridio en forma de basto o clava y un prominente ascogonio generalmente globoso que tiene un tricógino en la parte terminal que se orienta y toca al anteridio (5).

Los núcleos del anteridio migran a través del tricógino hasta el interior del ascogonio, donde, cada núcleo se coloca cerca de un núcleo del ascogonio,

iniciando la etapa ($n+n$). Cada par de núcleos compatibles se dirigen hacia la periferia del ascogonio iniciando un crecimiento apical que corresponde a una hifa ascógena, durante este crecimiento el par de núcleos tienen mitosis simultánea, esta etapa se le denomina proliferación.

La hifa ascógena crece y se ramifica hasta que el ápice sufre una curvatura (báculo o gancho) y uno de los núcleos migra al extremo distal; ambos núcleos sufren mitosis y se forman dos septos simultáneamente de tal manera que en el gancho queda un par de núcleos compatibles, en el extremo distal uno de los núcleos y en la parte basal del gancho, el otro núcleo. Esta célula en forma de gancho es el asco o asca y el par de núcleos sufren cariogamia ($2n$) y meiosis (n), es decir se llevó a la cabo la recombinación y reducción, cada núcleo dará origen a una ascospora.

El proceso para constituir cada ascospora o ascosporogénesis se llama "formación de células libres" descrito en 1899 y se ha confirmado mediante diversos estudios histológicos.

Cada hifa ascógena lleva a cabo este proceso, en muchos ascomicetes, los núcleos que fueron separados de reúnen nuevamente e inician otra hifa ascógena. Cada especie tiene un número determinado de ascosporas, típicamente 4 o múltiplos por dividirse los núcleos varias veces, aunque existen abortos frecuentes o mutaciones que altera este número.

Las ascas se describen y nombran de acuerdo con la forma: cilíndrica, clavada, esférica, entre otras, por el mecanismo de apertura para liberar a las ascosporas: operculadas (presencia de un opérculo) o no (inoperculadas) que pueden tener o no un poro u alguna otra estructura. Un carácter importante es la posibilidad de distinguir las capas que conforman la pared del asca al momento de la expulsión de las ascosporas; cuando no se distinguen las dos capas se denomina unitunicada; al contrario, en las bitunicadas, la pared externa (ectoasca) es más rígida que la interna (endoasca) la cual es flexible y se expande rompiendo la ectoasca y al mismo tiempo son expulsadas y liberadas las

ascosporas. Algunas ascas son muy frágiles por lo que se llaman evanescentes otras son persistentes.

Al mismo tiempo que se forman las ascosporas; a partir de compartimentos adyacentes al ascogonio, se desarrollan hifas que conformarán el plecténquima del ascoma o cuerpo fructífero sexual, en algunos textos las nombran “hifas envolventes”. Los ascomas que se presentan de manera natural o producto del manejo en el laboratorio son cleistotecios (**Figura 5**), peritecios, gimnotecios, gimnotecios y ascostromas.

El cleistotecio es un ascoma esférico generalmente cerrado al inicio, aunque puede desarrollar un ostíolo cuando madura, las hifas ascógenas surgen de diferentes puntos del peridio por los que ocupan toda la cavidad del cuerpo, pero el resto de las hifas y el peridio (pared) está constituido por pseudoparénquima; las ascas son evanescentes por lo que al madurar solo se observan las ascosporas, en cultivos jóvenes se observa las ascas con ascosporas dentro como en el género *Talaromyces* (**Figura 6**).

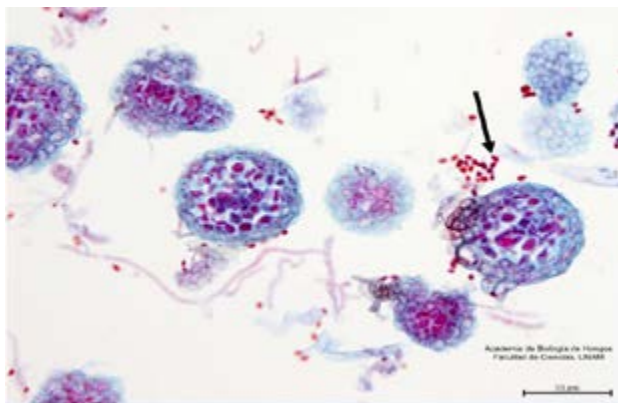


Figura 5. Cleistotecios de Eurotiales. Ascosporas. 40X. Fotografía: Rodolfo Salas Lizana.

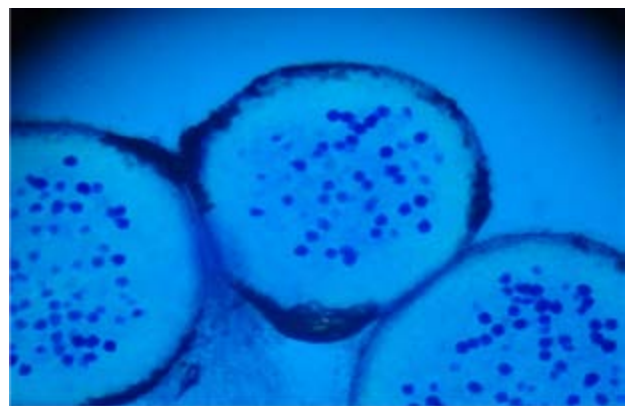


Figura 6. *Talaromyces* sp. Cleistotecios y ascas con ascosporas. Fotografía: Elva Bazán Mora.

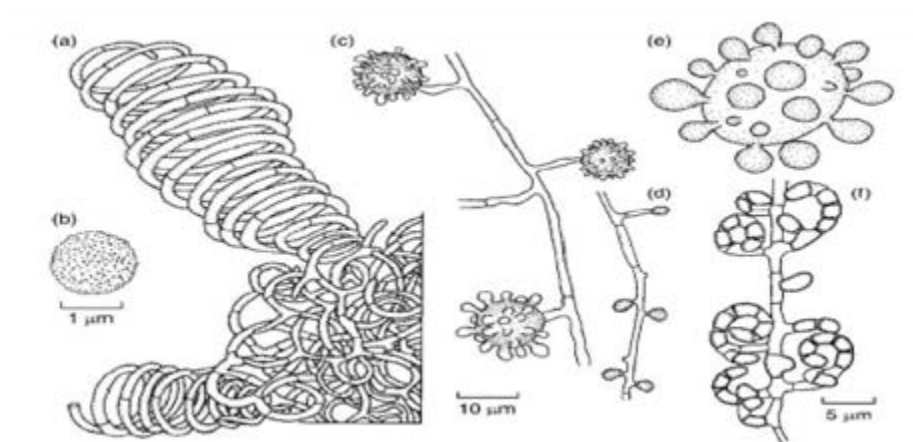


Figura 7. *Histoplasma capsulatum* (*Ajellomyces capsulatus*) a y b Sección del gimnotecio. Tomado de Webster, J and Weber, RWS, 2007.

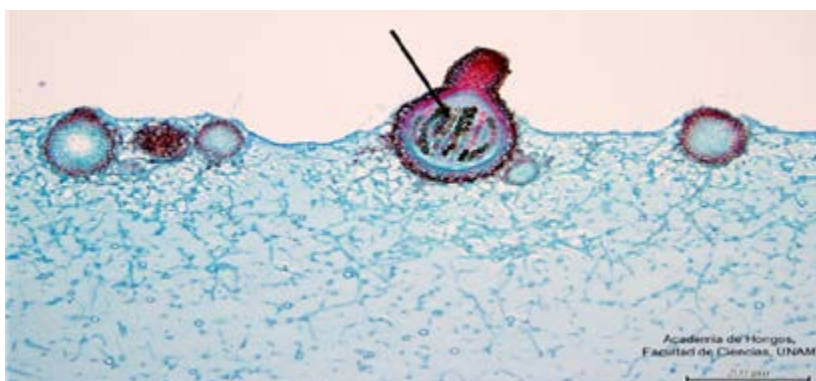


Figura 8. Peritecios de *Sordaria fimicola*. Asca con ascosporas. 10X. Fotografía: Rodolfo Salas Lizana.

En algunas especies el peridio del ascoma es muy laxo o pobremente definido, como el género *Ajellomyces capsulatus* (Figura 7) por lo que se nombra gimnotecio.

El peritecio es un ascoma en forma de pera con peridio pseudoparenquimatoso, un cuello peritecial opcional dependiendo de la especie y lo más sobresaliente es la organización de un estrato fértil o himenio en la base del ascoma quedando en conjunto

las ascas y paráfisis como estructuras estériles formando el himenio (Figura 8).

El ascostroma es un cuerpo fructífero que inicia como un estroma pseudoparenquimatoso y al madurar induce lisis enzimática quedando uno o varios lóculos (cavidades) donde tiene lugar la reproducción sexual, por lo que no existe peridio en este ascoma. Las ascas son bitunicadas con múltiples ascosporas morenas como el género *Piedraia*

Ascomicetos unicelulares

En la literatura existen casos de micosis ocasionados por *Saccharomyces cerevisiae* (6), en algunos aislados en condiciones de laboratorio se puede inducir su estado sexual empleando un medio de cultivo como el de agar dextrosa papa con pH de 4.5 donde pueden desarrollarse las ascas con ascosporas, en su ciclo de vida no hay formación de ascomas por lo que en algunos textos las ascas las nombran “desnudas”. El estado sexual puede iniciar con dos células compatibles que se atraen realizando la plasmogamia también se llama somatogamia, conjugación o isogamia cuando son de igual forma y tamaño, pero cuando un talo es diferente se les llama heterogamia; en cualquier caso se les asigna (+,-) o (α , α), se origina la fase ($n+n$) la cariogamia ($2N$) en esta etapa puede optar por la reproducción asexual por gemación o continuar con la meiosis generando internamente cuatro ascosporas (n) por asca (**Figuras 9 y 10**).

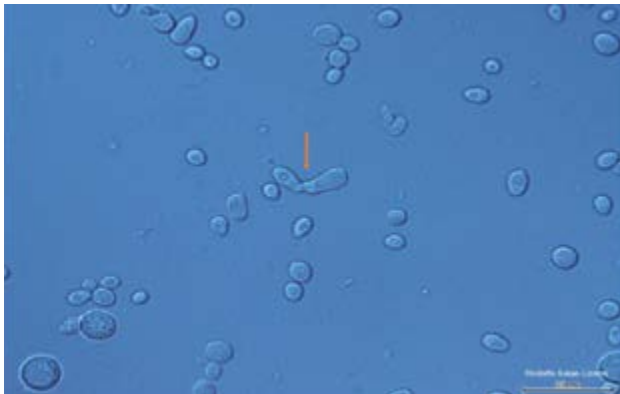


Figura 9. *Saccharomyces cerevisiae*. Plasmogamia entre dos levaduras. Fotografía: Roberto Salas Lizana.

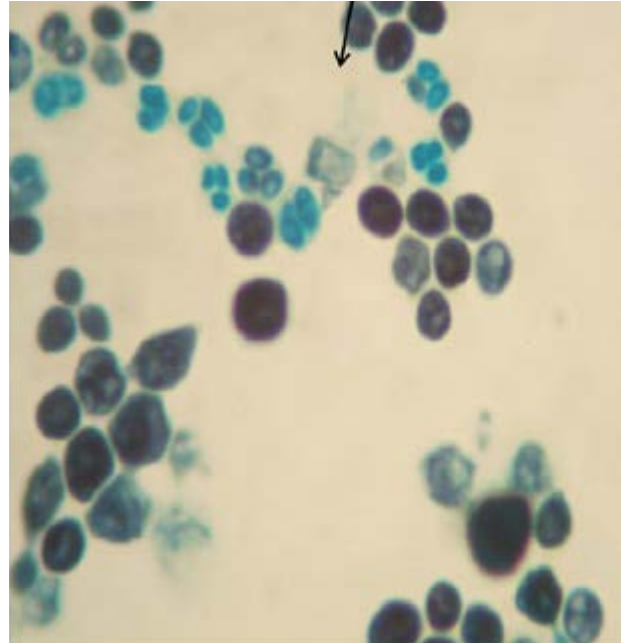


Figura 10. Ascas y ascosporas de *Sacharomyces cerevisiae*. Fotografía: Elva Bazán Mora.

Mucoromicetos filamentosos cenocíticos

Los hongos de hifas cenocíticas de importancia médica tienen reproducción sexual en medios de cultivo rutinarios. Existen especies homotálicas y heterotálicas. En muchas especies heterotálicas se ha demostrado que la cepa (-) produce trisporol y la cepa (+) produce ácido 4-dehidrotrispórico que inician la diferenciación para la reproducción sexual y como resultado se forma la feromona ácido trispórico para continuar el proceso.

En un medio de cultivo que se ha sido inoculado con dos cepas compatibles (+) (-) en puntos distantes; cada una inicia su crecimiento colonial, pero las hifas que al crecer se encontrarían con las de la otra colonia, inician la producción y recepción de feromonas esporangióforo (7).

Desarrollan hifas laterales cortas llamadas cigóforos que se diferencian en progametangios, los cuales se aproximan y el extremo distal de cada uno se ensancha,

de tal manera que cuando se ponen en contacto los dos extremos, la zona de contacto es amplia.

A los lados de esta zona de contacto, se forma una pared en cada progametangio para delimitar lo que constituye el cigosporangio. Las paredes en la zona de contacto se digieren mediante enzimas, las membranas se fusionan y los protoplasmas se mezclan y eventualmente los núcleos se fusionan (cariogamia) ($2n$) aunque para algunos autores la cariogamia se retarda hasta el inicio de la germinación del cigosporangio. Algunos autores nombran a esta plasmogamia “conjugación gametangial o copulación gametangial” por la mezcla de los protoplasmas (**Figura 11**).

A la porción de proximal de cada hifa lateral se le denomina suspensor o célula suspensora y dependiendo de la especie, puede perdurar o desintegrarse.

La pared del cigosporangio se engrosa al estar formada por múltiples capas y la superficie puede ser rugosa u ornamentada con apéndices muy llamativos de colores oscuros generalmente, la cigospora está dentro del cigosporangio (**Figura 12**).

La cigospora madura es hialina y no necesariamente indica que se haya realizado la cariogamia, por lo que la ploidia es $N+N$. Las condiciones para la germinación de la cigospora varían para cada especie y en muchos casos se desconoce el o los factores detonantes. Cuando germina, da lugar a un esporangióforo y esporangio de las características propias de la especie, cada esporangiospora es haploide (n) por lo que los procesos de cariogamia y meiosis se llevan a cabo al momento de la germinación y la formación del esporangióforo.



Figura 11. *Rhizopus* sp. Plasmogamia. Formación del cigosporangio. Hifas cenocíticas. Fotografía: Rodolfo Salas Lizana.

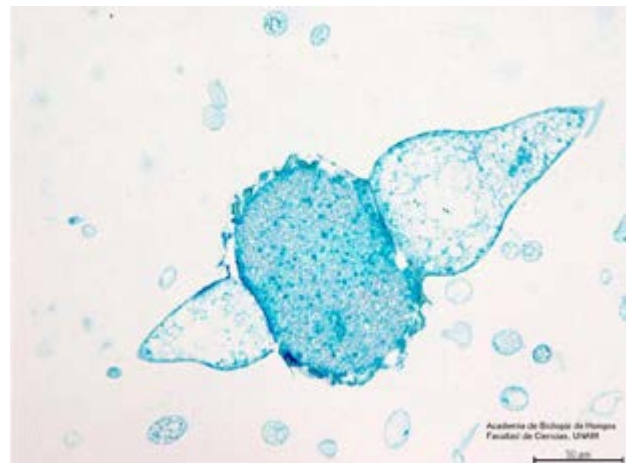


Figura 12. *Rhizopus* sp. Cigosporangio y células suspensoras de 40X. Fotografía: Rodolfo Salas Lizana.

Referencias

1. Heitman, J., Carter D.A., Dyer P.S. and Soll D.R. Sexual reproduction of human fungal pathogens. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 4:a019281
2. Chowdhary A, Kathuria S, Agarwal K. and Meis JF. Recognizing filamentous basidiomycetes as agents of human disease: A review. *Medical Mycology.* 2014, 52, 782-797. DOI: <https://doi.org/10.1093/mmy/myu047>
3. Kwon-Chung K.J. and Bennett JE. Cryptococcosis: From discovering the natural reservoir of its etiology to the genetic manipulation of *Cryptococcus neoformans*: Milestones in cryptococcal research by intramural investigators at NIAID. Chapter 14. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-512-514>
4. Laga, A. C., Crothers J. W., Cañete-Gibas C. F., Wiederhold N. P., Solomon, I. H. *Rigidoporus corticola* colonization and invasive fungal disease in immunocompromised patients, United States. *Emerging Infectious Diseases.* 2022, 28(4) 856-859. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2804.211987>
5. Webster J. and Weber R. W.S. *Introduction to fungi.* Cambridge University Press. Cambridge. 2007. www.cambridge.org/978052180739
6. Tawfik OW, Papasian CJ, Dixon AY and Potter LM. *Saccharomyces cerevisiae* pneumonia in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Microbiol.* 1989, 27. 1689-1691.
7. Alexopoulos, C.J., Mims, C.W. y Blackwell M. 1996. *Introductory mycology.* John Wiley & Sons, Inc. Nueva York.

Reproducción asexual: conidiogénesis y esporangioesporogénesis

Luis J. Méndez Tovar

Aunque hoy día sabemos que muchos hongos (probablemente todos) tienen gametos masculinos y femeninos; y por lo tanto, la reproducción muchas veces implica intercambio de material genético entre células masculinas y femeninas. Esta forma de reproducirse es demandante de nutrientes o condiciones ecológicas especiales como la cantidad de luz, la temperatura, humedad, pH etc. Además, los hongos son casi 100 % inmóviles por lo que la posibilidad de que gametos del mismo género taxonómico, la misma especie y sexo opuesto por azar, se desarrollen en distancias tan cortas que permitan la unión de sus genomas es casi un milagro, por lo tanto, si los hongos dependieran solo de esa forma reproductiva habrían desaparecido.

Evolutivamente la primera forma de reproducción en los hongos fue **asexual** esto es originar “copias” de células fúngicas sin necesidad de intercambio de material genético entre dos gametos. Este tipo de reproducción como ocurre en los procariontes asegura diseminación amplia en la naturaleza y permanencia como forma de vida debido a múltiples ventajas como: tiempo de generación corto (en comparación con procesos sexuales); generalmente

es poco exigente en cuanto a nutrientes y a condiciones ambientales pues ocurre a en condiciones de temperatura variable y aún con escasas de nutrientes. Podemos decir que la reproducción asexual de los hongos ocurre en presencia de agua, existencia en el ambiente de cualquier material orgánico y temperaturas inferiores a los 40 °C.

A este tipo de reproducción donde no hay intercambio de material genético entre dos gametos y solo se producen copias por medio de mitosis también se le ha llamado **mitospórica**.

Muchos de los eventos que se describirán brevemente enseguida aún no se conocen con profundidad, es decir, en numerosos hongos desconocemos qué genes regulan la reproducción, el número de copias que se hacen, el número de veces que se puede repetir el ciclo reproductivo asexual, las enzimas que intervienen, las condiciones ecológicas determinantes para que los eventos inicien, etc. Diversos eventos se tratan de explicar a partir de imágenes obtenidos por fotografías tomadas con microscopios de luz y también por micrográficas electrónicas de transmisión y de barrido, esto ocasionará sin duda que en el futuro se modifiquen aseveraciones que ahora se

presentan como verdades e incluso conocimientos nuevos en reproducción asexual, ayudarán a prevenir y tratar muchas infecciones micóticas (1,2).

Conidiogénesis

Aunque a las estructuras de reproducción asexual podemos llamarles esporas, preferentemente se les llama conidios (sin. *conidia*). Cuando los conidios se originan por modificación de material filamentoso preexistente se les llama **conidios tálicos** (Figura 1); mientras que, si los conidios son estructuras completamente de neoformación se les llama **conidios blásticos** (Figura 2).

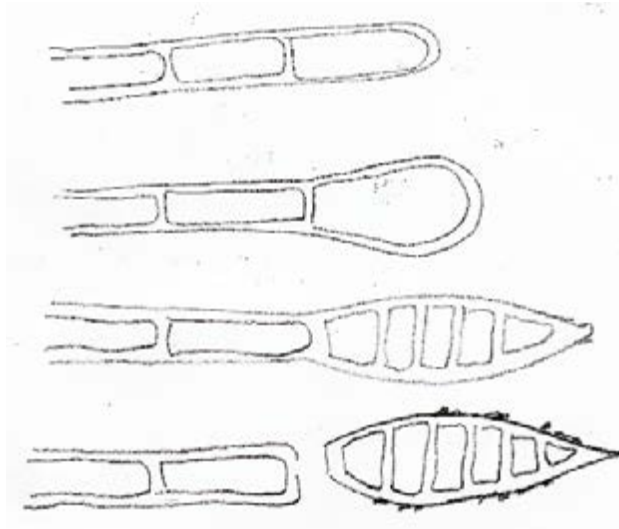


Figura 1. Esquema de un macroconidio tálico terminal como los que se producen en *Microsporum canis*. La célula del extremo de una hifa se engruesa (se modifica), se le forman nuevos tabiques y finalmente se separa.

Los conidios tálicos son **holotáticos** si se forman de ambas capas de la pared se observan claramente en el conidio originado, y serán **enterotáticos** si solo están formados por la pared interna del filamento de origen. Los conidios blásticos siguen la misma regla, pueden ser holoblásticos o enteroblásticos.

Los conidios tálicos pueden ser terminales como el que se muestra en la **figura 1** o bien intercalares si se originan de células de la parte media de los filamentos.

Los conidios tálicos esféricos de pared muy gruesa son formados por muchos hongos cuando las condiciones ecológicas no son propicias para su desarrollo y se consideran “formas de resistencia” son también llamados clamidoconidios (Figura 3).

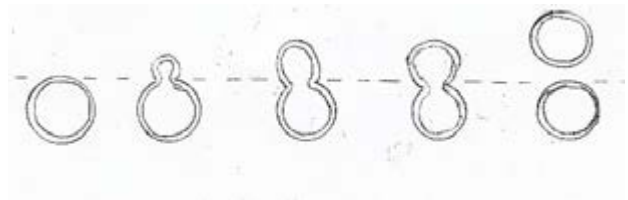


Figura 2. Esquema de un conidio blástico como los que se desarrollan en *Candida* spp. A partir de una levadura madura, se origina una gemación que va creciendo, formándose de nuevo material de síntesis hasta el momento que la nueva levadura se separa de la célula madre

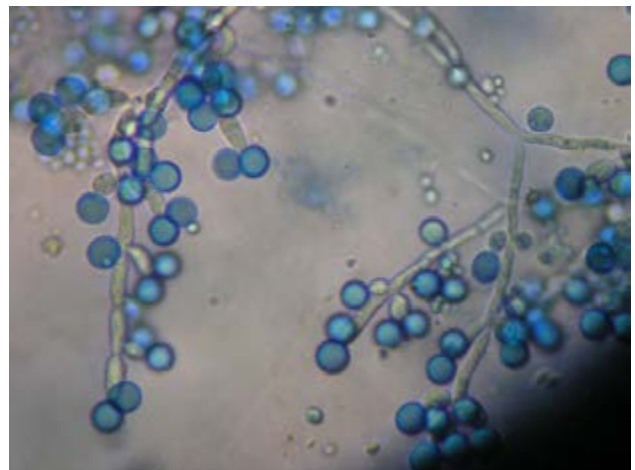


Figura 3. Clamidoconidios de la fase filamentosa de *Candida albicans* obtenidos en medio de agar tabaco.

De acuerdo con su tamaño, las estructuras de reproducción asexual se denominan macroconidios cuando miden más de 6 μm y microconidios cuando son de 3 μm o menores. Otros autores prefieren hablar de macroconidios y microconidios cuando en una preparación observan conidios de diversos tamaños.

La forma de los conidios tálicos es diversa, así en diferentes hongos podemos observar conidios rectangulares, redondos, o fusiformes. En muchas ocasiones forman imágenes en cadena cuando están en proceso de formación y aún no alcanzan la madurez completa (**Figura 4**).

Los conidios blásticos pueden originarse directamente de los filamentos, de levaduras o bien, de células conidiógenas especializadas con diferentes formas, por ejemplo, algunas tienen forma de florero (fiálides) y a los conidios se les llama fialoconidios, otras tienen forma tubular y con microscopio electrónico se observan algunos anillos en su extremo distal (anélides) y de ellas se originan aneloconidios (**Figura 5**).

Cuando estos conidios forman cadenas, es importante saber dónde están los conidios más jóvenes, si estos están en la base, le llamamos **cadena basípeta**; mientras que, si los nuevos conidios se presentan en el extremo apical les llamamos **cadena acrópetas** (**Figuras 5 y 6**).

Algunos géneros de hongos como *Penicillium* spp. y *Aspergillus* spp. desarrollan gran número de células conidiógenas (fiálides o anélides en el extremo de las hifas y se observan muchas cadenas de conidios originándose de esas zonas (**Figura 7**).

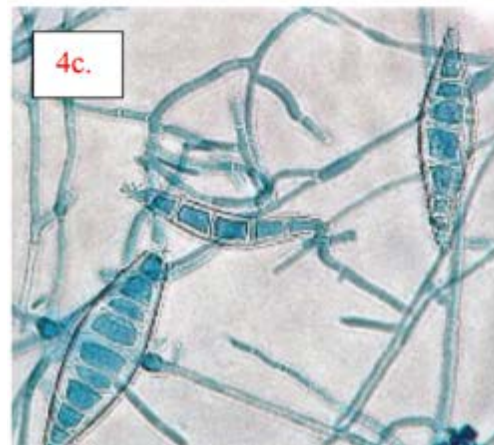
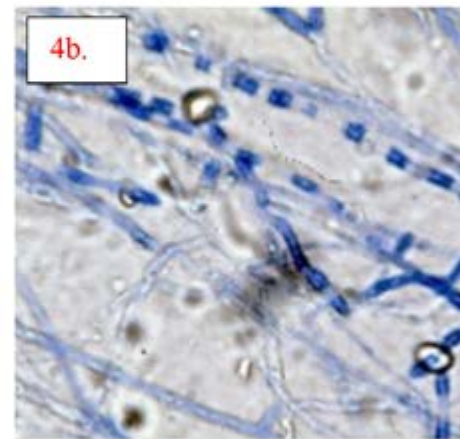
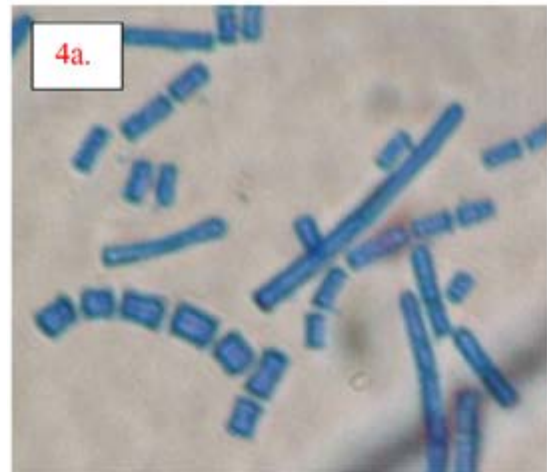


Figura 4. a) Conidios rectangulares en cadena formados por *Geotrichum* sp; b) Cadenas de conidios rectangulares alternos formados por *Coccidioides immitis*; c) Conidios fusiformes septados con pared equinulada de *Microsporum canis*.

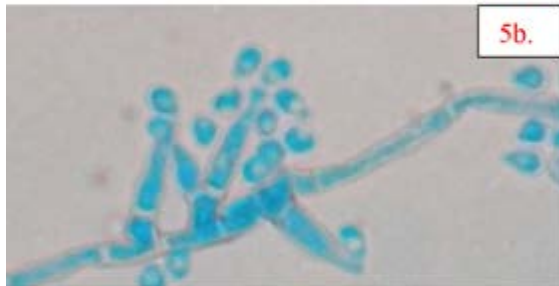
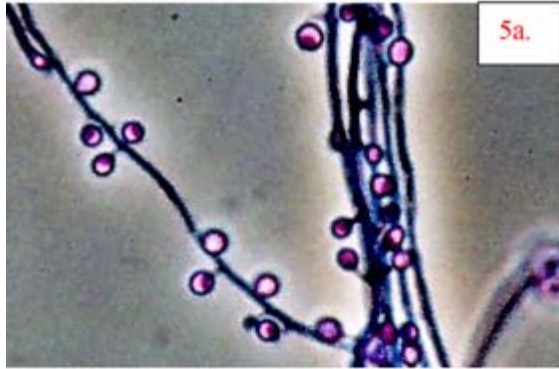


Figura 5. a) Blastoconidios de *Sporothrix* sp. originándose directamente de los filamentos; b) fiálides y filloconidios de *Madurella mycetomatis*; c) Anélides y aneloconidios de *Scopulariopsis* sp., este agente forma cadenas basípetas

A continuación, se presenta una clasificación que incluye los principales tipos de conidiación tanto tálica como blástica, pero no todos se observan en los hongos productores de micosis humanas o de animales.

Tipo I. Blástica-acrópeta. Conidios en cadenas por gemación apical. El conidio más joven se encuentra en la cima de la cadena. Si la cadena

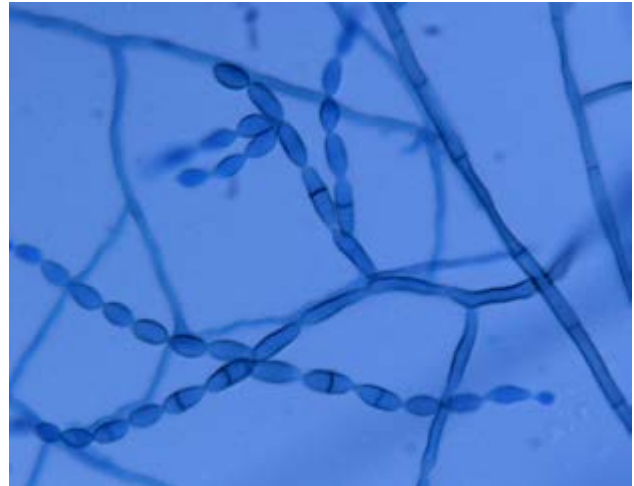


Figura 6. Cadenas de conidios blásticos acrópetos que se observan en *Cladophialophora* sp.



Figura 7. Cabeza aspergilar de *A. fumigatus* donde a partir de una vesícula se originan gran número de fiálides y cadenas de filloconidios.

se ramifica en dos a partir de un conidio terminal, toma el nombre de ramoconidio. Ejemplos: *Monilia* y *Cladosporium*.

Tipo II. Blástica sincrónica. Producción de varios conidios sincrónicamente sobre una célula globosa. Ejemplos: *Botrytis* y *Gonatobotryum*.

Tipo III. Blástica-simpodial. El ápice estrecho de la célula conidiógena se extiende simpodialmente

y cada nuevo ápice se convierte en un conidio blástico, entonces el siguiente ápice crece hacia atrás y a un lado produciendo los demás conidios. La célula conidiógena se vuelve más larga. Ejemplos: *Beauveria*, *Leptographium* y *Basifimbria*.

Tipo IV. Blástica-anelídica o blástica-percurrenente. Cada conidio liberado deja una cicatriz anillada alrededor de la célula conidiógena, la cual crece 'percurrentemente' sobre la cicatriz para producir al siguiente conidio. Las células conidiógenas que han producido x número de conidios llevarán un x número de cicatrices, semejando anélidos. Ejemplos: *Spilocaea* y *Scopulariopsis*.

Tipo V. Blástica-fialídica. Varios mohos muy comunes, producen conidios en rápida sucesión basípeta a partir del final abierto de células conidiógenas especiales llamadas fialídes. La ontogenia fialídica es básicamente similar al tipo IV percurrente. Ejemplos: *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Stachybotrys* y *Chalara*.

Tipo VI. Blástica-retrogresiva. Un conidio limitado por una pared cruzada es formado en la cima de una hifa conidiógena relativamente diferenciada; posteriormente una corta zona de la hifa justo por debajo del conidio globoso produce un segundo conidio. Después de que este ha sido delimitado por un septo el siguiente segmento de la hifa se plastifica y se hincha y así sucesivamente. Como la cadena de conidios se agranda, la hifa conidiógena se acorta. Ejemplo: *Basipetospora*.

Tipo VII. Basáuxica. Cada cadena de conidios consiste en series graduales de conidios maduros. Los más viejos se encuentran en la cima y los más jóvenes, apenas diferenciados se acomodan en la célula hifal, justo por debajo de ellos. Material nuevo es adicionado en la base de cada cadena en forma de crecimiento intercalar surgiendo algunas veces a partir de la célula madre globosa la cual aparenta ser una fialíde altamente modificada. Ejemplo: *Oidium*.

Tipo VIII. Tálica-ártrica. Una hifa vegetativa detiene su crecimiento y se divide en pequeños fragmentos por septos que irregularmente aparecen. Estos son septos dobles los cuales se rompen esquizolíticamente para dar lugar a una cadena de cilindros cortos (artroconidios) que se desarticulan y aparecen dislocados. Ejemplos: *Geotrichum* spp, *Oidiodendron* y varios basidiomicetos.

Tipo IX. Tálica-ártrica alternada. Algunas células hifales se degeneran para liberar a las células intermedias como 'conidios alternados'. Ejemplo: *Coremiella*.

Tipo X. Tálica-solitaria. Gran desarrollo tálico de fragmosporas al final de la hifa. Estos conidios son liberados por rexolisis. Ejemplo: *Microsporum*.

Esporangioesporogénesis

Es la reproducción asexual que se presenta en los hongos de la subdivisión Zigomycotina que en general están formados por filamentos con pocos septos o sin septos (micelio cenocítico). El diámetro de estas hifas generalmente va de 12 a 25 μm y su potencial biótico es muy elevado es decir una colonia en solo 24 horas puede formar millones de nuevos individuos. Estos hongos forman filamentos especializados en reproducción llamados esporangióforos, en el extremo distal de éstos, generalmente se forma un cuerpo globoso que puede ser completamente esférico o alargado; este es llamado esporangio. Al inicio el citoplasma del esporangio tiene un aspecto completamente líquido, pero al paso de las horas, el material nuclear y otros organelos que ahí se encuentran, se multiplican, se unen formando segmentos celulares; posteriormente se forma pared alrededor de cada uno de los segmentos y toman una forma redonda llamándose entonces esporangiosporas o esporangioconidios.

Al llegar a la madurez, el esporangio se abre y libera decenas o cientos de estructuras de reproducción asexual de su interior y en caso de que al caer encuentren las condiciones ecológicas adecuadas (nutrientes, temperatura, pH, etc.) a partir de cada esporangioconidio se originaran nuevos filamentos y posteriormente esporangios para repetir el ciclo de vida libre asexual.

Como evento biológico, los esporangioconidios pueden ser móviles (zoosporas) o inmóviles (aplanosporas), sin embargo, en el campo de la micología médica, las infecciones en humanos son causadas por estructuras inmóviles.

La forma, tamaño, color y longitud de las diferentes estructuras de los hongos durante la reproducción asexual, fueron utilizadas durante mucho tiempo como elementos taxonómicos para los diferentes géneros y especies de hongos, actualmente aunque siguen siendo de gran utilidad, las técnicas moleculares como la PCR, o proteómica como MALDI-TOF, etc., están tomando cada vez más relevancia para la identificación precisa de los agentes de micosis tanto en su forma de vida libre (contaminantes ambientales) como organismos invasores de tejidos en los pacientes.

En relación con los esporangios, estos pueden ser multiesporados por ejemplo los que presentan los géneros *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia* o *Syncephalastrum*, pero también existen los esporangios que contienen una sola espora (conidio) en su interior como es el caso de *Cunninghamella* sp. (Figura 8).

A continuación, se presentan algunos esquemas generales de hongos que ayudan a su identificación de género y fotografías de preparaciones microscópicas (3-5).

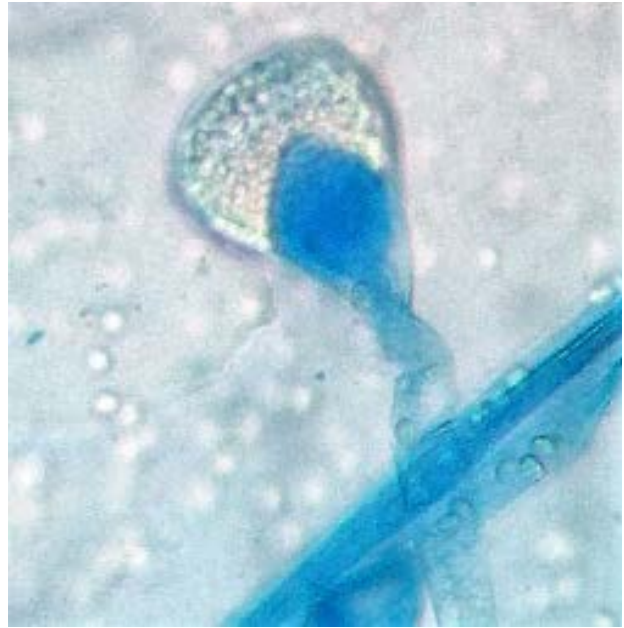


Figura 8. a) Esporangio multiesporado de *Absidia* sp

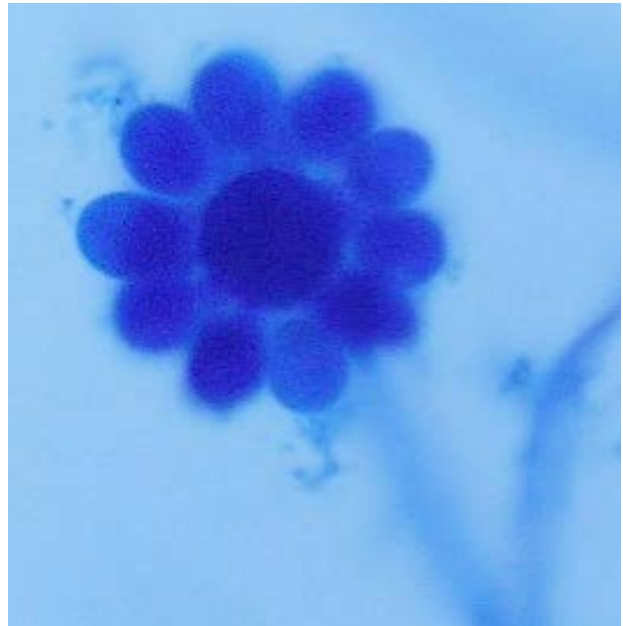


Figura 8. b): Esporangios monosporados de *Cunninghamella* sp.

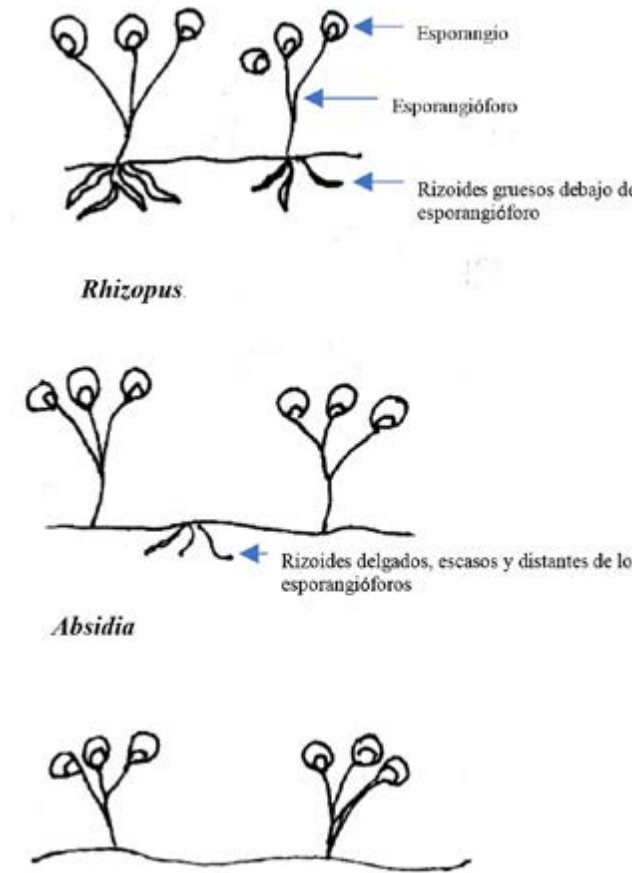


Figura 9. Esquemas de *Rhizopus*, *Lichtheimia* y *Mucor*. Los esporangios de estos tres géneros son muy semejantes, para diferenciarlos es necesario observar los rizoides presentes en los dos primeros y ausentes en *Mucor*.

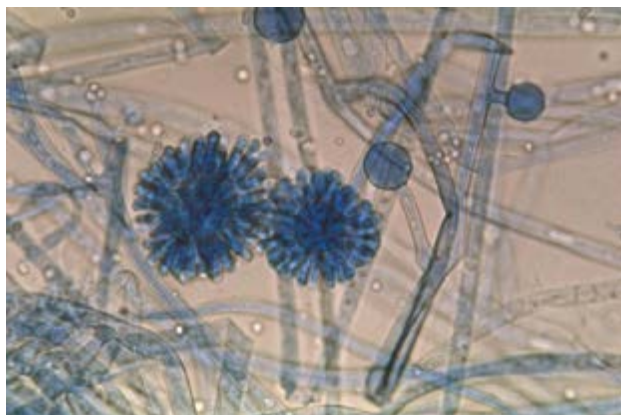


Figura 10. *Syncephalastrum*. Esporangióforos que terminan en una vesícula de la que se originan esporangios alargados como pétalos de flores (merosporangios) con varios conidios en su interior.



Figura 11. Esporangio esférico de *Mucor* sp. No presenta rizoides.



Figura 12. Examen directo de *Rhizopus* sp. Se observan esporangios abiertos. Esporangioconidios, esporangióforos y los rizoides gruesos característicos de este agente.

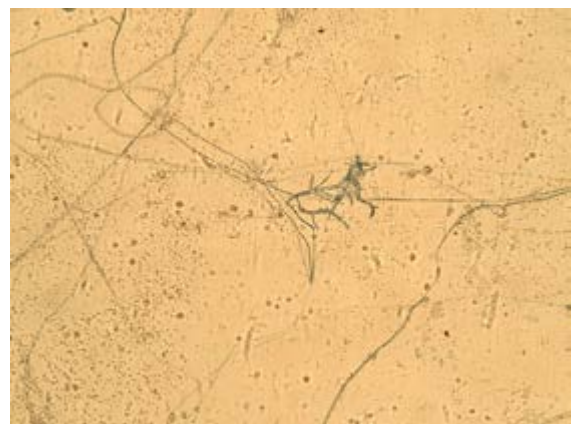


Figura 13. Rizoides rudimentarios de *Lichtheimia* sp. Nótese que no están debajo de los esporangios, sino que, se localizan a lo largo de filamentos sin estructuras de reproducción asexual visibles.

Referencias

1. Rippon JW. *Micología Médica*. Cap. 6 Características de los fungi. Ed. Interamericana-McGraw Hill. 3ª ed. México. 1990.p.135-168.
2. Cole GR. *Biology of conidial fungi*. Ed Academic Press, USA. 2012.
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Cap. 1. The fungi. Ed. Lea & Febiger. Malvern, Pennsylvania, USA. 1992.p.3-34.
4. Lehmann PF. *Fungal structure and morphology*. Cap. 3. En Collier L, Ballows A, Sussman M. Topley and Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol. IV, Medical Mycology. Ed. Arnold 9ª ed. London 1998.p.69-81.
5. Herrera T, Ulloa M. *El reino de los hongos. Micología Básica y aplicada*. Cap. 3. Generalidades sobre morfología y reproducción. Ed. Fondo de Cultura Económica. 2ª ed. México. 1998

Ecología de los hongos

Sigfrido Sierra Galván, Lisette Chávez García

La ecología de los hongos, también llamada ecología fúngica, la definiremos como la relación existente entre los hongos, el medio y otros organismos.

El término “hongos” en sentido amplio, comprende actualmente a organismos que se encuentran en tres diferentes Reinos: Chromista, Fungi y Protozoa. En sí, el Reino de los Hongos, para algunos autores, está compuesto por cuatro *Phyla*: Chytridiomycota, Zygomycota, Ascomycota y Basidiomycota (1,2,3); y, para otros, hasta 8-10: Cryptomycota, Chytridiomycota, Monoblepharidomycota, Neocallimastigomycota, Blastocladiomycota, Entomophthoromycota, Zygomycota, Glomeromycota, Basidiomycota y Ascomycota (4). No obstante, cabe aclarar que esta variación dependerá directamente del criterio del autor que se consulte.

Este reino representa uno de los más grandes acervos de biodiversidad desempeñando funciones ecológicas cruciales en todos los ecosistemas, además de poseer una gran variabilidad morfológica (5, 6). El número de especies fúngicas en el mundo es bastante extensa, motivo por el cual, resulta difícil de precisar con exactitud cuantas hay, los estudios que se han realizado para saberlo se basan en parámetros que

revelan cifras muy variables, O'Brien y cols. (7) realizaron un análisis de ADN en una comunidad fúngica de suelos en Carolina del Norte, EUA, revelando un alto grado de acumulación de nuevas especies en el sitio; estos datos soportan una estimación global de 3.5 millones de especies de hongos. Blackwell (8), estima que el conocimiento de especies de hongos ha aumentado en los últimos 65 años de casi 40,000 a más de 100,000, estimando una cifra de 5.1 millones de hongos (8). Hibbett y cols. (9) en el 2016 mencionan que ya hay 135,000 especies descritas de hongos en el mundo; tomando en cuenta lo reportado por Hawksworth en 2011 el número de especies descritas en estos últimos 73 años se acerca a las 100,000 especies, en el 2017, Hawksworth y Lüking (10), presentan la estimación más actualizada que va en el rango de 2.2 a 3.8 millones de especies, si tomamos en cuenta la cifras más actualizada de los hongos descritos en comparación con la estimación a nivel mundial, se tiene que se conoce el 3.5 % de las especies y nos falta por conocer el porcentaje restante.

Los hongos muestran una amplia variedad de comportamientos. Existen numerosas interacciones tanto entre diferentes especies de hongos, así como

entre hongos y otros organismos. Incluso a lo largo del tiempo las especies fúngicas que ocupan un área varían en un proceso conocido como sucesión. Ciertas especies son veloces colonizadores de zonas perturbadas y con el tiempo éstas son remplazadas por otras y así continuamente. Existen especies que se desarrollan y reproducen rápidamente y mueren, mientras que otras son de vida larga (1, 11).

Los hongos, son un grupo de organismos bastante peculiar por las características únicas que presentan y que no comparten con ningún otro grupo de seres vivos, formando así un reino aparte, estos difieren de las plantas ya que no pueden elaborar su propio alimento, y de los animales por no poder consumir directamente su comida. Su mecanismo principal de alimentación es la absorción de nutrientes a través de la pared de sus hifas, en este proceso de absorción están involucradas una gran cantidad de exoenzimas, llamadas así porque se liberan hacia el sustrato en donde están creciendo para despolimerizar o hacer cambios estructurales en los grupos funcionales de las macromoléculas, haciéndolas así más simples y

solubles, todo esto con la finalidad que el producto de esta degradación sea absorbido por el hongo.

Se reconocen tres modos nutricionales en hongos de acuerdo con la manera en la cual son capaces de explotar recursos externos (**Figura 1**).

Como resultado de no poder elaborar su propio alimento los hongos han desarrollado dos estrategias básicas para obtenerlo:

- Degradar la materia orgánica (**saprótrofo**)
- La interacción con organismos vivos (**simbiosis: biótrofos/necrótrofos**)

De este último se desprenden diferentes tipos de interacción: aquellos hongos que establecen una simbiosis mutualista y que con ello ayudan a la sobrevivencia de otros organismos y la propia, y el segundo a los que por su interacción causan algún daño o incluso matan al organismo con quien tienen relación, conocidos como hongos patógenos, parásitos o depredadores (simbiosis parasitaria). Existen otros tipos de asociaciones biológicas como la

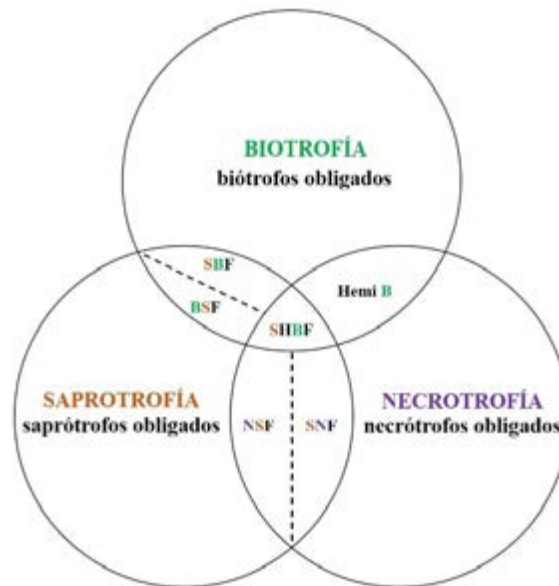


Figura 1. Modos nutricionales (tomado y modificado de 12).

llamada simbiosis comensalista (hongos endófitos, Neocallimasticales, Laboulbeniomyces, etc.), la simbiosis amensalista en donde una especie se ve afectada y la otra no obtiene ningún beneficio (p.ej. producción de antibióticos) y el helotismo (un tipo de simbiosis antagonista) presente en los líquenes.

Saprotrofismo

El papel que tienen los hongos en la descomposición de la materia orgánica derivada de plantas y animales es de vital importancia en el reciclamiento de los nutrientes (**Figura 2**). Su mecanismo de descomposición y absorción de nutrientes en las hifas conlleva posteriormente a la obtención de estos nutrientes por parte de otros organismos, principalmente plantas, una vez que la hifa muere, en este sentido, los hongos no son solamente útiles sino indispensables.



Figura 2. *Rhizopus* sp. en jitomate (9).

Estas actividades de los hongos representan un enorme impacto en la naturaleza y por consiguiente en las actividades humanas. Los hongos al ser descomponedores primarios en los ecosistemas no permiten que haya tanta acumulación de materia orgánica, ya que las transforma en sustancias que pueden ser reincorporadas al ecosistema.

Un caso en particular son los biopolímeros como la lignina y la celulosa, componentes principales de las paredes celulares de las plantas, responsable de la dureza en la madera, la cual solo puede ser degradada por ciertos hongos del grupo de los basidiomicetos quienes llegan a utilizar una gran cantidad de enzimas para degradar la lignina. Algunas de estas especies son consideradas de importancia por su actividad lignocelulolítica, ya que muchos de los materiales de madera empleados por el hombre son atacados y destruidos por estos hongos. Aunque la descomposición de un tronco llegue a involucrar varias especies creciendo en un mismo tiempo o en sucesión su papel ecológico preciso de cada una resulta ser desconocido, pero se relaciona directamente con sus capacidades enzimáticas. Los diferentes estados sucesionales y grupos de hongos que se presentan en la degradación del estiércol son los que más se han estudiado y por consiguiente son los mejor conocidos. Inicialmente los grupos de hongos mucoráceos (zigomicetos) son los primeros en aparecer, ya que sus capacidades enzimáticas solo pueden degradar azúcares simples; los ascomicetos son capaces de degradar compuestos celulósicos y finalmente los basidiomicetos que son capaces de degradar la lignina.

Además de la sucesión en la que está involucrada su maquinaria enzimática, ya que la demanda energética y el complejo de enzimas que se necesita para degradar es mayor a medida que la materia orgánica se convierte más compleja, los hongos pueden crecer en una temperatura comprendida entre

-5°C (psicrotolerantes) y el límite para el crecimiento es de 60°C, sin embargo, presentan rangos de temperatura en la cual su desarrollo es óptimo. Tenemos a los termófilos (crecen hasta temperaturas de 60°C), p.ej. *Rhizomucor pusillus*, *Phanerodontia chrysosporium*, entre otros. Los mesófilos (20-35°C) que es donde se encuentra la gran mayoría de las especies fúngicas y finalmente los psicrófilos (menos de 20°C) que encontramos en zonas alpinas o cercanas a los polos.

Hongos del suelo

El suelo es un sistema dinámico con flujo de energía y transformación de la materia, en donde hay una mezcla heterogénea de residuos de plantas, animales y microorganismos en diferente estado de descomposición, estos a su vez proporcionan una fuente de carbono y energía para los microorganismos que lo degradan, en donde los hongos están representados por una gran proporción en la biomasa de los suelos mayor aún que la de los invertebrados, protozoarios y bacterias. Se llega a estimar en casi un 70 % del total de la materia viva en una muestra de suelo.

El papel que juegan los hongos del suelo en la descomposición de la materia orgánica contribuye al mantenimiento de una estructura favorable para el desarrollo de los sistemas radiculares de las plantas.

Los hongos no se encuentran distribuidos al azar en el suelo, presentan patrones de zonación vertical con representantes de diferentes especies a distintas profundidades. Estos patrones están correlacionados, por ejemplo, con diferentes estadios de degradación de la hojarasca (humus), las zonas en donde se encuentren creciendo ya sean raíces de plantas herbáceas o de árboles. Los nichos en donde se encuentran mejor representados son alrededor de las raíces (rizósfera) y sobre las raíces (rizoplaneo),

ya que los exudados de las raíces componen un medio favorable para el desarrollo no solo de hongos, sino en general de microorganismos. Muchos de los hongos que se encuentran asociados a las raíces son saprótrofos, pero también se pueden encontrar parásitos y micorrizógenos (simbiontes). Por otra parte, los hongos representan la principal fuente de alimentos de colémbolos y algunos nematodos. Sin su papel en las cadenas tróficas, estas se verían interrumpidas, impidiendo que muchos otros organismos no sobrevivan.

Los hongos no solo benefician a otros organismos que viven en el suelo, en el caso de los hongos micorrizógenos se ha visto que éstos ayudan al mejoramiento de la estructura del suelo, dando estabilidad y funcionalidad a este. Con base a lo anterior se ha sugerido el uso de estos hongos dentro de las prácticas de conservación de suelos, con la idea de minimizar la erosión y mantener la fertilidad de los suelos.

Para su estudio las esporas resultan ser, en la mayoría de los casos, el atributo indispensable a medir, sin embargo, muchas de las especies aisladas del suelo no forman esporas en cultivo por lo que es difícil su determinación, excepto con las nuevas herramientas para la obtención de datos moleculares.

Se han usado varias técnicas en el estudio de los hongos del suelo *in situ*. Aun así, resta mucho por estudiar para tener una mínima visión de la diversidad fúngica en el suelo.

Simbiosis Interacciones con otros organismos

Algas

Los quitridiomycetos incluyen numerosos parásitos de diatomeas y otras especies de algas microscópicas de agua dulce, causando serias mortandades en las poblaciones de éstas. Las especies marinas también

se ven afectadas. Con respecto a los hongos, encontramos una gran diversidad de ascomicetos de los cuales muchos son saprótrofos y otros pocos presentan asociaciones simbióticas (p.ej. *Stigmidium ascophylli* (ascomiceto) en *Ascophyllum*, *Pelvetia* y *Polysiphonia* (Phaeophyceae) (23). De mayor importancia son las asociaciones simbióticas mutualistas (o en algunos casos helotistas) de hongos y algas (cianófitas o algas azules y clorofitas o algas verdes) llamadas Líquenes, en donde aproximadamente el 86 % de los hongos liquenizados tienen un alga verde como fotobionte, hasta la fecha se han descrito 13,500 especies de hongos liquenizados, casi una quinta parte de los hongos conocidos (**Figura 3**).

Animales

Algunos de los hongos asociados con animales vertebrados son los quitridiomycetos anaeróbicos obligados (p.ej. *Neocallimastix* spp.) los cuales contribuyen en el proceso digestivo de rumiantes (vacas, ovejas y elefantes), lo cual resulta benéfico.

Los hongos son también fuente de alimento para muchos insectos e invertebrados que se alimentan de los esporomas de hongos macroscópicos.

El caso de las termitas y hormigas (*Atta* spp. y *Acromyrex* sp.) cultivadoras de hongos, son ejemplos claros de una coevolución, aunque hay una discusión acerca de la naturaleza de este proceso. Estos



Figura 3. a. Liquen. Parque Nacional Izta-Popo, Edo. Méx. (Foto: Sierra, 2014), b. Líquenes. Santa Lucía Sosola, Oaxaca (Foto: Chávez-García, 2016).



Figura 4. Hormigas acarreando hojas para su "jardín de hongos" (27).

insectos se encargan de transportar material lignocelulósico dentro de sus nidos en donde inoculan al hongo (*Leucoagaricus gongylophorus*) sobre el material para que este crezca y se alimenten de él, cabe destacar que este hongo no desarrolla basidiomas, solo se observa crecimiento micelial y algunas modificaciones hifales (gongilidios), que fungen como alimento de las hormigas (26) (Figura 4).

Algunos coleópteros del género *Platypus* cultivan hongos de los géneros *Fusarium* spp., *Ceratocystis* spp., *Verticillium* spp. y *Pichia* spp., de los cuales se alimentan sus larvas y van degradando la madera de los árboles en donde el escarabajo hace sus galerías. Se han realizado estudios en bosques tropicales en donde la mitad de los escarabajos colectados son consumidores de hongos, además de esto se ha detectado que los hongos tienen un papel importante en la digestión de la lignina por parte de las termitas y otros invertebrados habitantes y consumidores de la madera.

También tenemos los casos de los hongos tricomycetos que se encuentran como comensales en el tracto digestivo de algunos insectos y los Laboulbeniales, pequeños ascomicetos parásitos restringidos de ciertos escarabajos. Los Entomophthorales incluyen a hongos patógenos de insectos, que junto con ciertos hongos deuteromicetos (p.ej. *Metarhizium* spp.) han sido usados como agentes biológicos para el control de insectos. Los hongos “atrapa-nematodos” como *Arthrobotrys* spp. y *Dactylaria* spp. producen estructuras (anillos o trampas pegajosas) para capturar y matar nematodos, los cuales son penetrados por el hongo el cual se alimenta de él (1, 2, 3). También tenemos el caso de *Aspergillus sydowii* parásito del coral *Gorgonia ventalina*.

Bacterias

Muchas bacterias están ligadas a los hongos en procesos de descomposición, es decir forma parte de los microorganismos que habitan en el suelo y degradan la materia orgánica, pueden estar dentro y alrededor de las raíces de plantas e incluso viven dentro de los talos liquénicos, siendo el fotobionte, donde solo 10 % están asociados con una cianobacteria, esta es *Nostoc*. Muy pocas especies tienen la facultad de causar enfermedades en basidiomas (p.ej. Champiñón, *Agaricus bisporus*).

Existe una simbiosis mutualista muy particular, que se establece entre un hongo (*Geosiphon pyriformis*) y una cianobacteria (*Nostoc punctiforme*), cuando la hifa entra en contacto con la cianobacteria, esta se hincha e incorpora en sus células a la cianobacteria como endosimbionte, en una etapa madura el hongo forma un pequeño cuerpo en la superficie del suelo al cual le nombran “vejiga” y puede medir hasta 2 mm de tamaño, las cianobacterias son fotosintéticamente activas, y producen heterocistos, que puede fijar el nitrógeno atmosférico (Figura 5). El hongo se beneficia principalmente del suministro

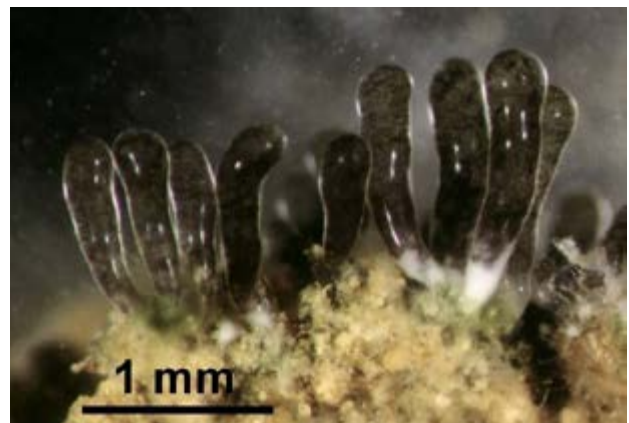


Figura 5. Vejigas de *Geosiphon pyriforme* creciendo en la superficie del suelo (32).

de fotosintatos de la cianobacteria, mientras que la cianobacteria probablemente depende del hongo para el suministro de fosfato. Actualmente, Alemania es el único hábitat natural conocido, donde se establece esta asociación.

Plantas con flores y helechos

Algunos hongos ayudan en el crecimiento y desarrollo de la gran mayoría de las plantas. Las raíces de éstas y las hifas o algunas otras estructuras fúngicas tienen una estrecha asociación o interacción mutualista conocida como micorriza. Esta provee, el intercambio de nutrientes que son importantes para la planta, tales como fósforo y nitrógeno, sin los cuales las plantas tendrían repercusiones sobre su crecimiento. Además de esto el hongo le confiere una mayor superficie de absorción a las raíces mediante sus hifas. En contraparte el hongo obtiene de la planta azúcares simples, que estas producen durante su fotosíntesis. La evolución de las plantas está ligada fuertemente a los hongos.

Las primeras plantas terrestres ya tenían asociaciones tipo micorriza actual en sus raíces primitivas y esta asociación ha coevolucionado a lo largo del tiempo. Se ha llegado a suponer que en un principio las plantas “parasitaron” a los hongos para poder invadir el medio terrestre. En la actualidad se sabe que 95 % de las especies de plantas tienen una asociación micorrizógena (33, 34). Existen dos tipos principales: Ectomicorrizas, en donde el hongo envuelve con un manto a la raíz, y sus hifas penetran los espacios intercelulares de la planta (Red de Hartig); son características de zonas templadas y boreales (**Figura 6**) y las Endomicorrizas, en donde el hongo se encuentra principalmente dentro de las células de la raíz; predominantemente las encontramos en las zonas tropicales y en plantas no arbóreas. Las ectomicorrizas están formadas principalmente por



Figura 6. Ectomicorriza en raíces de *Pinus* sp. (36).

hongos que producen basidiomas (hongos macroscópicos) como los Agaricales, Boletales y Russulales, así como también algunos ascomicetos.

Algunos de estos están restringidos a especies particulares de árboles. Dentro de las endomicorrizas las más comunes son la micorriza arbuscular (MA) y la vesículo-arbuscular (MVA), formadas por Endogonales (zigomicetos) y Glomeromycota (glomeromicetos), en los cuales las hifas (haustorios) penetran las células de la raíz para absorber nutrientes. La planta a su vez obtiene nutrientes por la degradación de estas hifas dentro de las células de la raíz.

En muchos casos sin la presencia del hongo la planta no puede sobrevivir. Las orquídeas son uno de estos casos. Desde la germinación de la semilla de las orquídeas, ya debe estar presente un hongo

micorrizógeno, ya que la orquídea no tiene la suficiente reserva de alimento (cotiledones) para un buen desarrollo inicial.

Los hongos llamados endófitos, son los que en algún momento de su ciclo de vida habitan dentro de los tejidos de las hojas y otras partes de las plantas sin causar un daño aparente (comensales). En esta asociación se producen ciertos compuestos tóxicos que las proveen de resistencia a interacciones bióticas, ya que actúan como insecticidas y ayudan a la planta a evitar la herbivoría de vertebrados e invertebrados. Se ha mencionado que por cada especie de planta existen, mínimo, cinco especies de hongos asociadas ella.

Muchos otros hongos son parásitos de plantas, estos son llamados fitopatógenos, en donde se aprecian signos (lo que encontramos del patógeno, en este caso el hongo) y síntomas (la apariencia de los efectos que producen en las plantas), como por ejemplo las especies que atacan a los cereales, los cuales año con año tienen efectos desastrosos en la agricultura. En la agricultura mundial los hongos fitopatógenos son causantes de enfermedades de pre y poscosecha en los cultivos de hortalizas, cereales y frutas provocando, pérdidas económicas importantes. Algunas fuentes estiman las pérdidas causadas por estos hongos en rangos que van del 5-25 % en países de primer mundo y de 20-60 % en países con economías emergentes.

En este aspecto encontramos que muchas de ellas solo son saprobias y causan daño local, mientras que otras son parásitas y causan enfermedad en todo el organismo. Muchos grupos de hongos solo son conocidos como patógenos obligados de plantas (p.ej. Erysiphales, Uredinales). Los efectos causados por hongos en plantas pueden ser devastadores. La gran migración irlandesa del siglo XIX a los Estados Unidos se debió a *Phytophthora infestans* un organismo anteriormente clasificado como hongo

(Oomycetes, actualmente en el Reino Chromista), el cual parasitó a los cultivos de la papa y al ver perdida sus cosechas durante casi cuatro años, los pobladores de este país optaron por migrar a América (Figura 7). En algunos casos se han utilizado hongos fitopatógenos como agentes de biocontrol.



Figura 7. Papa con *Phytophthora infestans*.

Hongos

Los hongos interactúan con otros hongos en una gran variedad de niveles. Estas interacciones pueden ocurrir aun cuando no existe contacto físico y solo se lleva a cabo al hacer difundir sus metabolitos inhibidores fuera de la hifa. A estos se les llaman antagonismos y están bien representados en la naturaleza. Se han hecho estimaciones de que existen cerca de 3,000 especies de hongos que crecen sobre o en otros hongos. De esta interacción se tienen dos tipos: los “hongos fungícolas” en donde no se demuestra el beneficio de un hongo a partir del otro; y el “micoparasitismo” que es donde los hongos crecen en otros hongos como parásitos, y sí hay un beneficio, lo cual no siempre implica daño para este.

Donde sea que se encuentren hongos ahí también estarán presentes estas interacciones. Como el primer tipo ha sido muy poco explorado nos centraremos en el segundo.

En el micoparasitismo hay tres tipos diferentes: los biótrofos, tienen una relación balanceada con su hospedero, establecen una relación de alimentación especializada, por lo general mediante producción de un haustorio que penetra y absorbe nutrientes de hifas vivas; los necrótrofos que invaden y destruyen otras células fúngicas, y luego de alimentan de los contenidos de células muertas; por último, los hemibiótrofos, en donde en principio actúa como biótrofo y después como necrótrofo. Ejemplos de estos “micoparasitismos” biótrofos tenemos a *Dimargaris* spp., *Piptocephalis* spp., *Spinellus* spp. (Figura 8), *Hypomyces* spp. y sus estados anamorfos como *Cladobotryum* spp. y *Mycogone perniciosa*, este último causante de enfermedad conocida como “wet bubble disease” en *Agaricus bisporus* (champiñón), una de las especies de hongos



Figura 8. *Spinellus fusiger* sobre *Mycena* sp. (Foto: Sierra, 2018).

comestibles cultivados más importantes a nivel mundial. Micoparásitos necrótrofos tenemos a *Trichoderma* spp., *Clonostachys rosea*, *Talaromyces flavus* y de los hemibiótrofos esta *Ampelomyces quisqualis*. En los talos líquénicos también se han encontrado “hongos fungícolas”, este tipo de interacción, en específico, el de micoparasitismo, resulta de gran importancia económica, ya que debido a su mecanismo de acción pueden ser utilizados como agentes de biocontrol de aquellos hongos que son patógenos de plantas.

Virus

Los virus están presentes en muchos hongos, pero han sido poco estudiados, a estos se les denomina micovirus. La mayoría no causan enfermedades, o algún tipo de efecto sobre el hongo, pero se ha llegado a observar que en los hongos fitopatógenos que presentan estos virus, su patogenicidad se ve aumentada (p.ej. el virus del género *Hypovirus* (familia Hypoviridae) y *Cryphonectria parasitica*) o bien se ha visto que son de gran ayuda, en la gramínea *Dicanthelium lanuginosum* para ayudarlo a soportar temperaturas elevadas del suelo donde habita; esta tolerancia está dada por su asociación con el hongo *Curvularia protuberata*. Lo más interesante es que el hongo está infectado por el virus llamado “Curvularia Thermal Tolerance Virus” (CThTV, por lo tanto, si se elimina al virus, el hongo no puede tolerar este ambiente ni puede ayudar a que la planta lo tolere. También se conoce al virus llamado *Barnavirus* el cual puede causar enfermedades degenerativas, provocando una alteración en determinados caracteres morfológicos, en los basidiomas de los champiñones (diversas especies del género *Agaricus*), estos virus han sido descritos en hongos contaminantes, comestibles y fitopatógenos, en especies

del phylum Basidiomycota, Ascomycota, y en el grupo de los Deuteromycetes.

Exhiben distintos grados de virulencia desde una aparente latencia hasta una evidente lisis. Una célula “sana” puede contener una gran cantidad de partículas virales. ejem. en algunas levaduras se han llegado a contabilizar de 100 a 300 viriones por célula. Actualmente, estos micovirus siguen siendo estudiados, y se ha visto que tienen el potencial de ser utilizados como herramientas valiosas para la manipulación molecular de hongos y para el control de enfermedades de las plantas, usándolos como fungicidas naturales.

Hongos en la salud humana

Estos organismos, aunque inconspicuos juegan un papel importante en la biósfera, muchos de los cuales pueden llegar a afectar la salud del hombre por diferentes vías:

- Creciendo sobre los humanos causando enfermedades (micosis)
- Contaminación de alimentos por metabolitos tóxicos de hongos (micotoxinas)
- Consumo de hongos tóxicos (micetismos)
- Propagación de propágulos fúngicos causando alergias respiratorias.

Los hongos que causan enfermedades pueden estar en tres niveles: cutáneos o superficiales, subcutáneos y sistémicos. Existen una gran cantidad de hongos queratinolíticos especializados que causan micosis cutáneas, presentes en pelo y piel. Las especies que están involucradas en micosis más graves son difíciles de tratar. En algunos casos los hongos se han especializado en crecer en los pulmones como el caso de *Pneumocystis jirovecii* el cual causa la muerte por

neumonía en pacientes inmunosuprimidos. Un amplio rango de hongos es oportunista, y por lo tanto también se presentan en pacientes inmunosuprimidos, como es el caso de *Aspergillus* spp., *Candida* spp. y *Cryptococcus* spp.

También son conocidos por ser productores de metabolitos secundarios, muchos de los cuales tienen propiedades antibióticas contra bacterias e incluso hongos. Algunos de estos compuestos son tóxicos para los humanos y otros mamíferos. Estos compuestos conocidos como Micotoxinas aisladas de hongos de crecimiento rápido como *Fusarium* spp. y *Penicillium* spp., crecen en alimentos almacenados (p.ej. granos almacenados). Se conocen cerca de 200 micotoxinas producto de por lo menos 150 hongos distintos, donde cada año se siguen descubriendo nuevos tipos.

Entre la gran variedad de hongos macroscópicos hay algunos que como parte de su metabolismo producen compuestos tóxicos, que tienen la capacidad de generar efectos nocivos al ser consumidos por los humanos. La mayoría de las intoxicaciones por macromicetos son llamadas micetismos, generalmente se producen después de la identificación errónea de una especie tóxica como comestible, produciendo una toxicidad autolimitada y en otros casos pueden ser fatales, representando cientos de muertes en todo el mundo cada año. Las diversas especies contienen diferentes toxinas, produciendo así diferentes síndromes clínicos. Por lo tanto, se puede decir que a medida que se identifican más hongos tóxicos, se reportan síndromes tóxicos.

Los hongos utilizan sus esporas como un medio de dispersión. En ascomicetos y basidiomicetos las ascosporas y basidiosporas son expulsadas al aire. Las esporas algunas veces pueden ser acarreadas desde Europa hasta América, cruzando el océano Atlántico. Se tiene registrado el dato sobre concentración de esporas que se alcanzó en

Cardiff, Reino Unido, y fue de cerca de 17,500 esporas por metro cúbico (49). Un hongo poliporoide como por ejemplo *Ganoderma applanatum* o *Fuscoporia* sp. (Figura 9) pueden llegar a descargar hasta 30,000,000,000 esporas al día; y de mayo a septiembre hasta 4,500,000,000,000 (cuatro billones quinientos mil millones); tan solo 2.5 cm. de diámetro de una colonia de *Penicillium* sp. puede producir 400,000,000 de conidios. Concentraciones extremas pueden causar serias alergias llegando a ocasionar sintomatologías crónicas.



Figura 9. Hongo poliporoide (*Fuscoporia* sp.). ZOMAT, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Fotografía: Sierra, 2012.

En conclusión, los hongos han tenido, continúan y esperamos sigan teniendo un enorme impacto (“bueno” o “malo”) en el mundo, aunque muchos de ellos son inconspicuos para nosotros sus actividades son de gran importancia, y esta no solo radica a nivel de organismo, si no que implica todas las singulares interacciones que presenta con los diferentes reinos y los roles vitales que desempeñan en los procesos del ecosistema, además de sus categorías de uso antropocéntrico donde también nos vemos beneficiados (Figura 10).

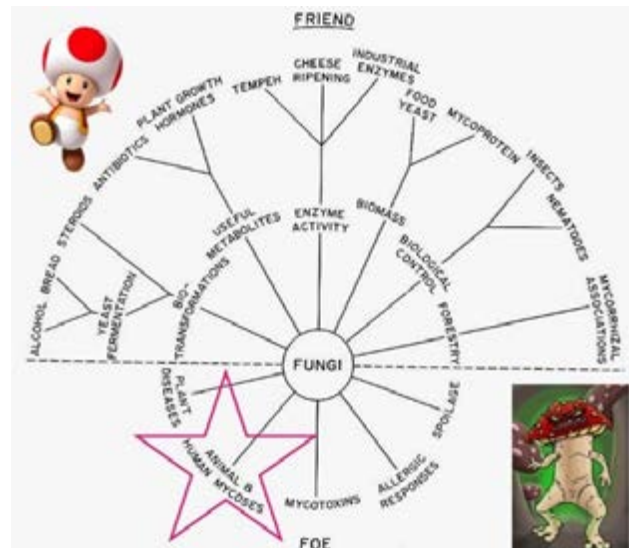


Figura 10. Los Hongos: ¿amigos o enemigos? Tomado y modificado de (1)

Referencias

- Alexopoulos CJ, Mims CW, Blackwell M. *Introductory Mycology*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1996.
- Carlile MJ, Watkinson SC. *The Fungi*. London: Academic Press; 1994.
- Hudson HJ. *Fungal Biology*. London: Edward Arnold; 1986.
- McLaughlin DJ, Spatafora JW. *The Mycota, VII. Systematics and Evolution*, Part A. Berlin: Springer-Verlag; 2014.
- Hawksworth DL. The fungal dimension of biodiversity: magnitude, significance and conservation. *Mycol. Res.* 1991; 95(6): 641-655.
- Aguirre-Acosta E, Ulloa M, Aguilar S, Cifuentes J, Valenzuela R. Biodiversidad de hongos en México. *Rev. Mex. Biodiv.* 2014; 85:76-81.
- O'Brien HE, Parrent JL, Jackson JA, Moncalvo JM, Vilgalys R. Fungal community analysis by large-scale sequencing of environmental samples. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71(9):5544-5550.
- Blackwell M. The fungi: 1, 2, 3 . . . 5.1 million species? *Am. J. Bot.* 2011; 98: 426-438.
- Hibbett D, Abarenkov K, Kõljalg U, Öpik M, Chai B, Cole J, Wang Q, Crous P, Robert V, Helgason T, Herr JR, Kirk P, Lueschow S, O'Donnell K, Nilsson R.H, Oono R, Schoch C, Smyth C, Walker DM, Porras-Alfaro A, Taylor JW, Geiser DM. Sequence-based classification and identification of Fungi. *Mycologia*. 2016; 108(6): 1049-1068.
- Hawksworth D, Lücking R. Fungal diversity revisited: 2.2 to 3.8 million species. *The fungal kingdom*. 2017;79-95.
- Dix NJ, Webster J. *Fungal Ecology*. London: Springer Science & Business Media; 1995.
- Basic of Phytopathology. [Internet]. 2012 [consultado 21 abril 2022]. Disponible en: http://isb-up.cz/wp-content/uploads/Phytopathology_4.pdf
- Carroll GC, Wicklow DT. *The Fungal Community: Its Organization and Role in the Ecosystem*. 2nd. ed. Switzerland: Marcel Dekker Inc; 1992.
- Jeffries P, Young TWK. *Interfungal Parasitic Relationships*. Wallingford, UK: CAB International; 1994.
- Pirozynski KA, Hawksworth DL. *The Coevolution of Fungi with Plants and Animals*. London: Academic Press; 1988.
- Pitt JI & Hocking AD. *Fungi and Food Spoilage*. 2nd. ed. London: Academic and Professional; 1997.
- Read DJ, Lewis DH, Fitter AH, Alexander IJ. *Mycorrhizas in Ecosystems*. Wallingford, UK: CAB International; 1992.
- Wilding N, Collins NM, Hammond PM, Webber JF. *Insect-Fungus Interactions*. London: Academic Press; 1989.
- Comrade. The Black mold (*Rhizopus stolonifer*). [Internet]. 2006 [consultado 21 abril 2022]. Disponible en: <https://www.flickr.com/photos/56380734@N05/5350967988>
- Julca-Otiniano A, Meneses-Florián L, Blas-Sevillano R, Bello-Amez S. La materia orgánica, importancia y experiencia de su uso en la agricultura. *Idesia (Arica)*. 2006; 24(1): 49-61.
- Gadd GM. Geomicrobiology of the built environment. *Nat. Microbiol.* 2017; 2(4):1-9.
- González MCA, Gutiérrez MC, Wright S. Hongos micorrízicos arbusculares en la agregación del suelo y su estabilidad. *TERRA Latinoamericana*. 2004; 22(4): 507-514.

23. Jones EG, Pang KL, Stanley SJ. Fungi from marine algae. In: Jones EG, Pang KL. *Marine Fungi: And Fungal-Like Organisms*. Berlin Germany: De Gruyter; 2012. 329-345.
24. Ahmadjian V, Hale ME. *The Lichens*. New York: Academic Press; 1973.
25. Webster J, Weber R. *Introduction to fungi*. 3rd. ed. New York: Cambridge University Press; 2007.
26. Moore D, Robson GD, Trinci, APJ. *21st century guidebook to fungi*. 2nd. ed. Cambridge University Press; 2020.
27. Pingstone A. Leaf cutter ants *Atta cephalotes* [Internet]. 2008 [consultado 28 mayo 2020]. Disponible en: <http://imagenes.4ever.eu/animales/hormigas-232369>
28. Work TM, Richardson LL, Reynolds TL, Willis BL. Biomedical and veterinary science can increase our understanding of coral disease. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* 2008; 362(2): 63-70.
29. Bruno JF., Ellner SP, Vu I, Kim K, Harvell CD. Impacts of aspergillosis on sea fan coral demography: modeling a moving target. *Ecol. Monogr.* 2011; 81(1):123-139.
30. Agrios G. *Fitopatología*. México: Limusa S.A. de C.V.; 2005.
31. Deacon JW. *Fungal biology*. 4th. ed. UK: Blackwell Publishing; 2006.
32. Holt JR, Iudica CA. *Geosiphon* [Internet]. 2010 [consultado 21 abril 2022]. Disponible en: <https://comenius.susqu.edu/biol/202/fungi/glo-meromycota/geosiphon.htm>
33. Wang B, Qiu Y. Phylogenetic distribution and evolution of mycorrhizas in land plants. *Mycorrhiza*. 2006; 16:299-363.
34. Bonfante P, Genre A. Mechanisms underlying beneficial plant–fungus interactions in mycorrhizal symbiosis. *Nat. Commun.* 2010; 1(1):1-11.
35. Kendrick B. *Fungi: Ecological Importance and Impact on Humans*. eLS. New York: John Wiley & Sons; 2001.
36. Braddy. Micorriza [Internet]. 2015 [citado 28 mayo 2020]. Disponible en: <https://sanantoniotreesurgeons.com/mycorrhizae-benefits-to-your-trees/>
37. Oerke E. Crop losses to pests. *J. Agric. Res.* 2006; 144(1): 31-43.
38. Cornell Calls. Potato [Internet]. 2015 [citado 28 mayo 2020]. Disponible en: http://www.hort.cornell.edu/livepath/images/potatolb_tuber_johnson4x1200.jpg
39. Mier T. Los micovirus: Partículas extracromosómicas de los hongos. Un enfoque novedoso dentro de la Micología. *Rev. Mex. Mic.* 1994; 3(10): 161-179.
40. Yu X, Li B, Fu Y, Jiang D, Ghabrial SA, Li G, Peng Y, Xie J, Cheng J, Huang J, Yi X. (2010). A gemini-virus-related DNA mycovirus that confers hypovirulence to a plant pathogenic fungus. *PNAS.* 2010; 107(18): 8387-8392.
41. Yu X, Li B, Fu Y, Xie J, Cheng J, Ghabrial SA, Li G, Yi X, Jiang D. Extracellular transmission of a DNA mycovirus and its use as a natural fungicide. *PNAS.* 2013; 110(4): 1452-1457.
42. Rippon JW. *Medical Mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 3rd. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1988.
43. Gupta RK, Gupta P. Opportunistic Fungal Infections. In: Gupta R, Gupta P. eds. *Pathology of Opportunistic Infections*. Singapur: Springer; 2017. p. 53-130.

44. Krog P. *Mycotoxins in food*. New York: Academic Press; 1988.
45. Carvajal-Moreno M. Metabolic Changes of Aflatoxin B1 to become an Active Carcinogen and the Control of this Toxin. *Immunome Res.* 2015; 11 (2):1-14.
46. Lincoff G, Mitchel DH. *Toxic and hallucinogenic mushroom poisoning: A handbook for physicians and mushroom hunters*. New York, USA: Van Nostrand Reinhold Company; 1977.
47. Graeme KA. Mycetism: A Review of the Recent Literature. *J. Med. Toxicol.* 2014; 10 (2): 173–189.
48. Díaz, JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit. Care. Med.* 2005; 33(2): 419-426.
49. Harvey R. Air-spora studies at Cardiff: I. *Cladosporium*. *Trans. Brit. Mycol. Soc.* 1967; 50(3); 479-495.
50. Smith EG. *Sampling and Identifying Allergenic Pollens and Molds. An illustrated manual for physicians and lab technicians*. San Antonio, USA: Blewstone Press; 1990.

La micología y sus campos de estudio aplicados a la salud y alimentación del hombre y su entorno para lograr un desarrollo sostenible

Gerardo Mata Montes de Oca, Dulce María G. Salmones Blásquez

Introducción

Desde tiempos ancestrales los hongos han estado ligados al hombre a través de la producción de alimentos y bebidas tradicionales, así como por medio de ritos ceremoniales o medicinales. Desde la época de la civilización griega se tienen registros de eventos asociados al uso de los hongos. El propio Eurípides describe en sus narraciones una intoxicación de varios miembros de una familia por hongos. Por otra parte, en el Imperio Romano se consumían algunos hongos en forma habitual y se piensa que los esclavos eran encargados de realizar su recolección. Es bien conocido que el hongo comestible *Amanita caesarea* debe su nombre a que era una especie preferida en el consumo y degustación de los propios césares romanos (**Figura 1**). Su afición por el consumo de los hongos comestibles le costó la muerte al emperador Claudio (10 a.C. - 54 d.C.), ya que su esposa Agripina mezcló en el plato que habitualmente consumía hongos comestibles, trozos de una especie de hongo mortal (*Amanita phalloides*) (1). En esa época de esplendor romano

vivió un apasionado personaje ligado a los hongos a través de la cocina: Marco Gavio Apicio (30≈20 a.C. - 31≈41 d.C.) quien a través de su libro de recetas “De Re Coquinaria” nos legó lo que tal vez sean las recetas más antiguas que utilizan hongos. La obra de Apicio consta de diez capítulos y fue publicada por primera vez en 1498 (2).

El libro de Apicio recoge indudablemente el saber tradicional de su tiempo en cuestión de alimentos, pero además algunas de las recetas tenían usos medicinales (3).

Quizá uno de los descubrimientos recientes más sorprendentes ligados al uso de los hongos, es el del conocido “Iceman” (4), llamado también Ötzi. En septiembre de 1991 se descubrió el cuerpo congelado de un hombre en la región de Tirol en los Alpes (frontera entre Italia y Austria). Los análisis realizados con C-14 al cuerpo de Ötzi revelaron que vivió entre 3,350 y 3,100 años a.C., es decir, hace más de 5,000 años. El descubrimiento de Ötzi



Figura 1. *Amanita caesarea* s.l., hongo comestible muy apreciado por su delicioso sabor. En México es conocido como “tecomate”, “yuyo”, “huevoito”, entre otros nombres populares.

proporcionó amplia información de la forma de vida del hombre del neolítico y particularmente del final de dicho período, conocido también como la edad de bronce. Junto con las ropas, armas y utensilios de Ötzi se descubrieron dos tiras de cuero de las que colgaban fragmentos de un hongo del grupo de los poliporáceos que fue más tarde identificado como *Fomes fomentarius* (5), especie con amplia distribución mundial y que de manera silvestre forma fructificaciones perenes, sésiles, en forma de repisa de color grisáceo y con una zona cercana al margen café anaranjado. Recientemente se ha corroborado que *F. fomentarius* tiene propiedades antitumorales, antivirales, antiinflamatorias, antihemorrágicas y cicatrizantes lo que podría sugerir su uso en la medicina tradicional desde los tiempos del neolítico (6).

Otro importante descubrimiento reciente se realizó en la región de Cantabria (España) en la cueva de El Mirón, cerca de la conocida cueva de Altamira. Se encontraron los restos de una mujer que vivió hace

aproximadamente 19,000 años, en el período Magdaleniense, cuyo cuerpo pintado de rojo hace suponer que se trató de una persona importante en su época, dado que los enterramientos eran poco comunes en aquel entonces. Sus descubridores la llamaron la “Dama Roja” (7). En la dentadura de la Dama Roja se encontraron restos que revelaron la variada dieta utilizada como estrategia de subsistencia, la cual incluía elementos minerales, plantas, animales y hongos. Se lograron identificar esporas de hongos de los grupos de los boletáceos y de los agaricales, entre los que existen numerosas especies comestibles (8). Este descubrimiento podría representar la evidencia más antigua del consumo de hongos comestibles por la especie humana.

Diferentes áreas de la micología

El estudio moderno de los hongos abarca una gran diversidad de áreas que van desde los estudios

puramente taxonómicos hasta los estudios aplicados en la micología industrial. En la actualidad una gran cantidad de sustancias empleadas en la industria farmacéutica son producidas por hongos. A partir del descubrimiento de la penicilina, la importancia de los hongos fue evidente ya que este antibiótico ha contribuido a salvar millones de vidas humanas. Los hongos aportan, además, una enorme cantidad de productos que se utilizan en la fabricación de medicamentos (vitaminas, anticancerígenos, antivirales, metabolitos secundarios, etc.) y en la industria de los alimentos (enzimas, polisacáridos, colorantes, ácidos orgánicos, aromatizantes, levaduras, etcétera).

Sin embargo, los hongos también producen algunas sustancias peligrosas conocidas como micotoxinas, las cuales en lo general son sustancias tóxicas para el hombre, los animales y algunas plantas. Las micotoxinas mejor conocidas son las llamadas aflatoxinas, sustancias cancerígenas producidas por especies del género *Aspergillus*, principalmente *A. flavus* y *A. parasiticus*. Existen hasta el momento 18 tipos de aflatoxinas que pueden encontrarse como contaminantes naturales en los cereales, principalmente en maíz, trigo y arroz, subproductos de cereales y oleaginosas, frutos secos, embutidos, especias, vinos, leguminosas, frutas, leche y sus derivados (9-10). Las micotoxinas son también producidas por otros hongos entre los que destacan las de los géneros *Fusarium*, *Penicillium*, *Alternaria* y *Claviceps*. Por ejemplo, *Fusarium verticillioides*, frecuentemente asociado a cultivos de maíz con síntomas de podredumbre de los granos y tallos de zonas tropicales, es una especie que produce diversas fumonisinas y ácido fusárico, sustancias altamente fitotóxicas y relacionados con daños celulares y necrosis en células humanas, defectos del tubo neural, así como con alta frecuencia de cáncer esofágico en algunos países asiáticos y africanos. Considerando la importancia del maíz en la dieta humana, se han estudiado diversas alternativas

de inhibición de micotoxinas en los granos, incluso el uso de extractos naturales de hongos cultivados con actividad anti-micotoxina (11).

Sin embargo, la peligrosidad de las toxinas producidas por hongos no es un fenómeno actual, es bien conocido el envenenamiento por el hongo conocido como cornezuelo del centeno, *Claviceps purpurea* (ergot común), que parasita además los granos de trigo y cebada y produce el ergotismo (12), enfermedad también conocida como Fuego de San Antonio o San Marcial (13). Los alcaloides producidos por *C. purpurea* son los causantes de la mayor parte de los casos de ergotismo. Durante la edad media ocurrieron muchos envenenamientos por el cornezuelo cuyo síntoma específico era la aparición de gangrena en los dedos de pies y manos, así como en las piernas y brazos. En los casos graves las partes afectadas se secaban y ennegrecían antes de desprenderse del cuerpo sin hemorragia alguna (14). A pesar de los daños ocasionados a la salud humana por el cornezuelo del centeno, desde 1582 se reportó su uso para estimular las contracciones uterinas (15). Desde 1926 la ergotamina se utiliza para el tratamiento de las migrañas y actualmente algunos alcaloides derivados de *C. purpurea* se utilizan para acelerar el parto y controlar las hemorragias post parto, así como en el tratamiento del mal de Parkinson y el Alzheimer (16).

La producción de bebidas alcohólicas está directamente relacionada a los hongos. Todas las culturas en el mundo han encontrado alguna forma para obtener bebidas “espirituosas” a través de la fermentación de frutos o granos, principalmente de cereales, disponibles y de fácil acceso. Los egipcios, por ejemplo, utilizaban levaduras para obtener bebidas fermentadas, vino y pan. Por su parte los romanos celebraban fiestas llamadas bacanales en honor del dios del vino “Baco”. Durante las invasiones romanas, el cultivo de la vid se extendió por muchos

sitios en donde actualmente se produce vino de gran calidad. En México, el uso de levaduras estuvo asociado a la producción de bebidas tradicionales que aún son consumidas con fines de alimentación, ceremoniales, estimulantes, y medicinales como el pulque, el pozol, el tesgüino o tejuino, la tuba, el colonche y el tepache, entre otros (17). El pulque es sin duda una de las bebidas tradicionales que aún se consumen en México y que ha sido objeto de una gran cantidad de estudios (17). Aunque su consumo urbano prácticamente ha desaparecido, en poblaciones pequeñas del altiplano aún sigue siendo una bebida importante que incluso posee toda una terminología popular asociada al proceso de obtención de la bebida en sí, así como de los materiales utilizados para su consumo. En la elaboración del pulque participan una gran cantidad de microorganismos que incluyen comunidades microbianas de bacterias, levaduras y mohos (18).

Otro importante campo de estudio de la micología comprende los hongos que atacan a las plantas, la fitopatología. Prácticamente todas las especies vegetales pueden ser atacadas por alguna especie de hongo a lo largo de su ciclo de vida, en lo general los hongos que atacan plantas han sido denominados popularmente de acuerdo con los síntomas provocados en las plantas: así por ejemplo podemos encontrar los carbones, tizones, manchas foliares, amarillamientos, etc. Según el tipo de ataque del hongo sobre la planta hospedera se pueden clasificar en hongos necrotróficos, aquellos que matan a las células del hospedante, y biotróficos, aquellos que no matan a las células de la planta hospedante. Algunas especies de hongos son particularmente importantes en México por los daños que causan en los bosques, plantaciones y viveros forestales: pudriciones del duramen producidas por *Phellinus* spp., las royas ocasionadas por *Cronartium* spp., el cancro resinoso cuyo agente causal es *Fusarium*

circinatum, las del follaje ocasionadas por *Dothistroma septosporum*, entre otras (19). Con la incorporación de nuevas prácticas agropecuarias que buscan el manejo sostenible para diversos cultivos se han propuesto distintas alternativas biotecnológicas a los productos químicos, entre ellos algunos agentes de control biológico utilizando hongos que contribuyen con la regulación de las poblaciones de plagas y enfermedades. En general, los hongos usados como agentes de control biológico se agrupan en: entomopatógenos, cuando se aplican contra insectos; micoparásitos, cuando son hongos que pueden crecer sobre otros hongos, sobre todo los parásitos de plantas; y nematófagos, los cuales pueden crecer sobre diferentes estadios de diversos nematodos fitoparásitos (20).

El conocimiento tradicional de los hongos y sus asociaciones con la medicina tradicional y los ritos religiosos son el objeto de estudio de la etnomicología. En México, varios grupos étnicos utilizan algunas especies de hongos como remedio para aliviar diversas enfermedades. Las propiedades curativas de los hongos son apreciadas por la medicina tradicional y se utilizan para combatir problemas de asma, cólicos, conjuntivitis, temperatura, tos, estreñimiento, hemorragias, quemaduras, reumatismo, dolor de dientes, granos en la piel, epilepsia, tiñas y úlceras de la boca, entre otros (21). De acuerdo con Bautista-González y Moreno-Fuentes (22), en México existen alrededor de 200 especies de hongos con unos 136 usos específicos en la medicina tradicional.

Por otra parte, el uso de los hongos alucinógenos se conoció en México desde los primeros escritos realizados por los cronistas de la conquista española (Sahagún, 1569-1582), sin embargo, estos hongos fueron apenas descubiertos para la ciencia entre 1952 y 1958 por los esposos Wasson de Estados Unidos y el profesor Roger Heim de Francia (24). Gastón Guzmán, el especialista mexicano más reconocido en este

tema, publicó la monografía mundial del género *Psilocybe* (25). Las alucinaciones producidas por la ingestión de hongos alucinógenos, conocidos también como hongos sagrados o neurotrópicos, se conocen como micetismo cerebral (12). Las especies alucinógenas del género *Psilocybe* conocidas en México son 53 (26), lo que coloca a nuestro país como la nación con mayor número de especies alucinógenas descritas (27). Actualmente, solo en México y Papúa Nueva Guinea se utilizan los hongos del género *Psilocybe* de manera tradicional y con fines rituales (28-29).

Los hongos son organismos ecológicamente muy importantes, su principal función es descomponer y transformar la materia orgánica. De acuerdo con el papel que desarrollan en la naturaleza, los hongos se pueden clasificar en tres grupos principales: 1) Simbiontes: organismos que establecen alguna asociación biológica como los líquenes (alga-hongo) o las micorrizas (hongo-raíz de planta). Cada uno de los asociados cohabita en un equilibrio que ofrece ventajas para ambos como la disponibilidad de nutrientes y hormonas. Las relaciones micorrícicas en ciertas especies se han convertido prácticamente en obligadas tanto para el hongo como para la planta, se estima que más del 95 % de las plantas vasculares pertenecen a familias que son capaces de establecer relaciones de tipo micorrícico y que 60 % de los árboles establecen simbiosis ectomicorrícica (30). A este último grupo de modo de vida simbiótico pertenecen algunas de las especies mejor valoradas entre los hongos comestibles producidas de manera natural en los bosques como los tecomates, los duraznillos y las tan apreciadas trufas, además de los populares hongos tóxicos (rojos con escamas blancas) llamados *Amanita muscaria* (Figura 2), entre otros. Esta última especie, por cierto, es considerada popularmente como tóxica y, sin embargo, también tiene propiedades alucinógenas (15); en el



Figura 2. *Amanita muscaria*, hongo tóxico con cierta capacidad alucinógena. En México es conocido como "citlalnacatl".

centro de México esta especie recibe el nombre de "Citlalnacatl", el hongo que hace ver las estrellas. 2) Saprobios: aquellos que se alimentan de materia orgánica muerta, en descomposición o en vías de descomposición. En este grupo se encuentran la mayor parte de los hongos cultivados de manera industrial en la actualidad, como el champiñón, el shiitake y las setas. 3) Parásitos: cuya principal característica es penetrar las células de los tejidos vegetales o animales y alimentarse de ellos, algunos pueden llegar a ser tan perjudiciales que sus efectos pueden ser mortales al hospedero. En este grupo se encuentran las llamadas royas y los chahuistles o carbones que son tan comunes en algunos cultivos. En este grupo se encuentra una especie de gran importancia en México: *Ustilago maydis*, conocido popularmente como "huitlacoche" o "cuitlacoche" y que es apreciado por su sabor (Figura 3). El consumo de esta especie se realiza desde tiempos prehispánicos y parece estar localizado en el centro de México ya que no forma parte de la cultura culinaria en el norte del país ni en las zonas tropicales.



Figura 3. *Ustilago maydis*, hongo parásito del maíz, comestible y de gran aceptación en la cocina tradicional en México, es popularmente conocido como “huiltlacoche” o “cuitlacoche”.

El cultivo de hongos comestibles: alternativa sustentable para la utilización de desechos agroforestales

México es un pueblo “micófago” (comedor de hongos) con una amplia tradición en el consumo de hongos comestibles que se remonta a tiempos prehispánicos y que en la actualidad aún se mantiene viva. La diversidad de colores, formas y texturas es remarcable en los mercados populares durante la época de lluvias, cuando los hongos brindan además de un manjar al paladar, un agasajo al sentido de la vista (**Figura 4**). El conocimiento acerca de las especies silvestres de hongos que se consumen en México se continúa enriqueciendo, ya que en pocos años se ha incrementado el número de 200 (31) y 275 (32) especies de hongos con algún uso como comestible o medicinal hasta más de 370 taxa registrados por Garibay-Orijel y Ruan-Soto (33).

Los nombres populares de muchos hongos comestibles hacen alusión a alguna característica



Figura 4. Puesto en un mercado popular de la ciudad de Xalapa, Veracruz en donde se expenden hongos comestibles traídos de los bosques que se encuentran en las cercanías de la ciudad.

morfológica de los mismos. Así se encuentran “clavitos”, “elotitos”, “panalitos”, “panzas”, “escobetas”, “trompas”, “enchilados”, “azulitos” e incluso muchas de las especies comercializadas popularmente mantienen sus nombres en lengua indígena como los “tecomates”, “tzensos”, “huiltlacoche”, “totalcoxcatl”, etc. La nomenclatura tradicional de los hongos es una parte importante del acervo cultural que se conserva aún en México. Se tiene registro de más de 1000 nombres comunes para designar a las especies de hongos comestibles silvestres en el país (34) y en varias lenguas indígenas como purépecha (35), maya (36), totonaco (37), nahuatl (31), zapoteco (38), lacandón (39), mazahua (40) y mixteco (41), entre otros, existen vocablos específicos para designar a los hongos. El conocimiento tradicional

de los hongos se muestra también en los diferentes dibujos, códices, esculturas y figuras de cerámica que han llegado hasta nuestros días. Entre los códices se encuentra una representación del llamado “Lienzo de Zacatepec” en el que se muestra un cerro con una cabeza humana en la cima de la que brotan hongos, en clara alusión a los famosos hongos sagrados o alucinógenos (42). Algunos murales que representan la vida cotidiana de los habitantes del México prehispánico destacan entre sus imágenes escenas de compra y venta de hongos comestibles (Figura 5). Un caso que resulta particularmente interesante

se refiere al nombre de uno de los municipios del estado de Tlaxcala: “Nanacamilpa”. La toponimia del lugar indica que Nanacamilpa proviene de la palabra nanacamilpan en lengua náhuatl, vocablo a su vez, derivado de nanaca de nanacatl, que significa hongo; así como mil de milli, vocablo que indica cementera o campo sembrado; y finalmente pan cuya partícula implica en o sobre de, de tal modo que nanacamilpa quiere decir “campo sobre los hongos” o en la “cementera de los hongos” (Figura 6).

En esta sección se pretende hacer énfasis sobre un pequeño grupo de hongos saprobios que



Figura 5. Fragmento del mural del artista Desiderio Hernández Xochitiotzin que se encuentra en el palacio de gobierno de Tlaxcala y representa un mercado prehispánico. En la parte inferior izquierda de la imagen se puede observar una mazorca de maíz parasitada por *Ustilago maydis*.



Figura 6. Poblado de Nanacamilpa en el estado de Tlaxcala. a). Zona centro de Nanacamilpa. b). Representación de un hongo anexo a una de las iglesias principales del pueblo.

son especialmente apreciados por sus cualidades organolépticas y por la factibilidad de su cultivo utilizando desechos agrícolas. Dichos hongos, llamados también lignocelulolíticos poseen un complejo sistema productor de enzimas, el cual les permite degradar la lignina y la celulosa convirtiendo dichos polisacáridos en azúcares de bajo peso molecular, como la glucosa, que son fácilmente asimilables por los hongos (43-44). La enorme industria del cultivo de hongos comestibles se ha basado en la explotación de unas cuantas especies de este grupo (45).

Especies cultivadas a nivel mundial

Aun cuando las especies de hongos consumidas en la alimentación humana pueden rebasar el número de 1,000 (46), solamente unas cuantas son objeto de cultivo y a nivel industrial quizá no sean más de una decena. De acuerdo con Sánchez y Mata (47), actualmente se han logrado domesticar al menos 130 especies entre las que se encuentran hongos saprobios, parásitos de plantas o animales y micorrízicos. Se estima que el primer hongo cultivado de forma empírica fue *Auricularia auricula* (600 d.c.), seguido de *Flammulina velutipes* (800 d.c.) y *Lentinula edodes* (1000 d.c.), en todos los casos en el continente asiático (48). Por su parte el champiñón, *Agaricus bisporus*, fue cultivado por primera vez por un jardinero del rey de Francia, La Quintynie, en 1670 en los jardines del palacio de Versailles. El cultivo de esta especie se difundió rápidamente alrededor de la capital francesa, utilizando como cámaras de cultivo antiguas minas de cantera (49). Actualmente la producción mundial de hongos comestibles se estima en más de 34 millones de toneladas, de las cuales 87 % es aportado por China (50). El hongo mayormente cultivado es el llamado shiitake (*Lentinula edodes*) que representa un poco más del 22 % del total de la producción mundial, mientras que las cinco o seis especies de los hongos

conocidos popularmente como setas (*Pleurotus* spp.) representan cerca del 19 % y las especies del género *Auricularia* (orejas) 17 %. El cuarto lugar de la producción mundial correspondió a las especies denominadas comercialmente como champiñones (género *Agaricus*), contribuyendo con 15 % del volumen total y perdiendo por primera vez el primer lugar que habían mantenido en las estadísticas del siglo pasado y principios del XXI (50).

Cultivo de hongos en México

A pesar de nuestros hábitos micófilos, paradójicamente el cultivo de hongos comestibles en México es una actividad más bien reciente que comenzó alrededor de 1930. El cultivo del champiñón implica la fermentación o “compostaje” del sustrato, así como un tratamiento térmico para eliminar o reducir las poblaciones microbianas que se desarrollan durante el compostaje. El sustrato está compuesto básicamente de paja de distintos cereales (trigo, cebada, avena). Dicho sustrato se humedece y suplementa con elementos ricos en nitrógeno que favorecen la fermentación. Durante la fermentación o compostaje, etapa en la que se transforma la composición química del sustrato por la acción de microorganismos como bacterias y hongos, el sustrato se remueve periódicamente durante tres a cuatro semanas para permitir la obtención de un material homogéneo y fermentado aeróbicamente. Al finalizar el compostaje, el sustrato recibe un tratamiento térmico con el cual se disminuye la población microbiana presente y se le confieren características físicas y químicas ideales para el crecimiento del champiñón. A continuación, se siembra el sustrato utilizando micelio del hongo desarrollado en semillas de centeno, trigo o mijo. De esta forma el sustrato y el inóculo son mezclados, lo que facilita la colonización del hongo, y colocados en

diversos tipos de contenedores, que pueden ser camas metálicas o de madera o bolsas de plástico. En la actualidad el cultivo del champiñón se realiza en invernaderos especiales bajo condiciones controladas de humedad, temperatura y ventilación (49) (**Figura 7**).

La producción total de hongos comestibles en México asciende a un poco más de 63 mil toneladas (51), esta industria genera más de 25 mil empleos directos e indirectos, con operaciones comerciales superiores a los 200 millones de USD. A diferencia de la tendencia mundial, el género *Agaricus* (champiñón) continúa siendo el hongo más cultivado,



Figura 7. Invernaderos altamente tecnificados para el cultivo del champiñón. a). Vista exterior de un conjunto de invernaderos. b). Interior del invernadero con las camas de cultivo del champiñón. c). Producción del champiñón en condiciones controladas en invernadero.

representando 1 % de producción nivel mundial (50), México ocupa el tercer lugar a nivel americano, solo superado por EUA y Canadá.

La producción de setas (*Pleurotus* spp.) en México se estima en 3 mil toneladas anuales, lo que ubica a nuestro país en el segundo lugar a nivel del Continente Americano (52). Las setas se destinan básicamente al mercado interno y se comercializan en fresco, la mayor parte de la producción se genera a partir de cepas comerciales obtenidas en el extranjero, y las especies más aceptadas en el mercado nacional son *Pleurotus ostreatus* (setas de variedad oscura) y *P. pulmonarius* (setas de variedad clara) (**Figura 8**). Aunque el consumo de hongos comestibles

per capita en México es bajo (630 g/año) se ha observado una tendencia que va en aumento.

De los hongos comestibles cultivados en México el shiitake es la especie que se ha introducido más recientemente, motivo por el cual aún es difícil dar una estimación de su volumen de producción. El shiitake se cultiva tradicionalmente en troncos de encino, sin embargo, el cultivo moderno de esta especie se basa en la utilización de un sustrato constituido básicamente de aserrín de encino enriquecido con diferentes elementos.

Con la finalidad de utilizar desechos agrícolas para la producción del shiitake, se han realizado una serie de investigaciones encaminadas a la adaptación de diferentes cepas al cultivo en sustratos a base de paja de cereales (**Figura 9**), los resultados



Figura 8. Producción de *Pleurotus pulmonarius* (setas). a) Cultivo en un sustrato a base de paja de cebada a nivel de planta piloto. b) Setas listas para su venta en la central de abastos de la Cd. de México.



Figura 9. Cultivo de *Lentinula edodes* (shiitake) en un sustrato a base de paja de cebada.

obtenidos han sido alentadores (53-54). El shiitake tiene la enorme ventaja de ser comercializado en seco lo que facilita su distribución, aunque en México el mercado para esta especie se ha limitado a restaurantes de comida asiática y centros comerciales que lo venden dentro de la categoría de “especialidades”.

Además de las especies citadas anteriormente existen algunas otras que tienen enormes posibilidades de cultivo en México y que solamente se han producido a nivel experimental. Las especies del género *Volvariella* representan una alternativa viable para la producción de hongos en las regiones cálidas del país (Figura 10), especialmente para las zonas rurales, ya que la obtención de las fructificaciones requiere una baja inversión (55). *Volvariella volvacea* es un hongo muy popular en las zonas rurales de México en donde se le consume silvestre y

se le conoce con el nombre de “pecho de gavián”. Desafortunadamente nuestro país lo importa principalmente de China. Además, se podrían cultivar otras especies que, aunque son de bajo consumo popular representarían una alternativa productiva para distintas regiones de México a través del uso de diversos residuos agrícolas y forestales, por ejemplo: *Agrocybe aegerita*, *Flammulina velutipes*, *Grifola frondosa*, *Hypsizygus marmoreus*, *Laetiporus sulphureus*, *Lepista nuda* y *Morchella* spp., entre otras. Por otra parte, el cultivo comercial de *Ustilago maydis* ha despertado gran interés en los últimos años y gracias a los avances en el conocimiento de su ciclo de vida y sistema de inoculación (56), se prevé mantenga un importante lugar en la producción nacional.



Figura 10. Ejemplares de *Volvariella volvacea* colectados creciendo de manera silvestre en desechos del cultivo del café (pulpa). Este hongo es conocido como “pecho de gavián” y es muy apreciado por su sabor y aroma.

Perspectivas: hongos medicinales y micorrizógenos

En cuanto a los hongos medicinales, con toda certeza en años venideros se tendrá la oportunidad de observar el desarrollo de una industria extractiva de compuestos químicos a partir de especies como el shiitake, las setas y sobre todo de hongos con una milenaria tradición en la medicina popular como son los del género *Ganoderma* (Figura 11), conocidos comercialmente como Reishi, y que han sido motivo de estudios por sus beneficios a la salud humana. En nuestro país recientemente se ha

popularizado la venta de extractos y cápsulas de *Ganoderma*, etiquetados generalmente como de *G. lucidum* de procedencia nacional, aunque estudios recientes consideran que esta especie solo crece de manera silvestre en Europa (57). Muchas veces los productos se elaboran de cultivos que se realizan a partir de cepas que no pertenecen a *G. lucidum* sino a otras especies del mismo género y que presumiblemente tienen las mismas propiedades curativas, como podría ser *G. lingzhi*, especie morfológicamente muy cercana a *G. lucidum* y que se cultiva en el sureste asiático (58).



Figura 11. *Ganoderma lucidum*, hongo medicinal conocido como "reishi", en México se ha comercializado ampliamente como "hongo michoacano", a pesar de ser una especie que no crece silvestre en el país. a) Ejemplares de *G. lucidum* en venta en un mercado popular en Beijing, China. b) Producto para preparar infusiones a base de *G. lucidum* y ginseng. c) Cultivo de *G. lucidum* a nivel piloto.



A nivel mundial se conocen más de 500 especies de hongos silvestres a los que se les han atribuido propiedades medicinales, tales como efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antihipertensivos, anticolesterolémicos, antivirales y estimulantes del sistema inmunológico (59).

En virtud de que prácticamente todos los hongos producen ergosterol, se pretende que esta característica les confiera propiedades biológicas benéficas potenciales en la salud humana (60). Los hongos comestibles, por lo tanto, actualmente son apreciados no solo por su valor culinario sino además por los beneficios que pueden brindar a la salud humana. Los consumidores están cada vez más interesados e informados de los beneficios que pueden obtener a través de la alimentación y a consecuencia de ello se ha creado todo un nuevo mercado para los alimentos llamados “funcionales”. Un alimento funcional es aquel que proporciona beneficios para la salud más allá de los requerimientos nutricionales básicos, es decir, es un alimento que contiene ingredientes que han probado ayudar a mejorar la salud humana porque son capaces de reducir el riesgo de contraer enfermedades y promocionar una mejor salud (61).

México tiene un potencial enorme en cuanto a las posibilidades de explotación de hongos medicinales, tanto las especies utilizadas en la medicina tradicional como las especies de reciente cultivo que producen principios activos con aplicación en la medicina moderna. Algunas especies comestibles seguramente serán revalorizadas como alimentos funcionales y nutraceuticos. Tal es el caso de *Agaricus subrufescens*, conocido como “hongo almendra” o “cogumelo do sol” (Figura 12), especie similar al champiñón con propiedades medicinales interesantes y que ya es objeto de cultivo y comercialización en diferentes países (62-63). Esta especie, de alto valor comercial tiene además la ventaja de que puede ser cultivada en regiones tropicales y subtropicales utilizando el



Figura 12. Ejemplares de *Agaricus subrufescens*, especie comestible y medicinal conocida como “hongo almendra” o “cogumelo do sol”, producidos en un sustrato utilizado en el cultivo comercial del champiñón.

compost preparado para el cultivo del champiñón (64). Su delicado sabor y su olor a anís y almendra le confieren características peculiares en la cocina gourmet (65). Sin embargo, lo más relevante en esta especie es su capacidad para producir elementos que ayudan a la prevención del cáncer, diabetes, hiperlipidemia, arteriosclerosis, hepatitis crónica, antihipertensiva, antimutagénica, antioxidante, antimicrobiana y regulación del sistema inmune (66-68).

Tomando en cuenta el incremento en la demanda de los consumidores de alimentos saludables, se debe establecer una estrategia que permita posicionar rápidamente, en el mercado mexicano, a *A. subrufescens* como una especie que aporta beneficios a la salud. En virtud de que existe ya un mercado para la venta del champiñón, la producción de *A. subrufescens* podría aprovechar estos mismos canales para comercializar el producto a través de una campaña publicitaria bien diseñada. La experiencia

obtenida con *A. subrufescens* sería de gran importancia, ya que es posible que en poco tiempo otras especies de hongos medicinales estén disponibles en el mercado nacional.

Otro aspecto en el que seguramente se lograrán avances significativos es el estudio de los hongos micorrícicos. La relación simbiótica entre el micelio de algunas especies de hongos y las raíces de las plantas es conocida como “micorriza”. Por la forma en que se asocian el micelio y las raíces de las plantas, se reconocen principalmente 7 tipos de micorrizas (69), entre las que destaca la ectomicorriza cuya estructura es particular ya que forma algunas estructuras especializadas como el manto (vaina fúngica que cubre a las raíces), la red de Hartig (trama que llena los espacios intersticiales de las células corticales), y el micelio externo del manto que conecta al suelo con las plantas en los ecosistemas. Los hongos ectomicorrizógenos (HECM) pertenecen principalmente a los grupos Basidiomycota y Ascomycota y pueden asociarse a las raíces de Angiospermas, así como de Gimnospermas (70-71). Las ectomicorrizas son asociaciones muy importantes debido a que los hongos reciben carbono de las plantas y brindan en intercambio nutrimentos, principalmente N y P, inorgánico u orgánico, a las plantas hospederas asociadas (72). La formación de las micorrizas permite a las plantas mejorar en la absorción de agua y nutrimentos, lo que estimula su crecimiento e incrementa sus probabilidades de supervivencia en campo (73-75).

Tomando en cuenta la enorme diversidad de especies comestibles de hongos micorrícicos en México, ya que en nuestro país se han registrado cerca del 40 % de los géneros de HECM del mundo (76), se podría pensar en la posibilidad de incrementar la producción *in situ* de dichas especies y no solamente depender de la recolección de estas. Esta temática se debe analizar de una manera integral incluyendo el conocimiento tradicional de los hongos comestibles en México y las investigaciones científicas y

socioeconómicas que se han realizado sobre el tema. Los hongos comestibles constituyen un importante recurso forestal no maderable que se puede obtener de un bosque (77). En algunos países, sobre todo de Europa y Asia, existen bosques que son conservados y mantenidos para facilitar la obtención de hongos comestibles micorrizógenos que tienen altos precios en los mercados locales e internacionales. Tal es el caso de las trufas, principalmente *Tuber melanosporum*, el matsutake (*Tricholoma matsutake*) y varias especies de los géneros *Boletus* y *Lactarius* (59). En México se tendrá que reevaluar la producción de especies que son consideradas de alto valor comercial como los “tecomates” (*Amanita caesarea*), el “hongo blanco” (*Tricholoma magnivelare*) (Figura 13) y las “panzas” (*Boletus edulis*) (Figura 14), entre otras especies. La aplicación de algunas biotecnologías utilizadas con los hongos comestibles saprobios podría apoyar la obtención de plántulas micorrizadas con especies de hongos de importancia comercial. De esta manera, se podría ofrecer a los silvicultores una amplia gama de especies para reforestar permitiendo a la vez comercializar los hongos comestibles con los que fueron inoculadas las plántulas. Esta estrategia podría apoyar la recuperación de zonas con alto deterioro, ofreciendo además el valor agregado de la producción de alimento para consumo humano.

Como puede verse, el panorama en la investigación de los hongos comestibles en México es amplio y tal parece que nos encontramos en los albores de una actividad que apenas comienza a rendir frutos. Los hongos comestibles serán sin duda, por sus beneficios a la salud, uno de los elementos más importantes en la alimentación de la humanidad en un futuro cercano y en virtud de que cada vez el mercado demanda la producción de alimentos obtenidos a través de procesos “biológicos” u “orgánicos”, el conocimiento que se logre generar acerca de estos organismos será invaluable.



Figura 13. Ejemplares de *Tricholoma magnivelare* recolectados en un bosque de pinos en el estado de Veracruz. Este hongo es conocido como “hongo blanco” o “Takeshi” y es uno de los que alcanzan precios más altos en los mercados populares. En México se recolecta en varios estados para su venta directa en los mercados de Japón.



Figura 14. Ejemplares de *Boletus edulis* s.l., especie comestible conocida popularmente como “pambazos” o “panzas”. a). Ejemplares de *B. edulis* recolectados en un bosque de pinos en el estado de Veracruz. b). Ejemplares de *B. edulis* silvestres listos para enviar a su venta en un mercado popular.

Referencias

1. Aguilar-Cruz Y, Villegas M. Especies de Gomphales comestibles en el Municipio de Villa del Carbón, Estado de México. *Rev Mex Mic.* 2010; 31: 1-8.
2. Andlar M, Resic T, Mardekto N, Kracher D, Ludwig R, Santek B. Lignocellulose degradation: an overview of fungi and fungal enzymes involved in lignocellulose degradation. *Eng Life Scie.* 2018; 18: 768-778.
3. Bautista-González JA, Moreno Fuentes A. Los hongos medicinales de México. En *La etnomicología en México. Estado del arte*. Moreno Fuentes A, Garibay Orijel R, (Eds.), Red de Etnoecología y Patrimonio Biocultural, México D.F., 2014. pp 145-176.
4. Boa ER. Wild edible fungi: a global overview of their use and importance to people. Non-wood forest products 17. FAO, Roma, 2004.
5. Cao Y, Wu SH, Dai YC. Species clarification of the prize medicinal *Ganoderma* mushroom "Lingzhi". *Fung Div.* 2012; 56 (1): 49-62.
6. Carrasco-Hernández V, Pérez-Moreno J, Espinosa-Hernández V, Almaraz-Suárez JJ, Quintero-Lizola R, Torres-Aquino M. Contenido de nutrientes e inoculación con hongos ectomicorrízicos comestibles en dos pinos neotropicales. *Rev Chilena Hist Nat.* 2011; 84: 83-96.
7. Carrión G, Lima López D, Durán Barradas Z. Hongos entomopatógenos, micoparásitos y nematófagos. En *Técnicas de aislamiento, cultivo y conservación de cepas de hongos en el laboratorio*. Mata G y Salmones D (Eds.), Instituto de Ecología, Xalapa, 2021, pp. 73-86.
8. Castañeda de León VT, Martínez-Carrera D, Morales Almora P, Sobal Cruz M, Gil Muñoz A, Leal Lara H. El cuilacoche, producto de la interacción *Ustilago maydis*-maíz, una aportación de México al mundo en el sistema agroalimentario microbiano. En *Ciencia, Tecnología e Innovación en el Sistema Agroalimentario de México: Hacia un enfoque integral de la producción, la dieta, la salud y la cultura en beneficio de la sociedad*. Martínez-Carrera D, Ramírez Juárez J (Eds.), Colegio de Postgraduados-AMC-CONACYT-IMINAP, Texcoco, 2016, pp. 641-694.
9. Chacón S. Conocimiento etnomicológico de los hongos en Plan de Palmar, Municipio de Papantla, Veracruz, México. *Mic Neotrop Aplic.* 1988; 1: 45-54.
10. Chang ST. Mushroom biology: the impact on mushroom production and mushroom products. En *Mushroom biology and mushroom products*. Chang ST, Buswell JA, Chiu SW (Eds.), The Chinese University Press, Hong Kong, 1993, pp. 3-20.
11. Cibrián Tovar D, Alvarado Rosales D, García Díaz SE (Eds.). *Enfermedades forestales en México*. Universidad Autónoma Chapingo, CONAFOR-SEMARNAT, Forest Service USDA, NRCAN Forest Service, Comisión Forestal de América del Norte, FAO. Chapingo, 2007.
12. Colauto NB, Linde GA. Avances sobre el cultivo del "cogumelo-do-sol" en Brasil. En *Hongos comestibles y medicinales en Iberoamérica: investigación y desarrollo en un entorno multicultural*. Sánchez Vázquez JE, Mata G (Eds.), El Colegio de la Frontera Sur-Instituto de Ecología, A.C., Tapachula, 2012, pp. 121-135.
13. Correia de Lima JN, Baptista Gibertoni T, Malosso E. Delimitation of some neotropical laccate *Ganoderma* (Ganodermataceae): molecular phylogeny and morphology. *Rev Biol Trop.* 2014; 62(3): 1197-1208.
14. Filazi A, Sireli UT. Occurrence of aflatoxins in food. En *Aflatoxins recent advances and future prospects*. Razzaghi-Abyaneh M (Ed.), InTech, Rijeka, 2013, pp. 143-170.

15. Fournier P, Mondragón Barrios P. Las bebidas mexicanas pulque, mezcal y tesgüino. *Arq. Mex.* 2012; 19 (14): 52-59.
16. Gáper J, Gáperová S, Pristas P, Naplavova K. Medicinal value and taxonomy of the tinder polypore, *Fomes fomentarius* (Agaricomycetes): a review. *Int J Med Mush.* 2016; 18(10): 851-859.
17. Garibay-Orijel R. Los nombres zapotecos de los hongos. *Rev Mex Mic.* 2009; 30: 43-61.
18. Garibay-Orijel R, Ruan Soto F, Estrada-Martínez E. El conocimiento micológico tradicional, motor para el desarrollo del aprovechamiento de los hongos comestibles y medicinales. En *Hacia un desarrollo sostenible del sistema de producción-consumo de los hongos comestibles y medicinales en Latinoamérica: Avances y perspectivas en el siglo XXI*. Martínez-Carrera D, Curvetto N, Sobal M, Morales P, Mora, VM (Eds.), Red Latinoamericana de Hongos Comestibles y Medicinales-COLPOS-UNS-CONACYT-UAEMUPAEP-IMINAP, Puebla, 2010, pp. 243-270.
19. Garibay-Orijel R, Morales-Marañón E, Domínguez-Gutiérrez M, Flores-García A. Caracterización morfológica y genética de las ectomicorrizas formadas entre *Pinus montezumae* y los hongos presentes en los bancos de esporas en la Faja Volcánica Transmexicana. *Rev Mex Biodiv.* 2013; 84: 153-169.
20. Garibay-Orijel R, Ruan-Soto F. Listado de hongos silvestres consumidos como alimento tradicional en México. En *La etnomicología en México. Estado del arte*. Moreno Fuentes A, Garibay Orijel R, (Eds.), Red de Etnoecología y Patrimonio Biocultural, México D.F., 2014. pp 91-109.
21. Graves R. *La comida de los centauros y otros ensayos*. Alianza tres, Madrid, 1994.
22. Guzmán G. The genus *Psilocybe*. Beifefte zur Nova Hedwigia, Cramer, Vaduz, 1983.
23. Guzmán G. *Los nombres de los hongos y lo relacionado con ellos en América Latina*. Instituto de Ecología, Xalapa, México, 1997.
24. Guzmán G. Species diversity of the genus *Psilocybe* (Basidiomycotina, Agaricales, Strophariaceae) in the world micobiota, with special attention to hallucinogenic properties. *Int J Med Mush.* 2005; 7: 305-331.
25. Guzmán G. Variabilidad, producción e importancia de los hongos en la naturaleza. En *El maravilloso mundo de los hongos*. Zulueta Rodríguez R, Trejo Aguilar D, Trigos Landa A (Eds.), Universidad Veracruzana, Xalapa, 2007. pp 19-29.
26. Guzmán G. *El uso tradicional de los hongos sagrados: pasado y presente*. *Etnobiol* 2011; 9: 1-21.
27. Guzmán G. El uso tradicional de los hongos sagrados: pasado y presente. En *La etnomicología en México. Estado del arte*. Moreno Fuentes A, Garibay Orijel R, (Eds.), Red de Etnoecología y Patrimonio Biocultural, México D.F., 2014. pp 61-88.
28. Guzmán G, Mata G (Eds.). *Estudios sobre los hongos Latinoamericanos. Nanacatepec*. Universidad Veracruzana. Xalapa, México, 2002.
29. Guzmán G, Mata G, Salmones D, Soto-Velazco C, Guzmán-Dávalos L. *El cultivo de los hongos comestibles. Con especial atención a especies tropicales y subtropicales en esquilmos y residuos agroindustriales*. I.P.N., México, D.F., 2013.
30. Hernández Santiago F. Biotecnología, etnomicología y mesofauna asociada con hongos ectomicorrízicos comestibles en La Mixteca oaxaqueña. Tesis Doctoral, Colegio de Posgraduados, 2016.
31. Herrera T, Ulloa M. *El reino de los hongos. Micología básica y aplicada*. Universidad Nacional Autónoma de México – Fondo de Cultura Económica, México, D.F., 1990.

32. Illana-Esteban C. El cornezuelo del centeno (I): Biología, historia y ergotismo. *Bol Soc Mic Madrid*. 2008; 32: 293-306.
33. Illana-Esteban C. El cornezuelo del centeno (II): Brujería, medicina y contenido de alcaloides. *Bol Soc Mic*. Madrid 2009; 33: 263-272.
34. Julián Carlos A, Salmones D. Cultivo de *Volvaria* *volvacea* en residuos de la cosecha de plátano y paja de cebada. *Rev Mex Mic*. 2006; 23: 87-92.
35. Lappe-Oliveras P, Herrera-Suárez T. Evolución en los estudios de la diversidad microbiana de las bebidas y alimentos fermentados indígenas de México, con especial referencia al pulque. En *La etnomicología en México. Estado del arte*. Moreno Fuentes A, Garibay Orijel R, (Eds.), Red de Etnoecología y Patrimonio Biocultural, México D.F., 2014. pp 33-58.
36. Lejavitzer A. Algunas recetas médicas en el De Re Coquinaria de Apicio. *Noua Tellus*. 2006 ; 24: 123-139.
37. Llarena Hernández RC, Largeteau M, Farnet AM, Minvielle N, Regnault-Roger C, Savoie JM. Phenotypic variability in cultivars and wild strains of *Agaricus brasiliensis* and *Agaricus subrufescens*. En Proceedings of the 7th International Conference on Mushroom Biology and Mushroom Products. Savoie JM, Foulongne-Oriol M, Largeteau M, Barroso G (Eds.), WSMBMP, Arcachon, France, 2011, pp 38-49.
38. Mapes C, Guzmán G, Caballero J. *Etnomicología purépecha. El conocimiento y uso de los hongos en la cuenca de Pátzcuaro, Michoacán*. Serie Etnociencia. Cuadernos de Etnobiología No. 2. Dirección General de Culturas Populares-SEP, Sociedad Mexicana de Micología, Instituto de Biología, UNAM, México D.F., 1981.
39. Márquez O, Trigos A. Un peligro silencioso: los venenos del quinto reino. En *El maravilloso mundo de los hongos*. Zulueta Rodríguez R, Trejo Aguilar D, Trigos Landa A (Eds.), Universidad Veracruzana, Xalapa, 2007. pp 141-150.
40. Martínez-Carrera D, Larqué-Saavedra A, Tovar Palacio A, Torres N, Meneses MA, Sobal Cruz M, Morales Almora P, Bonilla Quintero M, Escudero Uribe H, Tello-Salgado I, Bernabé-González T, Martínez Sánchez W, Mayett Y. Contribución de los hongos comestibles, funcionales y medicinales a la construcción de un paradigma sobre la producción, la dieta, la salud y la cultura en el sistema agroalimentario de México. En *Ciencia, tecnología e innovación en el sistema agroalimentario de México: Hacia un enfoque integral de la producción, la dieta, la salud y la cultura en beneficio de la sociedad*. Martínez-Carrera D, Ramírez Juárez J (Eds.), Editorial del Colegio de Posgraduados - AMC - CONACYT - UPAEP - IMINAP, Texcoco, 2016, pp. 581-640.
41. Mata G. Introducción a la etnomicología maya de Yucatán: El conocimiento de los hongos en Pixoy, Valladolid. *Rev Mex Mic*. 1987; 3: 175-187.
42. Mata G, Delpech P, Savoie JM. Selection of strain of *Lentinula edodes* (shiitake) and *L. boryana* adapted for efficient mycelial growth on wheat straw. *Rev Iberoam Mic*. 2001; 18: 118-122.
43. Mata G, Gaitán-Hernández R, Salmones D. El cultivo de hongos en México: una industria con posibilidades de diversificación. En *Hongos comestibles y medicinales en Iberoamérica: investigación y desarrollo en un entorno multicultural*. Sánchez Vázquez JE, Mata G (Eds.), El Colegio de la Frontera Sur-Instituto de Ecología, A.C., Tapachula, 2012, pp. 281-295.
44. Mata G, Gaitán-Hernández R, Salmones D. *El cultivo del shiitake: tecnología e innovación en la producción de un alimento y medicina ancestral*. Instituto de Ecología, Xalapa, 2020.
45. Mata G, Salmones D, Savoie JM. Las enzimas lignocelulolíticas de *Pleurotus* spp. En *La biología,*

- el cultivo, las propiedades nutricionales y medicinales de las setas Pleurotus spp.* Sánchez JE, Royse DJ (Eds.), El Colegio de la Frontera Sur, San Cristóbal de las Casas, 2017, pp. 63-82.
46. Mata G, Savoie JM. *Agaricus subrufescens* un hongo comestible y medicinal de gran potencial en México. *En Hongos comestibles y medicinales en Iberoamérica: investigación y desarrollo en un entorno multicultural.* Sánchez Vázquez JE, Mata G (Eds.), El Colegio de la Frontera Sur-Instituto de Ecología, Tapachula, 2012, pp. 137-142.
 47. Mata G, Trigos A, Salmenes D. Aportaciones de Gastón Guzmán al conocimiento de los hongos alucinógenos. *Rev Mex Mic.* 2005; 21: 5-9.
 48. Merel D, Savoie JM, Mata G, Salmenes D, Ortega C, Atanasova V, Chéreau S, Monribot-Villanueva JL, Guerrero Analco JA. Ethanolic extracts from cultivated mushrooms affect the production of fumonisins B and fusaric acid by *Fusarium verticillioides*. *Toxins* 2020; 12, 366:1-18.
 49. Moukha S, Ferandon C, Mobio T, Creppy EE. Safety evaluation of *Agaricus subrufescens* varieties and their products of therapeutic interest or for disease prevention. *En Proceedings of the 7th International Conference on Mushroom Biology and Mushroom Products.* Savoie JM, Foulongne-Oriol M, Largeteau M, Barroso G (Eds.), WSMBMP, Arca France, 2011, pp. 290-301.
 50. Peintner U, Poder R, Pumpel T. The Ice Man's fungi. *Mycol Res.* 1998; 102: 1153-1162.
 51. Pérez-Moreno J, Guerin-Laguet A., Rinaldi A.C., Yu F., Verbeken A, Hernández-Santiago F, Martínez-Reyes M. Edible mycorrhizal fungi of the world: What is their role in forest sustainability, food security, biocultural conservation and climate change? *Plant People Planet.* 2021; 3: 471-490.
 52. Pérez-Moreno J, Lorenzana-Fernández A, Carrasco-Hernández V, Yescas-Pérez A. *Los hongos comestibles silvestres del Parque Nacional Iztata-Popo, Zoquiapan y anexos.* Colegio de Postgraduados - CONACYT - SEMARNAT, Montecillo, 2010, 167 pp.
 53. Pérez-Moreno J, Martínez-Reyes M, Yescas-Pérez A, Delgado-Alvarado A, Xoconostle-Cázares B. Wild mushroom markets in central Mexico and a case study at Ozumba. *Economic Bot.* 2008; 63: 425-436.
 54. Pérez-Moreno J, Martínez-Reyes M, Hernández-Santiago F, Ortiz-López I. Climate change, biotechnology, and Mexican neotropical edible ectomycorrhizal mushrooms. *En Mushroom, humans and nature in a changing world: Perspectives from ecological, agricultural and social sciences,* Pérez-Moreno J, Guerin-Laguet A, Flores Arzú R, Yu F.-Q. (eds.). Wiley, Londres, 2020, pp. 61-99.
 55. Pérez-Moreno J, Read DJ. Mobilization and transfer of nutrients from litter to tree seedlings via the vegetative mycelium of ectomycorrhizal plants. *New Phytol* 2000; 145: 301-309.
 56. Pérez-Moreno J, Read DJ. Los hongos ectomycorrízicos, lazos vivientes que conectan y nutren a los árboles en la naturaleza. *Interciencia* 2004; 29: 239-247.
 57. Power RC, Salazar-García DC, Straus LG, González Morales MR, Henry AG. Microremains from El Mirón Cave human dental calculus suggest a mixed plant-animal subsistence economy during the Magdalenian in Northern Iberia. *J Arch Sci.* 2015; 60: 39-46.
 58. Ramírez-Cruz V, Guzmán G, Ramírez-Guillén F. Las especies del género *Psilocybe* conocidas del Estado de Oaxaca, su distribución y relaciones étnicas. *Rev Mex Mic.* 2006; 23: 27-36.
 59. Richard JL. Some mycotoxins and their mycotoxicosis, and overview. *Int J Food Microb.* 2007; 119 (1&2): 3-10.

60. Rinaldi AC, Comandini O, Kuyper TW. Ectomycorrhizal fungal diversity: separating the wheat from the chaff. *Fungal Diversity*. 2008; 33: 1-45.
61. Royse DJ, Baars J, Tan Q. Current overview of mushroom production in the world. En *Edible and medicinal mushrooms: Technology and applications*. Zied DC, Pardo-Giménez A (Eds.), Wiley, Chichester, 2017, pp. 5-13.
62. Royse DJ, Sánchez JE. Producción mundial de setas *Pleurotus* spp. con énfasis en países iberoamericanos. En *La biología, el cultivo, las propiedades nutricionales y medicinales de las setas Pleurotus* spp. Sánchez JE, Royse DJ (Eds.), El Colegio de la Frontera Sur, San Cristobal de las Casas, 2017, pp. 17-25.
63. Ruan-Soto F, Cifuentes J, Mariaca R, Limón F, Pérez-Ramírez L, Sierra S. Uso y manejo de hongos silvestres en dos comunidades de la Selva Lacandona, Chiapas, México. *Rev Mex Mic*. 2009; 29: 61-72.
64. Sahagún B. *Historia general de las cosas de la Nueva España*. Alfa, edición 1955, México, D.F.
65. Sánchez, JE, Mata G. Cultivo y aprovechamiento de macromicetos. Una tendencia global en crecimiento. En *Hongos comestibles y medicinales en Iberoamérica: investigación y desarrollo en un entorno multicultural*. Sánchez Vázquez JE, Mata G (Eds.), El Colegio de la Frontera Sur-Instituto de Ecología, A.C., Tapachula, 2012, pp. 365-376.
66. Savoie JM, Mata G. Growing *Agaricus bisporus* as a contribution to sustainable agricultural development. En *Mushroom Biotechnology: Development and Applications*. Petre M (Ed.), Whaltham, 2016, pp. 69-91.
67. Schultes RE, Hofmann A. *Plantas de los dioses*. Fondo de Cultura Económica. México D.F., 2000.
68. Soler-Rivas C, Reglero G. El champiñón como alimento funcional. En *Avances en la Tecnología de la Producción Comercial del Champiñón y Otros Hongos Cultivados* 4. Actas de las V jornadas técnicas del champiñón y otros hongos cultivados en Castilla La Mancha. Patronato de Desarrollo Provincial, Diputación provincial, Cuenca, 2012, pp. 7-17.
69. Steidinger SBS, Crowther TW, Liang J, Van Nuland ME, Werner GDA, Reich PB, Nabuurs GJ, de-Miguel S, Zhou M, Picard N, Herault B, Zhao X, Zhang C, Routh D, Peay KG, GFB Consortium. Climatic controls of decomposition drive the global biogeography of forest-tree symbioses. *Nature* 2019; 569: 404-408.
70. Straus LG, González Morales MR, Cuenca-Solana D. The Magdalenian human Burial of El Mirón Cave (Ramales de la Victoria, Cantabria, Spain): introduction, background, discovery and context. *J Arch Sci*. 2015; 60: 1-9.
71. Tedersoo L, May T, Smith M. Ectomycorrhizal lifestyle in fungi: global diversity, distribution, and evolution of phylogenetic lineages. *Mycorrhiza*. 2010; 20: 217-263.
72. Trejo Aguilar D, Zulueta R, Lara Carmona L. Hongos y plantas: ¿socios eternos? En *El Maravilloso Mundo de los Hongos*. Zulueta R, Trejo Aguilar D, Trigos Landa A. (Eds.), Universidad Veracruzana, Xalapa, 2007, pp. 133-140.
73. Trigos A, Suárez Medellín J. Los hongos como alimentos funcionales y complementos alimenticios. En *Hacia un desarrollo sostenible del sistema de producción-consumo de los hongos comestibles y medicinales en Latinoamérica: Avances y perspectivas en el siglo XXI*. Martínez-Carrera D, Curvetto N, Sobal M, Morales P, Mora, VM (Eds.), Red Latinoamericana de Hongos Comestibles y Medicinales-COLPOS-UNS-CONACYT-UAEM-UPAEP-IMINAP. Puebla, México, 2010, pp. 59-76.

74. Villegas A. *Grandes maestros de la historia de la gastronomía*. Editorial Almuzara, Barcelona. 2015.
75. Wisitrassameewong K, Karunarathna SC, Thongklang N, Zhao R, Callac P, Moukha S, Férandon C, Chukeatirote E, Hyde KD. *Agaricus subrufescens*: a review. *Saudi J Biol Sci*. 2012; 19: 131-146.
76. Zied DC, Pardo González JE, Souza Días ES. Characteristics, production, and marketing of the sun mushroom, the new medicinal cultivated mushroom. En *Edible and medicinal mushrooms, technology and applications*. Zied DC, Pardo-Gimenez A (eds.). Wiley, Chichester, 2017, pp. 361-384.

Mecanismos de patogenicidad en hongos

Conchita Toriello Nájera, Carolina Angélica Brunner Mendoza

De 2.2 a 3.8 millones de especies fúngicas estimadas en el mundo, solamente entre 150 y 400 han sido identificadas como patógenas para el humano (1). Algunas especies pueden llegar a ser patógenas, como es el caso de *Candida* y *Malassezia*, las cuales se encuentran adaptadas al hospedero humano sin causarle necesariamente enfermedad (2). La gran mayoría de las especies fúngicas patógenas se encuentran normalmente en el ambiente externo al hospedero humano y solo en ocasiones, de forma accidental, pueden penetrarlo y provocarle una infección, pero en todo caso, el hombre no forma parte del ciclo natural de vida de estos microorganismos (3). Entonces, ¿dónde han aprendido las especies fúngicas a contender con las defensas del hospedero, provocándole un daño que muchas veces puede ser mortal? El potencial patogénico de estas especies probablemente ha sido adquirido en sus nichos ambientales, donde deben competir con bacterias por diversos nutrientes, teniendo que enfrentarse con diferentes pH, osmolaridades y temperaturas, aspectos todos que pueden ser similares a los del

hospedero humano, y hasta tienen que lidiar con diversos depredadores como amebas u otros.

Es en este contexto, cuando las especies fúngicas patógenas del hombre sobreviven en un nicho ecológico particular donde probablemente han podido adquirir su potencial pernicioso para contender con el ambiente hostil al que se enfrentan al penetrar al hospedero humano. En esta breve comunicación se tratará de explorar algunos de estos mecanismos de patogenicidad que presentan los hongos causantes de enfermedad en el ser humano.

En la actualidad, las definiciones recientes para tratar sobre patogénesis microbiana están basadas en la habilidad de los microorganismos para causar daño. Esta patogénesis microbiana incluye tres principios: en primer lugar, requiere la interacción entre dos entidades, un hospedero y un microorganismo; en segundo lugar, que el resultado relevante de la interacción sea el daño al hospedero, y en tercer lugar, que el daño ocurra por factores del microorganismo, por factores del hospedero, o por ambos.

La enfermedad ocurre cuando el hospedero presenta daño suficiente para alterar la homeostasis. El daño puede ser de diferentes tipos. Entre muchos otros, a nivel celular incluye necrosis, oncogénesis, y apoptosis; a nivel de órganos y tejidos incluye inflamación, malignidad, y fibrosis; a nivel molecular, mutaciones, similitud antigénica, rompimiento de inmunoglobulinas. El daño puede estar mediado ya sea por el patógeno o por el hospedero. Para los patógenos fúngicos el estado inmunológico del hospedero es un determinante puntual en la resolución de la infección. El definir la patogénesis microbiana en función del daño al hospedero, permite la inclusión de diferentes variables que afectan la relación hospedero/patógeno. Desde este punto de vista, la virulencia es una propiedad del patógeno, modulada por la susceptibilidad y resistencia del hospedero.

Dentro del marco de daño/respuesta de la patogénesis microbiana (2-4), a continuación, se presentan las definiciones propuestas por ellos para los términos arriba mencionados:

- **Microorganismo patogénico:** Aquel que tiene la capacidad para causar daño al hospedero; esta definición engloba tanto a los patógenos clásicos como a los oportunistas; el daño al hospedero puede resultar de la acción directa del patógeno o de la respuesta inmune del hospedero. Aquí se incluyen seis clases de patógenos dependiendo de la respuesta inmune del hospedero.
- **Virulencia:** La capacidad relativa de un microorganismo para causar daño en el hospedero.
- **Factor de virulencia** (o determinante): El componente de un microorganismo que causa daño en el hospedero; puede incluir componentes esenciales para su viabilidad.

Estos conceptos actuales sobre la patogenicidad y virulencia, tomados como fenómenos que reflejan daño al hospedero resultante de la interacción hospedero/microorganismo, engloban tanto a los microorganismos que habitan libremente en la naturaleza y causan enfermedad en hospederos con la inmunidad intacta, como a los oportunistas que causan enfermedad en hospederos con inmunidad comprometida, ya que la clase de microorganismo va depender del tipo de respuesta inmune del hospedero, desde una respuesta débil a una muy fuerte. En las secciones posteriores se ejemplificará con hongos específicos cómo esta interacción hospedero/microorganismo que refleja daño al hospedero puede conducir o no a la enfermedad.

La virulencia de un microorganismo solamente deviene relevante en el contexto de su interacción con un hospedero susceptible, por lo que se vuelve un fenotipo complejo dependiente tanto del microorganismo como del hospedero. Los factores de virulencia poseen innumerables papeles, entre otros, la adhesión a las células del hospedero, su invasión favoreciendo el crecimiento microbiano en el hospedero para evadir su respuesta, inhibición de la fagocitosis, y regulación de la capacidad para la sobrevivencia intracelular. En muchas ocasiones, estos factores pueden estar regulados por la expresión de múltiples genes, ya que a veces, por ejemplo, en *Candida albicans* el fenotipo de virulencia requiere de múltiples genes, ya que un solo gen es insuficiente para determinar la virulencia (5).

Entre los múltiples métodos para estudiar factores de virulencia se encuentran los siguientes (6):

- Obtención de mutantes deficientes en un factor a estudiar, por luz UV o por mutagénesis química. La principal desventaja del manejo de este tipo de mutantes consiste en que pueden presentar

no solamente la deficiencia del factor estudiado, sino otros desconocidos.

- Sistemas de transformación de DNA (acetato de litio, electroporación), marcadores seleccionados, expresión diferencial de genes, secuenciación genómica, inactivación de genes, entre otras.

Las desventajas de estas estrategias consisten en que cada evento de transformación puede producir eventos mutagénicos en sitios cromosómicos desconocidos. Cuando el gen reconstituido es reemplazado, ya sea ectópicamente o en su sitio endógeno, la cepa reconstituida puede ser que nunca recupere el estatus de virulencia exacto a la cepa silvestre, ya sea porque hubo otras mutaciones al azar por la transformación, o el gen no fue reemplazado o expresado exactamente en la cepa reconstituida, cuando se compara con la cepa silvestre.

Para poder establecer el papel biológico de cada gen estudiado es importante contar con un sistema genético de validación, entre ellos, la disrupción, delección, y/o silenciación, en mutantes, y su comparación con cepas parentales en modelos experimentales. De ahí la relevancia de los postulados moleculares de Koch propuestos por Falkow (7) para establecer si un gen está involucrado en la virulencia microbiana. Éstos son los siguientes:

- El fenotipo o la propiedad que se está investigando debe estar asociado a miembros patógenos de un género o cepas patógenas de una especie.
- La inactivación específica del gen o grupo de genes que están asociados con el carácter presunto de virulencia debe conducir a una pérdida cuantificable de esta.
- La reversión o reemplazo alélico del gen mutado debe conducir a la restauración de la patogenicidad.

Para poder poner en evidencia si el factor estudiado es relevante en la virulencia de un microorganismo, se debe contar con un modelo experimental donde se pueda ensayar este factor *in vivo*. Entre los múltiples parámetros a considerar en un modelo experimental se encuentran: a) Dosis de conidios infectantes para producir letalidad (DL50); b) Tratamientos inmunosupresivos que aumentan la susceptibilidad del animal; c) Tipo y cepa de animal, dependiendo del hongo a estudiar; d) Vía de inoculación; e) Determinación en el tejido animal de los propágulos fúngicos, ya sea por unidades formadoras de colonias, o por la determinación de quitina que correlaciona con la biomasa fúngica y refleja el crecimiento *in vivo*.

Hasta en años recientes se ha comenzado a estudiar sistemáticamente los mecanismos de patogenicidad en los hongos patógenos para el hombre, sobre todo con técnicas de biología molecular. En esta comunicación se abordarán solamente algunos hongos, en los cuales se han estudiado un gran número de componentes de hongos como probables factores de virulencia (8,9).

Aspergillus fumigatus

Este hongo es uno de los más ubicuos en la naturaleza que juega un papel relevante en los ciclos del nitrógeno y carbono con una gran esporulación. Actualmente con el aumento de pacientes inmunosuprimidos y la agresividad de las terapias modernas de inmunosupresión, *A. fumigatus* produce patologías frecuentes e infecciones fatales como aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergiloma y aspergilosis invasiva pulmonar (**Cuadro 1**), que se han convertido en las causas más comunes de morbilidad y mortalidad fúngica en los países industrializados. La aspergilosis invasiva es ahora la mayor causa de muerte en los centros de tratamiento de

Cuadro 1. Algunas patologías importantes causadas por *Aspergillus fumigatus*

Enfermedad	Estado inmune	Crecimiento micelial	Severidad
Alergia	Inmunocompetente	-	±
Aspergiloma Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Inmunocompetente	+	+
Aspergilosis invasiva	Inmunocomprometido	+++	+++*

* 50-100 % mortalidad en pacientes con leucemia o con trasplantes infectados con *Aspergillus*. Modificado de Latgé, 2003.

leucemia, de trasplantes de médula ósea, y unidades de trasplantes de órganos (10-12).

Existen a la fecha numerosos genes y proteínas investigados y asociados a la virulencia de *A. fumigatus* (13). Entre algunos de ellos estudiados como factores de virulencia putativos, se mencionan:

— **Adhesinas.** Proteínas de superficie que promueven la interacción de las células fúngicas con las células del hospedero. Los conidios de *Aspergillus* están recubiertos de proteínas hidrofóbicas, que pueden ser observadas en microscopía electrónica como varillas (“rodlets”). Estas hidrofobinas son proteínas de superficie activas producidas por hongos filamentosos que se encuentran asociadas al crecimiento aéreo. Ya se clonó el gen *RODA* que codifica para estas proteínas, y se obtuvo una mutante sin este gen. Los conidios de esta mutante no se unen a proteínas hidrofóbicas como albúmina y colágena, pero si se unen a otras proteínas del hospedero como laminina y fibrinógeno. En un modelo animal de aspergilosis invasiva, la mortalidad fue comparable entre la cepa parental y la mutante sin varillas externas, sin embargo, la respuesta inflamatoria fue menor en la mutante $\nabla rodA$. Esta proteína hidrofóbica podría

jugar un papel en la interacción hospedero/parásito, pero esta interacción no aparenta ser esencial para la virulencia fúngica. Se han identificado seis hidrofobinas en el genoma de *A. fumigatus*: RodAp, RodBp, RodCp, RodDp, RodEp y RodFp.

— **Pigmento.** El conidio posee una capa externa densa, pigmentada, adyacente a una capa de varillas (“rodlets”). El pigmento del conidio es sintetizado a través de la vía del dihidroxinaftaleno melanina-DHN. Se han clonado seis genes (*PKSP/ALB1*, *AYG1*, *ARP1*, *ARP2*, *ABR1*, y *ABR2*) que codifican para diferentes enzimas en la vía del DHN para sintetizar la melanina. Desde el punto de vista de la virulencia, el gen *PKSP/ALB1*, que codifica para una sintasa de polikétido y cataliza el primer paso en esta vía, es el más interesante. Las cepas mutantes (*pksP/alb1*⁻) muestran conidios lisos con superficie blanca y muestran una virulencia reducida en modelos murinos.

— **Moléculas tóxicas.** a) producen la muerte de las células del hospedero (RNasa de 18 kDa, conocida como restrictocina o ASPF1, cuyo gen *ASPF1* ha sido clonado); b) producen lisis de eritrocitos (hemolisina de 30 kDa); y c) producen inmunosupresión (metabolitos secundarios como la

gliotoxina). Todavía hacen falta múltiples ensayos para elucidar el papel de estas moléculas en la patogenicidad de *A. fumigatus*.

— **Enzimas.** Pueden intervenir de diferentes maneras, a) Promoción de la colonización de la matriz del pulmón y/o degradación de factores humorales (serina proteasa de 33 kDa, aspartil proteasa de 38 kDa, metaloproteasa de 40 kDa, dipeptidil peptidasas de 88 y 94 kDa); b) Como antioxidantes durante la fagocitosis

(catalasas de 350 kDa, superóxido dismutasas de 27 y 67 kDa); c) Provocando daño epitelial (fosfolipasas).

En el **Cuadro 2** se pueden observar algunas moléculas de este hongo que se han analizado genéticamente. Hasta ahora, ninguna de ellas se ha podido involucrar de manera directa en la patogénesis en infecciones inducidas experimentalmente.

Por otro lado, se debe mencionar el descubrimiento de biofilms en este hongo, al estudiar el

Cuadro 2. Algunas moléculas de *Aspergillus fumigatus* con un papel putativo en la virulencia

Categoría	Molécula (genes)	Papel in vivo	Mutante
Varillas de superficie (rodlets)	Hidrofobinas (<i>rodA/hyp1 rodB</i>)	Adhesión Evasión de la respuesta inmune	Si
Pigmentos	Melanina-DHN (<i>pksP/alb1</i>)	Inhibición fusión de lisosomas	Si
Moléculas tóxicas	Ribonucleasa (<i>mitF/asp f1/res</i>)	Muerte celular hospedero	Si
	Hemolisina (<i>aspHS</i>)	Lisis eritrocitos	No
	Gliotoxina	Citotoxicidad	No
Enzimas	Serina proteasa (<i>alp</i>)	Promoción de la colonización de la	Si
	Proteasa aspártica (<i>pep</i>)	matriz pulmonar y/o degradación	Si
	Metaloproteasa (<i>mep20</i>)	de factores humorales, destrucción	Si
	Dipeptidilpeptidasas (<i>dppIV, dppV</i>)	tisular	No
	Catalasa específica de conidios (<i>catA</i>), de hifas (<i>cat1/catB, cat2</i>)	Protección contra especies reactivas de oxígeno (ROS)	Si
	superóxido dismutasas (<i>sod/asp f6</i>)	Protección contra ROS	Si
	Fosfolipasas B (<i>plb1, plb2, plb3</i>)	Hipersensibilidad tipo 1	No
		Destrucción tisular, invasión (lecitina)	No
Alergenos	Toxinas, glicoproteínas, enzimas, etc. (<i>asp f1 a asp f23</i>)	Hipersensibilidad tipo 1	

Modificado de Latgé, 2001 y de Rementeria *et al.*, 2005.

comportamiento del micelio en condiciones estáticas en medio de agar, y condiciones de agitación en cultivos sumergidos. El micelio aéreo formado en las condiciones estáticas mostró canales intercelulares y una matriz extracelular compuesta de galactomano y α -1,3 glucano. También se observaron a las hifas cubiertas de un mucílago, que fue asimismo reportado en las hifas de una aspergilosis pulmonar en un modelo murino experimental, lo que podría sugerir un papel en la patogénesis (14).

A pesar de que ya se han clonado los genes que codifican para la mayoría de las enzimas mencionadas, y se han obtenido mutantes deficientes en la expresión de estos genes, hasta la fecha, no se ha identificado un solo factor de virulencia esencial para el desarrollo de *A. fumigatus* en el pulmón. Los datos experimentales acumulados hasta ahora sugieren que la virulencia del hongo podría ser poligénica (multifactorial), por lo que la estrategia del análisis de la delección de genes únicos no sería adecuada, a menos que se identificara un gen regulador que controlara un grupo de genes involucrados en la patogénesis (15).

Candida albicans

Este hongo es un comensal del cuerpo humano, que dependiendo de las condiciones del ambiente que lo rodea, puede causar desde leves infecciones cutáneas, hasta candidosis sistémicas fatales en cualquier órgano, en pacientes inmunocomprometidos. Esta versatilidad de patologías depende de su habilidad de sobrevivir como comensal en diferentes sitios anatómicos del ser humano. Entre otros muchos factores, esta habilidad de *Candida* de adaptarse a múltiples diferentes presiones del ambiente, puede ejemplificarse con su adaptación a un rango de extremos fisiológicos como el pH. En el pH neutro de la sangre o tejidos, este

microorganismo expresa el gen *PHR1*, cuya función está asociada a la síntesis de pared celular, y su expresión óptima es a pH neutro, mientras que, en el canal vaginal, la expresión de *PHR1* se apaga, y otro gen regulado por pH (*PHR2*) provee una función similar, pero a un pH ácido (16).

Al igual que *Cryptococcus neoformans*, su incidencia ha aumentado debido a la pandemia mundial de SIDA. Es uno de los hongos patógenos del hombre, donde se puede encontrar una amplia bibliografía concerniente a todos sus aspectos, desde morfológicos, fisiológicos, bioquímicos, hasta estudios complejos de genética y biología molecular. Entre muchos otros, se mencionarán aquellos atributos que se han observado asociados a su virulencia (17, 18).

— **Adhesinas.** El sistema de interacción se basa en el tipo de adhesina (manoproteína, manana, u otros), y en la naturaleza del ligando de la célula del hospedero. Entre ellas: a) manoproteína de superficie con actividad tipo lectina hacia células epiteliales (vaginales y bucales) con ligandos de superficie glicosídicos con residuos terminales fucosil o N-acetilglucosamina; b) manoproteína-CR2/CR3 que imita los receptores de complemento de células de mamíferos con respecto al reconocimiento de ligandos. Esta proteína de *C. albicans* reconoce ligandos con la secuencia de aminoácidos arginina-glicina-ácido aspártico como en iC3b, fibrinógeno, laminina y fibronectina. Esta sería una interacción proteína/proteína. c) oligosacárido de manana factor 6, del cual no se conoce la naturaleza del ligando de la célula del hospedero. d) Quitina, la cual se sugiere que también puede tener una función de adhesina, pero no se conoce la naturaleza del ligando del hospedero. e) Manoproteína reconocida por un

receptor manosil de macrófagos esplénicos. Esta interacción corresponde al oligosacárido (*Candida*)/proteína (macrófago) (**Cuadro 3**).

Actualmente, tres genes, *ALA1*, *ALS1* y *HWP1*, que codifican para proteínas con propiedades de adhesión y consistentes con la unión al β -1,6 glucana de la pared celular de *C. albicans*, han contribuido al conocimiento de la topología de las adhesinas/proteínas. Una adhesina de tubos germinales e hifas, Hwp1, se adhiere a las células epiteliales bucales, por un mecanismo de adhesión no convencional, a través de una transglutaminasa (19).

- **Enzimas.** Las células microbianas poseen enzimas hidrolíticas constitutivas e inducibles que destruyen o alteran los constituyentes de las células del hospedero para promover su invasión a los tejidos. Las enzimas hidrolíticas secretadas extracelularmente por *C. albicans* consideradas de manera significativa en su patogénesis son: aspartil proteinasas secretadas (Sap) que

hidrolizan uniones peptídicas, fosfolipasas (PL) que hidrolizan fosfolípidos y lipasas (Lip). Una elevada actividad hidrolítica con amplia especificidad de sustratos se ha encontrado en diversas especies de *Candida*, pero de manera considerable en *C. albicans*. Esta actividad hidrolítica se ha atribuido a familias multigénicas con al menos diez miembros para Saps y Lips y diversos miembros para las PL.

Aspartil proteinasas secretadas (SAP) Esta actividad también ha sido encontrada *in vitro* en la mayoría de otras especies patógenas de *Candida*, por ejemplo, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. También es relevante para el establecimiento de infecciones en la mucosa por *C. dubliniensis*. Estas diez isoenzimas de proteinasas (Sap1 a Sap10) poseen diferentes pH's óptimos con un rango de actividad proteolítica entre pH 2.0 a 7.0, lo que es esencial para el hongo cuando infecta ya sea la mucosa vaginal (pH ácido) o la cavidad oral (pH neutro). Hasta ahora se han identificado diez genes *SAP* localizados

Cuadro 3. Adhesinas de *Candida albicans* y *C. glabrata*

Adhesina	Ligando	Fenotipo mutante ^a		Otros
		Adherencia <i>in Vitro</i>	Virulencia ^b	
Als1p	CEOH, endo	Reducida	Reducida	Proteínas con secuencias parecidas a aglutininas
Ala1p (Als5p)	FN	NR	NR	Proteínas con secuencias parecidas a aglutininas
Hwp 1p	CEOH	Reducida	Reducida	Adherencia estabilizada, sustrato TGasa
Int1p	Epitelial	Reducida	Reducida	Proteína parecida a una "integrina"
Mnt1p	CEOH	Reducida	Reducida	Transferasa tipo 1 manosil

^a = Comparado con células parentales, cepas heterocigotas o reconstituidas.

^b = Modelo murino con diseminación hematogénica.

CEOC = células epiteliales orales humanas; FN = Fibronectina; NR = No realizado

en cinco distintos cromosomas. Diferentes genes *SAP* son expresados en candidosis sistémicas y localizadas y parecen tener diversos papeles durante los distintos tipos de infecciones.

Para determinar la relevancia de estas actividades enzimáticas en la virulencia de *Candida*, se han utilizado inhibidores de proteinasas (i.e. pepstatin A) y se observó una reducción de esta en modelos *in vitro* de candidosis oral, cutánea y vaginal usando epitelio o epidermis reconstituidos. También se demostró que los inhibidores de proteinasas de HIV eran capaces de inhibir la actividad de las SAP, mostrando un efecto protector durante infecciones experimentales de mucosas y epidermis. Además, lograron reducir la adherencia de *C. albicans* a las células epiteliales sugiriendo que la actividad de proteinasa está involucrada en la adherencia de las células de *Candida* a las superficies del hospedero. Este fenómeno fue observado clínicamente en la disminución de la prevalencia de candidosis oral en los pacientes con SIDA tratados con terapia antirretroviral (HAART: inhibidores de aspartil proteinasas de HIV y transcriptasa reversa). Estos datos sugieren que las SAP están involucradas en los estadios tempranos de la infección por *C. albicans*.

Fosfolipasas (PL). Este término describe un grupo heterogéneo de enzimas que hidrolizan una o más uniones de ésteres en glicerofosfolípidos. Estas PL han sido descritas también para *A. fumigatus* y *C. neoformans*, así como también para otras bacterias y protozoarios. Se han detectado diferentes subclases de PL para *C. albicans*, PLA, PLB, PLC y PLD. Hasta la fecha se han caracterizado y clonado dos genes de PLB extracelular, *PLB1* y *PLB2*, y tres genes de PL intracelular, *PLC1*, *PLC2* y *PLD*. Las funciones de las fosfolipasas durante las infecciones por *C. albicans* no se conocen con exactitud, pero han sido implicadas en la penetración a las células del hospedero, adhesión a las células epiteliales y probablemente

en la interacción con las vías de transducción de señales del hospedero.

Estudios realizados en dos modelos murinos, el primero de diseminación hematológica y el segundo de infección oral-intragástrica, con mutantes (deleción de algunos de los genes), mostraron que la PLB no producía avirulencia total en el modelo de diseminación hematológica, por lo que la patogenicidad de *Candida* puede estar regulada por más de un determinante. Los resultados en el modelo oral-intragástrico indicaron que las fosfolipasas pueden ser críticas tanto en la diseminación de *C. albicans* por la vía gastrointestinal como por la vía hematológica.

Lipasas (Lip). Las lipasas hidrolizan las uniones ésteres en la interfase formada entre la fase insoluble de triacilglicerol y la fase acuosa donde se disuelve la enzima. El primer gen de lipasa clonado de *C. albicans* se denominó *LIP1*. A partir de entonces se clonaron y caracterizaron otros nueve genes (*LIP2-LIP10*) de esta familia de lipasas. También se detectaron secuencias similares de *LIP1-10* en otras especies de *Candida* como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*. Los estudios realizados hasta ahora han mostrado una gran flexibilidad en la expresión *in vitro* e *in vivo* de un gran número de genes *LIP*, reflejando posiblemente una amplia actividad lipolítica que podría contribuir a la persistencia y virulencia de *C. albicans* en el tejido humano. Sin embargo, el papel y función de las lipasas durante las infecciones por este hongo todavía tienen que ser elucidadas (20).

— **Transición morfológica: levadura, pseudohifa, hifa.** La transición de *C. albicans* de levadura gemante a una forma micelial, en respuesta a estímulos del ambiente (i.e. suero, aumento de temperatura) ha sido considerado relevante para su patogenicidad, a pesar de que hasta la fecha no existen pruebas contundentes al

respecto. Sin embargo, estudios actuales con los factores de transcripción CaTup1, CaNrg1, Efg1, Cph1 y Cph1, demostraron que éstos no controlan solamente funciones morfogénicas, sino que también regulan otros genes de virulencia, que incluyen adhesinas, aspartil proteinasas secretoras, y funciones de asimilación de hierro. En consecuencia, las mutaciones por disrupción de estos reguladores alteran atributos de virulencia conocidos, así como la morfogénesis de levadura a micelio, por lo que la virulencia atenuada de las mutantes *efg1*, *cph1*, *tup1* y *nrg1* no pueden ser atribuidas solamente a los defectos morfogénicos.

A pesar de que en estudios recientes se han mostrado diferencias fundamentales entre hifas y pseudohifas de *C. albicans*, como la forma, la localización del primer septo, el anillo de septina y la división nuclear, condiciones ambientales similares inducen ambos morfotipos, tendiendo a formarse hifas en las condiciones más extremas de temperatura y pH. Ambos morfotipos requieren la operación de las vías de señales asociadas al AMPc-Efg1. Estos últimos estudios sugieren que las pseudohifas podrían ser un estado de transición entre las levaduras y las hifas, sin embargo, también proponen a las hifas y pseudohifas como estados alternos inducidos por condiciones que promueven la infección. Las pseudohifas podrían presentar propiedades biológicas diferentes a las hifas con un papel distinto durante una infección (21).

- **Switch fenotípico.** La mayoría de las cepas de *C. albicans* son capaces de presentar este fenómeno, el cual da como resultado que se presenten cambios fenotípicos con alta frecuencia, que afectan una gran variedad de características, como son, diversas morfologías coloniales

(blanca/opaca), diferencia en antigenicidad, síntesis de polipéptidos, adherencia, etc. Este fenómeno representaría una estrategia patogénica del hongo, en la generación de diversidad fenotípica para poder contender con la gran diversidad de cambios del microambiente que enfrenta tanto como comensal y como patógeno (22).

- **Tipo de apareamiento (entrecruzamiento).** Solamente hasta 1998 se descubrió que *C. albicans* (diploide), posee un locus de apareamiento (*MTL*) con un alelo *MTL α* y otro *MTL α* en cromosomas homólogos. Sin embargo, es hasta recientemente que se ha demostrado, que para que haya entrecruzamiento, las células homocigóticas α y homocigóticas α deben de llevar a cabo el “phenotypic switching”, o sea el cambio fenotípico, de la fase blanca a la opaca, y que este fenómeno pudiera estar relacionado con la patogénesis.

Por último, para apoyar que en la interacción hospedero/microorganismo, además de los factores de virulencia del patógeno, debe de incorporarse la contribución del hospedero en la producción del daño, se puede mencionar cómo un modelo de *Candida* viable intravaginal en humanos condujo a una nueva hipótesis sobre la inmunopatogénesis de la candidosis vulvovaginal (CVV). Los resultados sugieren que la mayoría de los síntomas asociados a la CVV son mediados por el hospedero en lugar del hongo, lo que ha sido por mucho tiempo el paradigma en CVV. La hipótesis considera que la CVV está asociada a las señales dadas por la interacción *Candida*-célula epitelial vaginal que promueve una respuesta inflamatoria (infiltrado de polimorfonucleares) en el lumen vaginal asociada a los síntomas clínicos concomitantes; mientras que la resistencia a la CVV está asociada a la carencia de señales y/o al aumento de mediadores inmunes no inflamatorios. Esta hipótesis altera significativamente el paradigma de la inmunopatogénesis de la CVV y CVV recurrente (23).

Cryptococcus neoformans

Este hongo produce meningoencefalitis fatales en pacientes con sistemas inmunes comprometidos, y su incidencia ha aumentado debido a las infecciones por VIH, donde 6 % de los pacientes la padecen. También puede presentarse la enfermedad en individuos inmunocompetentes. Este basidiomiceto presenta reproducción sexual (tipos de compatibilidad MAT α y MAT α), por lo que se ha implementado su análisis genético, y la biología molecular ha permitido el estudio de blancos moleculares específicos asociados a su virulencia. Es uno de los primeros hongos causantes de enfermedad en el hombre, donde se estudiaron factores de virulencia (24).

Actualmente, en esta especie fúngica se estudian factores de virulencia que aparecen tener un “uso dual”, o sea, la capacidad de conferir ventajas de sobrevivencia, tanto en hospederos animales como en el ambiente (**Cuadro 4**). Esta capacidad para la virulencia en animales puede originarse de presiones selectivas del ambiente impuestas por organismos como predadores ameboides o nemátodos. Los resultados que se encuentren con este hongo podrían proveer de un paradigma en el conocimiento del origen y mantenimiento de la virulencia en otros hongos patógenos que se encuentran en la naturaleza (o ambiente) (25).

Cuadro 4. Ejemplos de factores de virulencia de *Cryptococcus neoformans* utilizados tanto en el ambiente de la naturaleza como en el hospedero (patogénesis)

Atributo	Función en el ambiente	Función en la patogénesis
Cápsula	Prevención desecación Protección contra Predadores ameboides	Antifagocítica Inmunomodulador Agresina intracelular
Lacasa Melanina	Degradación lignina Escudo ultravioleta Tolerancia al calor y frío Susceptibilidad reducida a la degradación enzimática Protección contra metales pesados Protección contra predadores ameboides	Interferencia con el estallido oxidante Resistencia a muerte oxidante Resistencia a péptidos microbicidas Resistencia a drogas antifúngicas
Fosfolipasa	¿Función de nutrición? Protección contra predadores ameboides	Crecimiento intracelular
Cambio fenotípico	¿Generación de diversidad de cepas para sobrevivir el stress ambiental?	Evasión inmune
Tipo de entrecruzamiento	Reproducción sexual	Regulación de factor de virulencia
Calcineurina y señalización del AMPc	Desarrollo y reproducción	Regulación de factor de virulencia

Modificado de Casadevall *et al.*, 2003.

En la actualidad se conocen los siguientes:

- **Cápsula extracelular de mucopolisacárido (glucuronoxilomanana).** Demostrado por mutantes acapsulados (mutagénesis química) en modelos murinos experimentales, y por la clonación de cuatro genes (*CAP10*, *CAP59*, *CAP60*, *CAP64*). La delección de cualquiera de los cuatro genes mostró que estos intervienen en la síntesis de la cápsula, ya que cada mutante obtenida no presentó cápsula y se volvió avirulenta en el modelo murino; la complementación de cada gen en el fenotipo acapsulado, restauró la virulencia. Por lo tanto, esta cápsula es un factor de virulencia clásico, de acuerdo con los postulados moleculares de Koch modificados por Falkow. Estudios recientes han descubierto otro juego de genes de síntesis de la cápsula denominados *CAS* (*CAS1-CAS6*).

Esta cápsula polisacáridica tiene efectos directos e indirectos sobre múltiples componentes tanto de la respuesta innata como adaptativa del hospedero, es anti fagocítica, pero es requerida para la sobrevivencia intracelular, previene la iniciación de la vía clásica del complemento, inhibe la respuesta de anticuerpos, bloquea el reclutamiento de células inflamatorias, disminuye la presentación de antígeno en respuesta a la infección, altera la coestimulación y producción de citocinas, inhibe la proliferación de linfocitos T, y suprime el desarrollo de las respuestas asociadas a T_H1 .

En estudios actuales se ha sugerido que el principal polisacárido de la cápsula (glucuronoxilomanano) puede ser requerido para el fenómeno, recientemente descrito, de extrusión fagosomal. Esto sucede en ciertas condiciones, en que *C. neoformans* puede salir del macrófago del hospedero a través de la extrusión del fagosoma, y tanto la

levadura del patógeno como las células del hospedero permanecen viables y capaces de propagarse. Este fenómeno indica la existencia de un mecanismo no reconocido previamente en el cual un patógeno fúngico puede escapar de su confinamiento intracelular para continuar su propagación y posiblemente su diseminación.

- **Melanina.** Estos polímeros de alto peso molecular se denominan de acuerdo con su componente monomérico. El monómero de la melanina de *Cryptococcus* es dihidroxifenilalanina, que es un producto de la oxidación de la tirosina, y son referidas como melaninas DOPA. Esta es diferente de la melanina-DHN de *Aspergillus* mencionada con anterioridad. En años anteriores se obtuvieron mutantes deficientes en melanina, sin virulencia para modelos murinos experimentales, demostrando su relevancia en la patogenicidad de este hongo. Actualmente, se purificó y clonó el gen (*CNLAC1*) de la enzima lacasa involucrada en la oxidación de catecolaminas a precursores de melanina. La delección de este gen mostró que la mutante no producía melanina, y se observó disminución de la virulencia en un modelo murino. El estudio de este gen mostró, asimismo, que este es esencial para el crecimiento de la levadura en respuesta a múltiples señales del ambiente, como el crecimiento del hongo: a 37°C, pero no a 24°C; a un pH de 7.3-7.4 pero no a pH's menores; y a pCO_2 del ambiente de 5 % pero no a 0.04 %.

Cryptococcus neoformans requiere el sustrato exógeno adecuado para la producción de la melanina; el neurotropismo que exhibe podría estar asociado a su habilidad para utilizar neurotransmisores de catecolaminas, como la dopamina, adrenalina y noradrenalina.

La presencia de la melanina puede proteger al hongo de diversas condiciones del ambiente donde se encuentra, como extremos de temperatura, luz ultravioleta, metales pesados, y destrucción por depredadores. En el hospedero humano se han descrito varios mecanismos por los cuales la melanina puede proteger al hongo a resistir su eliminación. Entre ellos, la resistencia a la fagocitosis y muerte por macrófagos, a la muerte por nitrógeno reactivo e intermediarios de oxígeno, y la alteración a la inducción de citocinas.

En años recientes se demostró que *C. neoformans* es capaz de producir melanina en las infecciones *in vivo*; hecho que también fue mostrado para otros hongos patógenos como *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Sporothrix schenckii*. Estos datos sugieren que el mecanismo de protección de las melaninas podría funcionar de manera general al prevenir la eliminación del hongo del hospedero (26).

- **Tipo de apareamiento (entrecruzamiento) $MAT\alpha$.** El estado teleomorfo (fase sexual) de *C. neoformans* fue descrito por primera vez en 1975. Este hongo posee dos tipos de apareamiento, $MAT\alpha$ y $MATa$. Después de diversos estudios en un modelo murino con una amplia diversidad de cepas de cada tipo de apareamiento se demostró que las células- a eran más virulentas que las células- α . Hasta hoy, la base molecular de esta diferencia en virulencia está siendo investigada en varios laboratorios (27).

Los factores de virulencia de este hongo están bajo el control de las vías de señales asociadas al AMPc. Una proteína $G\alpha$, Gpa1p, ha sido identificada, la cual es requerida para: a) el entrecruzamiento de los tipos de compatibilidad; b) la inducción de la síntesis

de melanina en respuesta a la privación de glucosa; y c) la producción de cápsula en respuesta a la limitación de hierro.

- **Switch fenotípico.** Recientemente se encontraron tres tipos morfológicos de colonias: lisas (SM), arrugadas (WR) y pseudohifas (PH), en una cepa hipo virulenta de *C. neoformans*, con diferente estructura de los polisacáridos de la cápsula. Las células de las colonias WR fueron las más virulentas en un modelo de infección pulmonar en ratas. Este fenómeno de switch fenotípico podría representar una vía de generación de diversidad fenotípica de levaduras patógenas para la sobrevivencia en un amplio rango de microambientes (28).

Hasta hoy se conoce muy poco con respecto a la regulación de la expresión de estos factores de virulencia o de las vías de señalización del ambiente que disparan la expresión de los genes. Los resultados de las investigaciones sobre las proteínas fúngicas que detectan señales del ambiente así como proteínas de fosfotransferencia (phosphotransfer proteins), esenciales para la regulación de una respuesta adaptativa a una provocación del ambiente, han identificado proteínas señales que aparecen ser funcionalmente únicas en hongos, bacterias y plantas superiores, lo que sugiere una especificidad suficiente como para poder desarrollar drogas antifúngicas que puedan inhibir la actividad de estas proteínas, que al mismo tiempo no sean tóxicas para las células de los mamíferos.

La consecuencia de este tipo de estudios básicos de los hongos ofrece sin duda alguna contribución efectiva para la identificación de nuevos blancos para drogas antifúngicas y nuevas estrategias para la prevención de las micosis.

Referencias

1. Alvarez M, Casadevall A. 2006. Phagosome extrusion and host-cell survival after *Cryptococcus neoformans* phagocytosis by macrophages. *Curr Biol*. 16:2161-2165.
2. Beauvais A, Schmidt C, Guadagnini S, Roux P, Perret E, Henry C, Paris S, Mallet A, Prevost MC, Latgé JP. 2007. An extracellular matrix glues together the aerial-grown hyphae of *Aspergillus fumigatus*. *Cell Microbiol*. 9:1588-1600.
3. Borges-Walmsley MI, Walmsley AR. 2000. cAMP signalling in pathogenic fungi: control of dimorphic switching and pathogenicity. *Trends Microbiol*. 8: 33-141.
4. Calderone R, Diamond R, Senet JM, Warmington J, Filler S, Edwards JE. 1994. Host cell-fungal interactions. *J Med Vet Mycol*. 32 (Suppl.1):151-168.
5. Calderone R, Fonzi WA. 2001. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol*. 9:327-335.
6. Calera JA, Calderone RA. 2002. Signaling and the biology of human fungal pathogens. In: Calderone RA, Cihlar RL (Eds.). *Fungal Pathogenesis: Principles and Clinical Applications*. Marcel Dekker, New York. pp. 115-137.
7. Casadevall A, Pirofski LA. 1999. Host-pathogen interactions: Redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infect Immun*. 67:3703-3713.
8. Casadevall A, Pirofski LA. 2001. Host-pathogen interactions: The attributes of virulence. *J Infect Dis*. 184:337-344.
9. Casadevall A, Pirofski LA. 2003. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nature Rev Microbiol*. 1:17-24.
10. Casadevall A, Steenbergen JN, Nosanchuk JD. 2003. 'Ready made' virulence and 'dual use' virulence factors in pathogenic environmental fungi – the *Cryptococcus neoformans* paradigm. *Curr Opinion Microbiol*. 6:332-337.
11. Feldmesser M. 2004. Virulence factors that protect the fungus from elimination. In: San Blas G, Calderone RA (Eds.). *Pathogenic Fungi: Host Interactions and Emerging Strategies for Control*. Caister Academic Press, Norfolk, England. pp. 97-127.
12. Fidel PL. 2004. History and new insights into host defense against vaginal candidiasis. *Trends Microbiol*. 12:220-227.
13. Fidel PL, Barousse M, Espinosa T, Ficarra M, Sturtevant J, Martin DH, Quayle A, Dunlap K. 2004. An intravaginal live *Candida* challenge in humans leads to new hypothesis for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Inf Immun*. 72:2939-2946.
14. Ghannoum MA. 2000. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 13:122-143.
15. Gow NAR, Brown AJP, Odds FC. 2002. Fungal morphogenesis and host invasion. *Curr Opinion Microbiol*. 5:366-371.
16. Hube B. 2009. Fungal adaptation to the host environment. *Curr Opinion Microbiol*. 12:347-349.
17. Kwong-Chung KJ, Edman JC, Wickes BL. 1992. Genetic association of mating types and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*. 60:602-605.
18. Latgé JP. 2001. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol*. 9:382-389.
19. Latgé JP. 2003. *Aspergillus fumigatus*, a saprotrophic pathogenic fungus. *Mycologist*. 17:56-61.
20. Ma H, Croudace JE, Lammas DA, May RC. 2006. Expulsion of live pathogenic yeast by macrophages. *Curr Biol*. 16:2156-2160.

21. Patel R, Paya CV. 1997. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 10:86-124.
22. Pirofski LA, Casadevall A. 2008. The Damage-Response framework of microbial pathogenesis and infectious diseases. In: Huffnagle GB, Noverr MC (Eds.). *GI Microbiota and Regulation of the Immune System*. Landes Bioscience & Springer Science, New York. pp. 135-146.
23. Rementeria A, López-Molina N, Ludwig A, Vivanco AB, Bikandi J, Pontón J, Garaizar J. 2005. Genes and molecules involved in *Aspergillus fumigatus* virulence. *Rev Iberoam Micol.* 22:1-23.
24. Schaller M, Korting HC, Hube B. 2004. Virulence factors that promote invasion of *Candida albicans*. In: San Blas G, Calderone RA (Eds.). *Pathogenic Fungi: Host Interactions and Emerging Strategies for Control*. Caister Academic Press, Norfolk, England. pp. 97-127.
25. Soll DR. 1997. Gene regulation during high-frequency switching in *Candida albicans*. *Microbiology.* 143:279-288.
26. Soll DR, Lockhart SR, Zhao R. 2003. Mating and virulence of *Candida albicans*. *Mycologist.* 17:64-69.
27. Sudbery P, Gow N, Berman J. 2004. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 12:317-324.
28. Sullivan D. 2000. The many faces of *Cryptococcus neoformans*. *Trends Microbiol.* 8:14.
29. Sundstrom P. 1999. Adhesins in *Candida albicans*. *Curr Opin Microbiol.* 2:353-357.
30. Wickes BL, Kwon-Chung KJ. 2002. Genetic basis of pathogenicity in *Cryptococcus neoformans*. In: Calderone RA, Cihlar RL (Eds.). *Fungal Pathogenesis: Principles and Clinical Applications*. Marcel Dekker, New York. pp. 25-49.

Inmunología de las micosis

Laura E. Castrillón Rivera, Alejandro Palma Ramos

La exposición constante de esporas y células fúngicas en el hombre, animales y plantas es un proceso continuo y natural ya que ellos ocupan un nicho ecológico importante, sin embargo, el aumento de enfermedades por infecciones fúngicas representa el mayor desafío en la salud humana en el mundo entero ya que se asocian con altas tasas de morbilidad y mortalidad, aunque aún no son consideradas como una cuestión prioritaria del sistema nacional e internacional (1).

En años recientes, el aumento en la incidencia de patologías en donde los hongos aparecen como microorganismos emergentes se ha asociado con la susceptibilidad en pacientes que presentan cierto grado de inmunodeficiencia como es el caso de tratamientos con inmunosupresores (trasplantes), cáncer, neonatos, ancianos, la enfermedad del SIDA e infecciones nosocomiales entre otras.

Estas infecciones se observan principalmente con hongos oportunistas quienes normalmente se presentan como comensales y cuando se modifica la capacidad de resistencia en un hospedero susceptible. Entre los principales factores de riesgo para las infecciones oportunistas se encuentran:

neutropenia, diabetes, tratamientos extensivos con antibióticos y uso de inmunosupresores entre otros. Por esta razón se ha despertado gran interés en el conocimiento del manejo de la respuesta inmune del hospedero hacia los factores de virulencia de los hongos (patógenos primarios u oportunistas) los cuales se hacen más evidentes cuando la función inmunitaria está disminuida (2).

Los hongos patógenos representan un pequeño grupo de microorganismos que pueden ser adquiridos por una variedad de rutas que incluyen la inhalación de esporas (*A. fumigatus*) o por contacto directo en piel (*Trichophyton rubrum*). El hongo comensal puede establecer infecciones por el rompimiento de barreras de mucosas o por cambios en la flora bacteriana (*C. albicans*). El espectro de las enfermedades micóticas va desde las micosis superficiales, enfermedades alérgicas (aspergilosis broncopulmonar) a las micosis profundas como es la meningitis criptocócica. Las enfermedades micóticas se presentan tanto en hospederos normales como inmunocomprometidos, aunque en estos últimos se presentan con mayor incidencia.

Para entender la relación que establece el hongo con su hospedero susceptible es necesario recordar que estos microorganismos son saprófitos, aeróbicos, eucariontes y su crecimiento óptimo es de 25 a 30°C, algunos presentan dimorfismo y su replicación puede ser sexual o asexual. Es importante reconocer que los requerimientos para la adaptación de la vida saprófita al hospedero son extremos ya que trae consigo cambios abruptos en un número de parámetros ambientales tales como la temperatura, metabolismo del carbono, adquisición de hierro, adaptación al pH y a tensiones de gases como O₂ y CO₂ (3).

Cuando los hongos logran infectar, diseminarse y replicarse en hospederos susceptibles es necesario conocer los factores de virulencia que le permiten realizar estos procesos, entre ellos se encuentran: termo tolerancia, adhesinas, producción de enzimas, componentes de su pared celular, presencia de cápsula, capacidad de síntesis de melanina, capacidad de formación de biopelículas (4), síntesis de toxinas, dimorfismo y receptores hormonales (5,6). Para cada uno de ellos el hospedero monta respuestas específicas que contrarrestan su acción las cuales pueden identificarse como mecanismos de inmunidad innata y mecanismos de inmunidad adaptativa.

Inmunidad innata (inespecífica, natural)

La inmunidad innata o natural consiste en un conjunto de mecanismos entre los que se encuentran productos microbicidas presentes en suero y tejidos, como son anticuerpos, complemento, enzimas, péptidos antimicrobianos así como diferentes condiciones fisiológicas dependiendo del tejido (pH, tensión de oxígeno, concentración de sales etc.), estos mecanismos son considerados como la primera línea de defensa del hospedero que impiden la colonización y diseminación de hongos

con potencial patogénico o permiten su asociación como comensal, lo que ocurre en el caso de las levaduras oportunistas (7,8). Entre estas barreras se encuentran la piel, moco, secreciones y fluidos corporales, y si los microorganismos logran rebasarlas, se activan otros mecanismos defensivos destinados a eliminarlos. En estos mecanismos participan: las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos, macrófagos), los eosinófilos de los tejidos y la sangre, las células asesinas naturales (células NK del inglés Natural Killer) y varias moléculas solubles como las citocinas o interleucinas (IL), los interferones (IFN), quimiocinas, péptidos antimicrobianos y el factor de necrosis tumoral entre otros (9).

Tradicionalmente la respuesta inmune ha sido dividida como inmunidad innata y adquirida. Las principales diferencias entre ambas respuestas son los mecanismos y tipos de receptores usados para el reconocimiento antigénico. En la inmunidad específica, los receptores reconocen a los microorganismos infecciosos e identifican antígenos propios y del medio. Esto es dañino para el hospedero, ya que la activación del sistema inmune por tales antígenos puede conducir a enfermedades autoinmunes y alergias. En cambio, en la inmunidad natural, los receptores reconocen estructuras altamente conservadas presentes en un gran grupo de microorganismos. Estas estructuras son designadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y los receptores involucrados en identificarlas son llamados receptores para reconocimiento del patrón (9-11).

La respuesta natural o inespecífica no discrimina entre las diferentes sustancias extrañas y no crea memoria inmunológica. Aunque la inmunidad innata es muy eficaz como defensa frente a infecciones y cáncer, muchas veces es insuficiente para eliminar el estímulo antigénico, por lo que el sistema inmune ha desarrollado otros mecanismos como

la inmunidad adquirida o específica que tiene como principal fin perpetuar y optimizar la respuesta inflamatoria para la eliminación del patógeno por esta razón, la delimitación entre inmunidad innata e inmunidad adquirida no es posible.

Los principales procesos efectores de la inmunidad innata son la inflamación y la fagocitosis. La inflamación juega tres papeles esenciales en combatir la infección. El primero es entregar moléculas efectoras y células al sitio de infección para aumentar la muerte de los microorganismos invasores por la línea frontal de macrófagos. La segunda es proporcionar una barrera física en la forma de micro coagulación vascular para prevenir la diseminación de la infección en el sistema sanguíneo y la tercera es promover la regeneración del tejido dañado. Por sus características de duración y células que participan, la inflamación se clasifica en aguda y crónica.

La fagocitosis es el mecanismo básico que opera en la inflamación para lograr la eliminación o aislamiento del agente perjudicial o del tejido dañado, consiste en la unión del microorganismo a la superficie de la célula fagocítica especializada (PMN, macrófago) y englobamiento para crear un fagosoma al que se unen lisosomas. La fusión de los gránulos de los fagocitos origina la destrucción del microbio por los siguientes mecanismos (12-15): a) Dependientes del oxígeno donde se generan radicales tóxicos antimicrobianos (como el O_2^- , H_2O_2 , OH^- , O_2^{1-}) que a su vez pueden reaccionar para dar otras sustancias tóxicas como hipocloritos y cloruros, b) Dependientes del óxido nítrico (NO) que es un metabolito sintetizado a partir de la L-arginina, participa en procesos como regulación de la presión arterial, citotoxicidad y comunicación celular y c) Mecanismos independientes del oxígeno: Liberación de enzimas hidrolíticas como son lisozima, proteínas catiónicas, proteasas etc., que inducen efectos bactericidas o bacteriostáticos.

Inmunidad adquirida (específica, adaptativa)

La respuesta inmune específica es un sistema integrado de defensa del hospedero en el que participan numerosas células y moléculas que actúan en cooperación, los más importantes son los linfocitos, los anticuerpos y las citocinas. La inmunidad específica además de retener muchos de los mecanismos de la inmunidad natural para eliminar a los invasores extraños, ha añadido dos propiedades importantes: 1) es capaz de recordar cada encuentro con el antígeno, de tal manera que los contactos posteriores desarrollan una respuesta amplificada, y 2) amplifica los mecanismos protectores de la inmunidad natural haciendo que estos microorganismos sean eliminados más fácilmente en su lugar de entrada. A pesar de existir claras diferencias entre los componentes de la inmunidad natural y los de la específica, en la mayoría de los casos ambas colaboran entre sí obteniendo una mayor actividad, potenciándose unos a otros.

La inmunidad adquirida o adaptativa se puede clasificar en base a las células y moléculas que intervienen como Inmunidad humoral e Inmunidad celular. La inmunidad humoral puede ser transferida por medio de plasma o suero en donde se encuentran los anticuerpos que son las moléculas efectoras de este tipo de inmunidad en contraste, la inmunidad celular se transfiere mediante células de la sangre, del timo, bazo, ganglios linfáticos etc.

Las principales características de la respuesta inmune adaptativa son la especificidad y la memoria inmunológica. La especificidad se basa en la existencia de un amplio repertorio de receptores presentes en linfocitos los que son capaces de reconocer particularmente regiones moleculares de estructuras propias y ajenas denominadas genéricamente epítopos o determinantes antigénicos.

La respuesta inmune adaptativa se desarrolla mediante dos mecanismos fundamentales: respuesta inmune humoral, donde los linfocitos B juegan un papel preponderante y la respuesta inmune celular, donde los linfocitos T son las células fundamentales.

La respuesta inmune adaptativa se inicia con las células dendríticas (CDs) y/o por los macrófagos residentes (o aquellos que son diferenciados de monocitos circulantes) actúan como células presentadoras de antígeno (APC) para estimular a los linfocitos T. Cuando las CDs son activadas y presentan los péptidos bacterianos—previa unión de estos a las moléculas de histocompatibilidad de estas células—viajan al nódulo linfático más cercano para activar a las células T y se desencadenan las siguientes fases:

1. **Fase de reconocimiento:** Consiste en la unión del antígeno extraño a los receptores específicos existentes en la membrana de los linfocitos maduros. Los linfocitos B que median la inmunidad humoral, expresan moléculas de anticuerpos en su superficie, las cuales se unen a proteínas extrañas, polisacáridos o lípidos en su forma soluble; los linfocitos T, responsables de la inmunidad celular expresan los llamados receptores de la célula T (TCR), que reconocen pequeñas secuencias de péptidos antigénicos uniéndose a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) sobre la célula presentadora de antígeno. Los primeros en efectuar este reconocimiento son los linfocitos TCD4.
2. **Fase de activación:** Secuencia de eventos que se producen en los linfocitos como resultado del reconocimiento antigénico específico. Todos los linfocitos experimentan dos cambios fundamentales que son la proliferación y la diferenciación.
3. **Fase efectora:** Los linfocitos T diferenciados en células efectoras migran hacia los sitios de agresión, donde desarrollan sus funciones de

eliminación de los patógenos, mientras los linfocitos B las ejecutan en los propios órganos periféricos. Muchas de estas acciones efectoras promueven la participación de células no linfoides y de mecanismos de inmunidad innata, a saber: anticuerpos opsonizantes que favorecen la fagocitosis por parte de macrófagos y neutrófilos PMN; anticuerpos que activan el sistema del complemento; inmunoglobulinas E que estimulan la desgranulación de mastocitos; citocinas liberadas por los linfocitos T, necesarios para estimular la inmunidad natural (16).

Para entender las respuestas de la inmunidad celular es importante conocer que los linfocitos T se clasifican en dos subpoblaciones: los CD4+ o cooperadores y los CD8+ o citotóxicos (Tc), estos últimos expresan en su superficie la molécula CD8 y son los responsables de los fenómenos de respuesta inmune de citotoxicidad mediada por células; este sistema es clave frente a infecciones virales, bacterianas y parasitarias, así como frente al crecimiento de células tumorales y rechazo de órganos.

Los linfocitos TCD4+ se subdividen en cuatro clases: células T cooperadoras 1 (Th1), células T cooperadoras 2 (Th2), células cooperadoras T17 (Th17) y células regulatorias (Treg). Las principales funciones asociadas de Th1 en la inmunidad celular es la eliminación de patógenos intracelulares mediante la principal citocina proveniente de esta célula que es el interferón gamma ($\text{IFN}\alpha$). Para el caso de las células Th2 su función principal es la inmunidad humoral, el aclaramiento de ciertos patógenos extracelulares y la alergia mediante la liberación de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. Las células Th17 recientemente reconocidas como el tercer integrante de las células cooperadoras que participan principalmente en procesos inflamatorios y en patologías asociadas con autoinmunidad como son artritis reumatoide o

esclerosis múltiple (17-19), otra función asociada con Th17 es la eliminación de patógenos extracelulares y de manera importante en la resolución de las infecciones micóticas mediante la producción de sus citocinas IL-17, IL-17F, IL-22 e IL-21. El control que permite la regulación de todas estas subpoblaciones de linfocitos TCD4⁺ depende de las células Treg con funciones de inmunosupresión y tolerancia mediante sus citocinas IL-10 y TGF.

La diferenciación de los linfocitos TCD4⁺ en linajes cooperadoras Th1, Th2, Th17 y Treg se inicia con la interacción de células dendríticas con linfocitos TCD4⁺ inmaduros (no comprometidos, naive o Th0). Este proceso involucra diferentes citocinas

y la activación de diferentes cascadas de señalización, así como factores de transcripción lo que resulta de la inducción de receptores a citocinas y quimiocinas que forman parte de mecanismos de retroalimentación positiva o negativa. Las células Th0 se inducen de acuerdo con la concentración antigénica, coestimulación y citocinas presentes, por ejemplo, la diferenciación de Th1 requiere de Interleucina 12 (IL-12) y comprometen a los factores de transcripción T-bet, STAT-1 o STAT-4 (**Figura 1**). En cambio, la diferenciación de Th2 está mediada por la activación de interleucina 4 (IL-4) y los factores de transcripción STAT-6 y GATA-3. La inducción del linaje Treg requiere de las citocinas IL-2 y

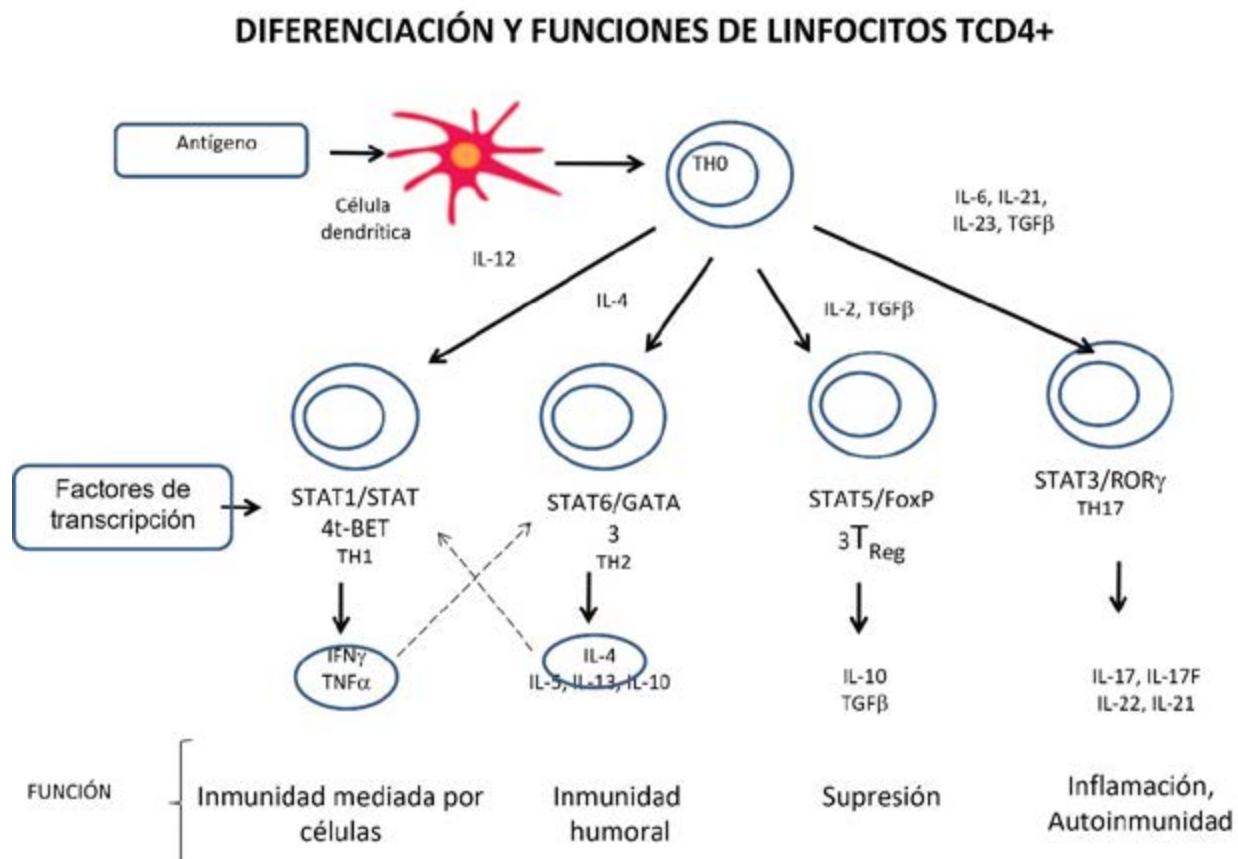


Figura 1. La diferenciación de linfocitos TCD4⁺ se inicia con la presentación antigénica por las células dendríticas con células no diferenciadas (Th0). Este proceso requiere de diferentes citocinas y de la activación de diferentes cascadas de señalización, así como de factores de transcripción que resultan en la síntesis de receptores de quimiocinas y citocinas que participan en los circuitos de regulación entre las diferentes células (Th1, Th2, Th17 y Treg).

TGFb así como del factor de transcripción FoxP3, sin embargo, cuando en presencia del TGFb, interleucina 6 (IL-6) y de la interleucina 23 (IL-23) las células Th0 inducen la diferenciación de los linfocitos Th17 una vez que los factores transcripcionales RORg y STAT3 han sido expresados (20).

Las células TH0 son potencialmente productoras de un espectro completo de perfiles de citocinas siendo las células TH1 y TH2 representantes de los perfiles extremos del mismo, Por lo tanto, hay células TH1 que secretan principalmente IL2 e IFNg y son fundamentales en la regulación de la respuesta celular y las células TH2 que secretan IL4, IL5 e IL10 y participan en la regulación de la respuesta humoral. Recientemente se han descrito a las células T reguladoras (Treg) con fenotipo CD4+CD25+, producen IL10 y factor de crecimiento y transformación beta (TGFb). La interacción de los linfocitos TH0 con las células del sistema innato dirige la diferenciación hacia un patrón TH1, TH2, TH17 o Treg.

Sistema de reconocimiento en inmunidad innata

El sistema inmune innato confiere un reconocimiento rápido de un amplio espectro de patógenos utilizando un repertorio limitado de proteínas codificadas conocidas como receptores de reconocimiento a patrones moleculares asociados a patogenicidad (PAMPs). La exposición de las células inmunes a estos ligandos activa cascadas de señalización intracelulares que inducen y expresan una variedad de genes involucrados en la respuesta inflamatoria. Los receptores de reconocimiento a patrones (PRRs) incluyen a los receptores endocíticos y de señalización (21).

Los receptores endocíticos se encuentran en la superficie de los fagocíticos y promueven la unión del microorganismo y su subsecuente ingesta y destrucción, entre estos se encuentran los receptores a

manosa (MR), carroñeros (scavenger) y los receptores opsónicos como las lectinas de unión a manosa (MBR), proteína C reactiva, proteínas del complemento (CR) y anticuerpos (FcR).

Entre los receptores de señalización se encuentran los receptores tipo Toll (TLRs) que juegan un papel importante en la inducción de la inmunidad innata y adaptativa. Los productos químicos derivados de microorganismos como son los polisacáridos, proteínas, lipopolisacáridos (LPS), peptidoglicanas, lipopéptidos, lípidos y ácidos nucleicos sirven como agonistas hacia estos receptores.

Los receptores "Toll-like" (TLRs) son esenciales para los PRRs y constituyen una nueva familia de proteínas de receptores celulares que intervienen en el reconocimiento de los desafíos microbianos y la subsecuente respuesta inflamatoria en los vertebrados (11,22,23). Los TLRs también reconocen ligandos endógenos inducidos durante la respuesta inflamatoria, entre estos receptores se encuentran:

TLR2: Une a la peptidoglicana de bacterias Gram positivas como el estreptococo y estafilococo, al ácido lipoteicoico, lipoproteínas bacterianas y lipoarabinomanana de micobacterias TLR3: Une RNA de doble cadena, TLR4: Reconoce a la endotoxina bacteriana de bacterias Gram negativas (LPS), TLR5: Une a flagelina de bacterias móviles como *Listeria*, TLR6: Forma un heterodímero con TLR2 que responde a la peptidoglicana y ciertos lípidos, TLR7 y TLR8: Reconocen a RNA de cadena sencilla de genomas de ciertos virus, TLR9: Une a CpG del DNA (no metilado) de patógenos y TLR11: Une a proteínas expresadas por protozoarios (Apicomplexa).

Los dominios citoplásmicos de estos receptores permiten a los TLRs utilizar las mismas moléculas de señalización que utilizan los receptores de IL-1 que incluyen MyD88, la proteína cinasa asociada al receptor de la IL-1 (IL-1R) y el factor 6 activada por el receptor de factor de necrosis tumoral. Estos

procesos de señalización llevan a la producción de citocinas o bien la inducción de la síntesis de moléculas coestimuladoras que permiten la comunicación directa entre células inmunocompetentes.

La participación de los receptores semejantes a Toll son proteínas críticas que permiten el enlace entre la inmunidad innata y adaptativa ya que además de permitir el reconocimiento de muchos patógenos y en consecuencia despertar respuestas de fagocitosis o citotoxicidad, permiten la activación de células presentadoras de antígeno con la consecuente liberación de citocinas responsables de la activación de subpoblaciones de linfocitos T necesarios para la respuesta celular y/o humoral (24).

Reconocimiento y respuesta inmune hacia componentes fúngicos

La pared celular de los hongos es un organelo dinámico, altamente organizado que determina tanto la forma como la viabilidad del hongo, cuando existe un encuentro de estos microorganismos con el hospedero, la respuesta inicial por el sistema inmune innato será determinado por el reconocimiento de los componentes de su pared celular por neutrófilos, monocitos y macrófagos que representan la primera línea de defensa (25,26), más adelante el reconocimiento de estas estructuras con las células dendríticas lleva a la activación de la respuesta inmune adaptativa.

Esta pared celular consta de una matriz extracelular de polímeros de carbohidratos y proteínas, entre los primeros se encuentra la quitina (polímero no ramificado de enlaces $\beta 1,4$ de N-acetil glucosamina), $\beta 1,3$ glucano (polímero de glucosa con ramificaciones cortas de enlaces $\beta 1,6$), el $\beta 1,6$ glucano (polímero de glucosa con ramificaciones $\beta 1,3$) y en el caso de *C. albicans* se presentan mananas (polímero de manosa unido por enlaces α manoproteínas y

glicolípidos. Por estudios de micrografías de transmisión electrónica se ha demostrado que esta estructura de la pared del hongo no es homogénea y se presenta como capas de densidad variable que corresponden a diferentes concentraciones de manoproteínas (proteínas con residuos de manosa) en su superficie, quitina fibrilar y β -glucano proximal a la membrana celular del hongo (Figura 2). Un componente característico de la cápsula de *Cryptococcus* es el polímero conocido como glucuroxylomanano (GXM) que forma parte de más del 90% de su masa. Consiste en un polímero lineal de (1-3-D-manopirana con -D-xylopranosil (Xylp), ácido β -D-glucopiranosilurónico y sustituyentes 6-O-acetilos.

En individuos sanos e inmunológicamente normales, el sistema inmune innato es un centinela eficiente que proporciona protección contra cientos de especies fúngicas con las que se encuentra (27). La resistencia natural hacia las infecciones micóticas depende de productos solubles y de células con posible actividad antifúngica como son los neutrófilos, macrófagos y células dendríticas las cuales tienen un papel dual (28):

- 1. Citotoxicidad:** Una vez que el hongo es reconocido, los fagocitos internalizan estos microorganismos en fagosomas, este hecho permite la entrega local de moléculas y restringe los nutrientes esenciales que llevan al patógeno a la muerte por fagocitosis minimizando el daño a células vecinas que conduce en la eliminación del patógeno (29).
- 2. Producción de citocinas:** cuando estas células son estimuladas por receptores específicos (hacia estructuras del hongo o bien por otras citocinas) que tienen como principal función la estimulación, diferenciación o activación de otras células.

MODELO ESQUEMÁTICO DE LA PARED CELULAR DE HONGOS

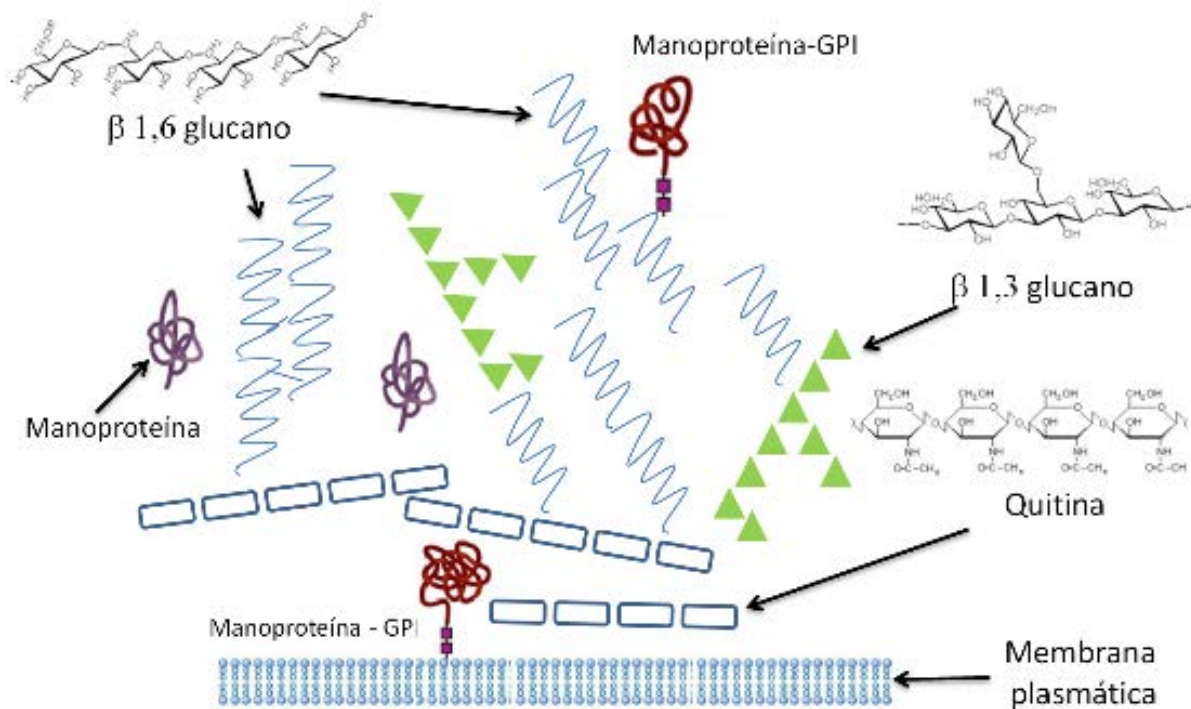


Figura 2. La red molecular de la pared celular de levaduras de hongos se forma por el entrecruzamiento de glucanos β 1,3 entrecruzados con glucanos β 1,6 unidos a quitina. Las manoproteínas (mananas) pueden anclarse a la membrana celular o a los polímeros β 1,6 de glucanos mediante el glucosilfosfatidilinositol (GPI) o encontrarse libres dentro de la pared.

Entre los principales receptores que participan para el reconocimiento a estructuras fúngicas son los receptores a manosa (MR), receptores Toll (TLR2 y TLR4) y dectin-1 (β -glucano) los cuales inducen la síntesis de citocinas por dos rutas de señalización que dependen de los factores de transcripción NF- κ B e IRF3. El reconocimiento de los (1-3) β -glucanos es dependiente de MyD88, la activación de TLR4 y CD14 se induce por las mananas derivadas de *C. albicans* y *S. cerevisiae*, mientras que el receptor clave para la fosfolipomanana de *C. albicans* es el TLR2 (**Cuadro 1**).

La activación de TLRs por componentes de pared celular de *Candida albicans* como Patrón molecular de patogenicidad (PAMP) es múltiple ya que está compuesta de varios polímeros como son: quitina, glucano, manana (polímero de manosa unido por enlaces α), manoproteínas y glicolípidos. La defensa a través de TLR2 y TLR4 hacia *C. albicans* se ha descrito desde el año 2002 por Netea (30) y para *Aspergillus fumigatus* y *A. niger* por Meier (31) en el año 2003 demostrando el control de estas infecciones por medio de estos receptores (32). El bloqueo de TLR2 con anticuerpos específicos inhibe la liberación de TNF α e IL-1 β por células mononucleares

Cuadro 1. Receptores que participan en el reconocimiento de Patrones Moleculares Asociados a Patogenicidad de hongos (PAMPs) 22,33,34 ,35

PRR	PAMP del hongo y género(s)
TLR -1	Glucuronoxylomananas (con TLR2) <i>Cryptococcus</i> Levaduras de <i>C. albicans</i> Hifas de <i>C. albicans</i>
TLR-2	Fosfolipomanana, α -glucano, manana, Glucuroxylomanana (GXM), Fosfolipomanana <i>Cryptococcus</i> Conidias de <i>C. albicans</i> Conidias e hifas de <i>A. fumigatus</i> Conidias e hifas de <i>A. niger</i> Zymosán (<i>S. cerevisiae</i>)
TLR-4	Glucuronoxilomanana (GXM) de <i>C. neoformans</i> O-mananas, rhamnomanas <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Scedosporium</i> Hifas de <i>C. albicans</i> y de <i>A. fumigatus</i> Mananos de <i>C. albicans</i> y de <i>S. cerevisiae</i>
TLR-6	Glucuroxylomananas, fosfolipomananas (con TLR2) <i>Candida</i>
TLR-7	RNA de hongos <i>Candida</i>
TLR-9	DNA de hongos, quitina (?) <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
Dectin-1	Beta glucano de <i>C. albicans</i> , <i>P. carinii</i> , <i>A. Fumigatus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Paracoccidioides</i> , <i>Pneumoxystis</i> , <i>Excserobilum</i>
Dectin-2	Alfa mananos, O-manoproteínas de <i>C. albicans</i> , <i>P. brasiliensis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>M. audouinii</i> , <i>T. Rubrum</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Blastomyces</i>
Dectin-3	α -mananos de <i>Candida</i> y GXM de <i>C. neoformans</i>
DC-SIGN	Carbohidratos tipo manosa, galactomanano, <i>Candida</i> y <i>Aspergillus</i>
Receptor de manosa (CD206)	Azúcares de superficie con manosa terminal, mananos N-acetil D-glucosamina, glicoproteína A de <i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i> y <i>P. carinii</i>
Mincle	Residuos de carbohidratos (α -manosa), gliceroglicolípidos de <i>C. albicans</i> , <i>Malassezia</i> sp, <i>F. Pedrosoi</i> , <i>Pneumocystis</i>
FcgR	Mananas de <i>Candida</i> Glucuronoxylomanana de <i>Cryptococcus</i>
CR3 (CD11b/CD18)	β -glucano, manana, glucuronoxylomanana, HSP60, BAD1 <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i>
Galectina 3	β -manosidos de <i>Candida</i>
Proteínas surfactantes A y D	Mananas, β -glucano, glicoproteína A <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> y <i>Cryptococcus</i>
Pentraxina-3 (PTX3)	Galactomanana de <i>Aspergillus</i>

estimuladas por *Candida* e indica que la liberación de estas citocinas ocurre a través de este receptor.

Los heterodímeros TLR2-TLR6 están implicados para el reconocimiento de levaduras de zymosán (componente de pared celular de *Saccharomyces cerevisiae*), sin embargo, el reconocimiento de la cápsula de *Cryptococcus neoformans* (glucuronoxylomanano GXM) está mediada por TLR4.

Las lectinas tipo C reconocen principalmente estructuras de carbohidratos en los patógenos, recientemente se han reportado a la familia de receptores CLRs (35) que comprenden a Dectin-1, Dectin-2 y Dectin-3 (36) que son proteínas transmembranales con un solo dominio de reconocimiento extracelular (CDRs) presentes en macrófagos y células dendríticas las cuales se expresan intensamente en células mieloides. Dectin-1 tiene especificidad hacia β 1,3 glucanos y transduce su señal vía ITAM mientras que Dectin-2 reconoce α -mananos y transduce su señal vía ITAM que contiene cadena gamma (γ) del receptor Fc (37).

El receptor Dectin-1 participa en la fagocitosis mediando la respuesta inmunológica por la liberación de TNF α e IL-12 en respuesta a los β -glucanos de hongos en cooperación con TLR2 (38,39). Este receptor es necesario para la inducción de respuestas inflamatorias hacia *Pneumocystis carinii* sp muris, *P. brasiliensis*, *C. albicans*, *C. posadasii* y *A. fumigatus* (40). El receptor Dectin-2 es activo en infecciones por *C. albicans* induciendo la diferenciación de Th17 (37).

El receptor Dectin-2 reconoce α -2,2 mananas de *C. albicans* e hifas de *A. fumigatus*, componentes lipofílicos e hidrofílicos de *Malassezia* y una vez activos, disparan la producción de varias citocinas y quimiocinas incluyendo las proinflamatorias Th1, Th17 así como las citocinas Th2, en cambio el receptor Dectin-3 reconoce al glucuronoxylomanano (GXM) de *Cryptococcus neoformans* del serotipo AD y al *Cryptococcus gatti* serotipo B para iniciar la respuesta de

defensa contra la criptococosis mediante las rutas de señalización CARD9 y NF κ B y ERK (41).

Otros receptores que participan en el reconocimiento de estructuras fúngicas son el receptor a manosa del macrófago (MR o CD206), receptor específico de células dendríticas ICAM-3 no integrina (DC-SIGN o CD209) y la lectina circulante que une a manosa (MBL). Todos ellos pueden reconocer dominios de carbohidratos y participan en el reconocimiento de hongos, así como en la modulación de la respuesta inmune (25).

Los receptores de manosa se expresan predominantemente como parte de la ruta endocítica de macrófagos y subpoblaciones de células dendríticas, estas moléculas tienen una cola que carece de los motivos clásicos de señalización, sin embargo, pueden inducir la producción de IL-12, GM-CSF, IL-18 e IL-6. También se ha reportado su capacidad para la inducción de células Th17 en humanos en respuestas ante *C. albicans* (42).

Así como Dectin 2, el receptor Mincle (macrophage inducible C-type lectin) reconocen estructuras de manosa y requieren del adaptador Fc para activar Syk y CARD9 para lograr la expresión de TNF α , IL-10 y las quimiocinas CXCL1, CXCL2 cuando reconocen a *C. albicans*, *Malassezia* y *F. pedrosoi* (34).

En el año 2004 se ha propuesto que la señal que inducen en el hospedero los polímeros de azúcar de los hongos depende de un "código glucano" el cual se determina por la naturaleza del azúcar, tipo de anómero, tipo de enlace y ramificación, así como por la longitud de las cadenas de oligosacáridos. Esta propuesta se ha desarrollado en modelos experimentales de *Candida* ya que la regulación de los arreglos de carbohidratos en su pared celular depende del estímulo del hospedero y juegan un papel importante en este intercambio lo que regula el balance entre saprofitismo y parasitismo y en la resistencia e infección (43).

Es muy importante reconocer que la inmunidad innata es capaz de discriminar entre componentes de los microorganismos patógenos de los propios, sin embargo, la activación de la inmunidad innata puede ser un prerrequisito para disparar la inmunidad adaptativa, la cual es influenciada por la generación de las células TH y consecuentemente la producción de citocinas efectoras por estas células. Por lo tanto, a través del reconocimiento de patógenos o sus productos, los receptores Toll (TLRs) pueden inducir la producción de citocinas como IL-12 e IL-18 en las células presentadoras del antígeno (CPA). Estas citocinas funcionan como moléculas “instructoras” de las células T para diferenciarse en TH1 y por lo tanto el aumento de la secreción del interferón- γ (IFN γ) y con ello promover la inmunidad celular.

Las células dendríticas (CDs) son consideradas como el puente entre las respuestas innatas y adaptativas, estas células son muy eficientes en la presentación antigénica, expresan muy bajos niveles de antígenos de histocompatibilidad clase II (MHC II) cuando son inmaduras y son fuertemente fagocíticas y llegan a los tejidos vía la circulación una vez que han madurado. La activación de la respuesta inmune adaptativa es un paso crucial en el control de la infección por hongos de importancia médica y la participación de las células dendríticas es crucial en el manejo de las infecciones de hongos patógenos. El reconocimiento y/o opsonización de hongos por células dendríticas inmaduras y por otros fagocitos puede ser mediada por receptores de complemento (CRs), proteínas que unen a manosa (MRs) receptores Fc (FcRs), CD18, VLA-5, pentrexinas y receptores Toll (TLRs).

Una vez que el hongo es fagocitado y ocurre la señalización para la síntesis de TNF α , las células dendríticas inmaduras migran vía los vasos linfáticos hacia los nódulos linfáticos donde maduran y expresan altos niveles de MHC II y moléculas coestimuladoras para estimular respuestas de linfocitos

T como se ha demostrado para *H. capsulatum*, *C. neoformans*, *C. albicans* y *A. fumigatus* con la subsecuente presentación antigénica para la estimulación y proliferación de linfocitos (44).

Se ha reportado una plasticidad funcional de las CDs en respuesta a las diferentes formas de *A. fumigatus* en donde estas células son capaces de discriminar entre las diferentes formas (conidio versus hifa) en términos de su producción de citocinas (IL12 versus IL-4/IL-10) (45) así como la ingesta de levaduras de *C. albicans* activa a las CDs para la producción de IL-12 y la activación de células TH1 mientras que la ingesta de hifas inhibe la IL-12 y la activación de TH1 induciendo la producción de IL-4 (46). Con estas observaciones se demuestra la capacidad para distinguir diferentes formas de las especies fúngicas (morfotipos) y el manejo de las respuestas TH1 versus TH2 (**Figura 3**).

La predominancia de las citocinas TH1 sobre TH2 correlaciona con la protección contra varias micosis (47). Esto significa que cuando se manifiesta el perfil de citocinas TH1 aparece un aumento de la actividad citotóxica de neutrófilos y macrófagos y por lo tanto las respuestas de inmunidad celular, en cambio un perfil TH2 se caracteriza por la presencia de las interleucinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 que favorecen en su conjunto las respuestas de producción de anticuerpos o respuestas humores los cuales a la fecha tienen un papel en la protección contradictorio en infecciones por hongos.

En las últimas dos décadas, la inmunopatogénesis de las infecciones por hongos podría explicarse en términos del balance TH1/TH2, mientras que el papel patogénico puede aún aplicarse a una alteración de la función de estas subpoblaciones. La regulación recíproca de ambas poblaciones actualmente es cuestionada, ya que es la subpoblación de linfocitos Treg (CD4⁺ CD25⁺ Fox3⁺) es la que controla las funciones de TH1 y de TH2. La capacidad para inhibir las respuestas innatas y adaptativas

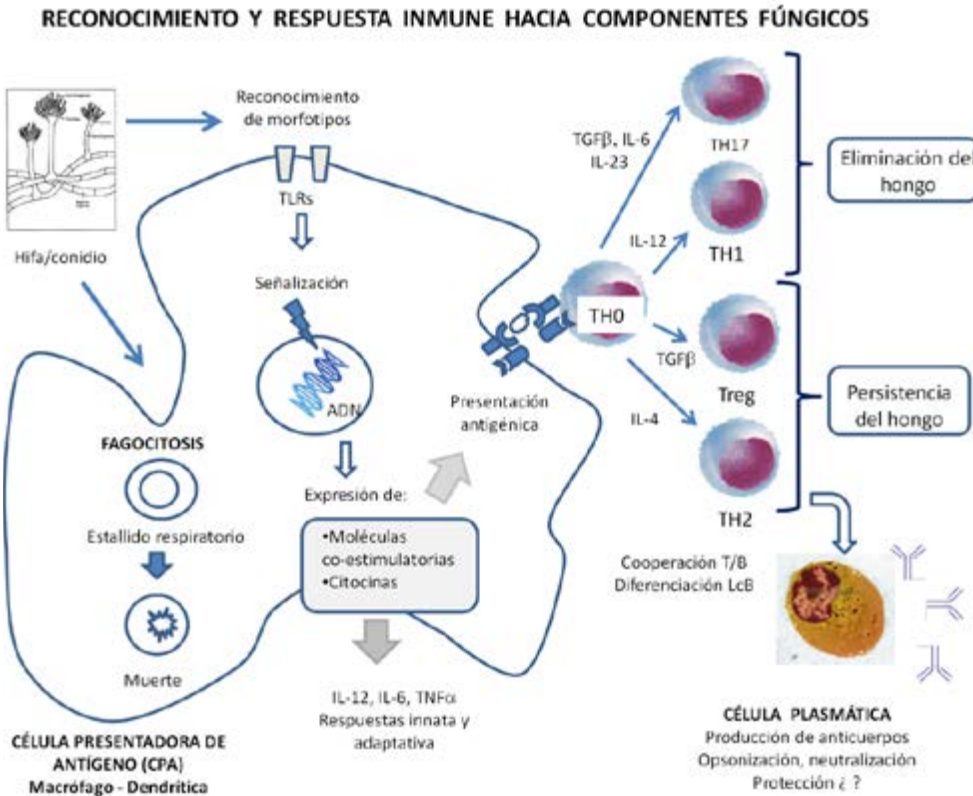


Figura 3. El reconocimiento de estructuras fúngicas en la inmunidad innata por las células presentadoras de antígeno, depende de receptores TLR específicos a los morfotipos (levadura/hifa) que generan señales intracelulares que al llegar al núcleo expresan citocinas. Estas moléculas tienen la capacidad de amplificar la respuesta innata o de iniciar la respuesta adaptativa la cual se complementa con el reconocimiento del antígeno y moléculas co-estimuladoras. El resultado de esta presentación antigénica permitirá la diferenciación de linfocitos T y B. En el caso de la diferenciación a TH1 y TH17 se logrará la eliminación del hongo y la protección por anticuerpos se observa cuando estos participan en procesos de opsonización y neutralización.

contra los hongos se requiere de las células Treg para la generación de tolerancia protectora, sin embargo, pueden dañar la eficacia inmune y ocasionar la persistencia del hongo.

La descripción reciente de la población CD4+ TH17 y la inducción de esta estirpe celular por hongos y la ruta de la IL-17 -que corresponde a la principal citocina producida por TH17- se ha demostrado que juega un papel importante en la protección antifúngica por el hospedero. Los pacientes con deficiencia en respuestas específicas hacia TH17 son fuertemente susceptibles a presentar candidiasis mucocutánea lo que sugiere su papel protector en esta patología (48).

Aunque las respuestas inflamatorias con componentes esenciales para la protección contra infecciones por hongos, su desregulación puede empeorar estas enfermedades en infecciones oportunistas y no-oportunistas (49). El desarrollo de rutas IL-23/IL-17 actúa como regulador negativo a las respuestas mediadas por TH1 hacia los hongos y producen respuestas inflamatorias previamente atribuidas a respuestas incontroladas de TH1 (50) y aunque muchos estudios se han enfocado a los aspectos patológicos de las células productoras de IL-17 en las enfermedades autoinmunes, su papel protector en la inmunidad antifúngica también se ha reconocido recientemente (48).

Previamente se ha demostrado que en infecciones por *Candida* existen respuestas diferenciales hacia receptores opsónicos (a inmunoglobulinas y complemento) y no opsónicos (a manosa), encontrándose que la activación de los primeros induce susceptibilidad a la infección (TH2) en contraste del reconocimiento de residuos de manosa se generan señales protectoras (TH1) (51,52), sin embargo los mecanismos de inmunidad innata hacia infecciones fúngicas ha reconocido el papel protector de TH17 así como de las citocinas IL-23 e IL-17 sobre las infecciones fúngicas por *C. neoformans* y *P. brasiliensis*. La neutralización de IL-23 o IL-17 aumentan la severidad de infecciones por *P. carinii*. (53). Con este tipo de hallazgos en la actualidad se propone que las respuestas TH hacia componentes fúngicos no depende del morfotipo que es fagocitado y presentado sino al tipo de señalización iniciada por el ligando en células dendríticas. La generación de respuestas TH1 dirigida por IL-12 es esencial para respuestas protectoras antifúngicas a través del IFN γ y con ayuda de anticuerpos opozonizantes.

La interleucina 22 (IL-22) juega un papel protector en la defensa y protección de mucosas. Es producida por células Th22, Th1 y Th17. Esta citocina regula la homeostasis intestinal cutánea, así como la regeneración de mucosas por la activación de la ruta JAK/STAT.

La expresión de su receptor está restringida a tejidos y no a las células del sistema innato por lo que ejerce control sobre la homeostasis tisular. La IL-22 participa en el control de *C. albicans* en mucosas aún en ausencia de Th1 y Th17 (54).

Recientemente se ha reportado el papel de una nueva interleucina que participa en el control de los procesos inflamatorios en las infecciones fúngicas, se trata de la interleucina 37 (IL-37), esta molécula pertenece al miembro de la familia de la IL-1 y en estudios experimentales en ratón ha demostrado

ser capaz de reducir el reclutamiento de neutrófilos y disminuir la producción de citocinas en la infección por *Candida* y ha demostrado su capacidad de inhibición de la inflamación en aspergilosis murina por lo que se ha considerado su uso en la terapéutica para esta infección (55,56). También se ha relacionado que los niveles altos de IL-37 así como de la IL-35 tienen un impacto negativo en la progresión del eumicetoma por *Madurella mycetomatis* (57).

Para entender el papel de los anticuerpos en la inmunidad hacia los hongos es importante recordar que estos tienen la capacidad de neutralización de toxinas, fijación de complemento, opsonización y activación de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, sin embargo, su capacidad protectora en la inmunología en infecciones por hongos es controversial ya que la presencia de anticuerpos resultantes de las infecciones por *C. neoformans* o *C. albicans* ni su transferencia pasiva induce protección ante estos microorganismos. Por lo tanto, el papel de los anticuerpos en infecciones por hongos es útil para el diagnóstico ya que niveles altos sugieren reactivación de focos micóticos (respuestas TH2 no protectoras) y una disminución en su título puede sugerir estados de inmunodeficiencias (44,58,59).

Mecanismos de evasión de la respuesta del hospedero

Para evitar los mecanismos de resistencia inmune del hospedero, los hongos han desarrollado una variedad de estrategias que les permite su sobrevivencia, las cuales pueden dividirse en tres categorías: Escudo, control y ataque. El primero se refiere a la capacidad de esconder sus patrones de patogenicidad para no ser detectado por las moléculas de reconocimiento (o PRRs), el control ocurre cuando el hongo activa mecanismos inhibitorios de respuesta inmune y el tercero corresponde al ataque en donde

el patógeno produce moléculas que destruyen o inhiben las defensas del hospedero (2).

La respuesta inmune varía con respecto a la especie de hongo encontrado y el sitio anatómico de la infección. El morfotipo del hongo (levadura, pseudohifa o hifa) puede ser un determinante importante en la respuesta del hospedero. Mientras que las levaduras y esporas son fagocitadas eficientemente, las hifas de gran tamaño evitan la ingestión.

Los hongos patógenos han desarrollado mecanismos que eluden y abaten las defensas del hospedero. Algunos hongos sobreviven dentro de los fagocitos evadiendo sus mecanismos citotóxicos (60) y diseminan en el hospedero, ya que las células utilizan mecanismos intracelulares o extracelulares que dependen de la especie infectante, morfotipo y ruta de exposición (61).

Los factores de virulencia y los productos del hongo que son secretados pueden interferir con la maduración de las CDs, resultando en una interacción dinámica entre el microbio y el hospedero con el resultado final de infección localizada que es eliminada o su inicio como infección crónica que disemina y puede comprometer la supervivencia del paciente debido a que son las CDs quienes sirven de puente entre las respuestas innatas y adaptativas en el hospedero.

Los hongos patógenos tienen varias maneras de dañar a sus hospederos. Aun cuando los microambientes titulares son diferentes de su hábitat natural, ellos pueden sobrevivir adaptando su metabolismo a temperaturas mayores y desarrollando mecanismos que evaden las defensas del hospedero entre los que se describen en el **Cuadro 2**.

Para poder conocer el balance que se establece entre la relación hospedero-parasito en infecciones fúngicas es importante conocer cuáles son los mecanismos de evasión de la resistencia inmune de estos microorganismos entre los que sobresalen su

capacidad de resistencia, supervivencia y capacidad de replicación dentro de los fagocitos, habiéndose reportado para *S. schenckii*, *H. capsulatum*, *A. fumigatus*, *C. albicans*, *C. neoformans* y *P. brasiliensis*. Este proceso se logra gracias a la capacidad enzimática de estos patógenos para neutralizar los mecanismos citotóxicos de estas células por metabolitos fúngicos como son la flavo-hemoglobina denitrosilasas, GSNO reductasas, superóxido dismutasas, catalasas, tiol peroxidases, glutaredoxinas, GSH peroxidases, GSH S-transferasas, GSH reductasas, metionin sulfóxido reductasas, melaninas, manitol y trealosa (61).

Otros mecanismos de evasión de la respuesta inmune en los hongos son las diferencias en la señalización que permiten dirigir respuestas TH2, producción enzimática de moléculas con capacidad hidrolítica hacia moléculas de la respuesta inmune (citocinas, anticuerpos y factores de complemento), síntesis de micotoxinas (con capacidad inmunosupresora), inducción de respuestas supresoras por antigenemia y activación de poblaciones reguladoras de linfocitos T (Treg).

Las biopelículas fúngicas consisten en una densa red de levaduras, hifas y pseudohifas, recubiertas por una matriz extracelular y frecuentemente asociada con bacterias. Su formación es un proceso complejo y se ha asociado con especies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Rhodotorula*, *Pneumocystis*, *Coccidioides*, *Zigomicetos*, *Blastomyces*, *Malassezia* y *Trichosporon*. Entre los principales problemas asociados a la presencia de estas biopelículas es su elevada resistencia a los antifúngicos, así como a los mecanismos de respuesta inmunitaria por el hospedero que los contiene (4).

El sistema de fijación del complemento es una maquinaria importante para la resistencia ante las infecciones fúngicas. Se puede activar mediante tres rutas diferentes por el reconocimiento de

Cuadro 2. Mecanismos de evasión de las defensas del hospedero por hongos (15,44,63,64,65)

Mecanismo	Hongo
Activación del sistema del complemento	<i>C. neoformans</i> <i>C. albicans</i>
Sobrevivencia intracelular y multiplicación	<i>H. capsulatum</i> <i>P. brasiliensis</i>
Desregulación de la presentación antigénica por macrófagos	<i>C. neoformans</i>
Efecto inmunosupresor de antígenos fúngicos sobre la producción de citocinas por fagocitos mononucleares	<i>C. neoformans</i>
Inmunosupresión inducida por antigenemia	<i>C. immitis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>P. brasiliensis</i>
Estimulación de células supresoras	<i>C. neoformans</i> , <i>P. brasiliensis</i>
Interferencia con la actividad fungicida de fagocitos por productos derivados del hongo hacia los metabolitos derivados del oxígeno y del óxido nítrico	<i>H. capsulatum</i> , <i>C. albicans</i> <i>C. neoformans</i> , <i>A. fumigatus</i> <i>S. schenckii</i> , <i>W. dermatitidis</i>
Polarización de respuestas de linfocitos T (TH2)	<i>C. albicans</i>
Formación de biopelículas	<i>C. albicans</i> , <i>A. fumigatus</i> <i>C. neoformans</i> , <i>Rhodotorula</i> , <i>Pneumocystis</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Zigomicetos</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Malassezia</i> , <i>Trichosporon</i>
Interferencia de NETosis	<i>A. fumigatus</i> <i>C. neoformans</i>
Inhibición del ataque del complemento por captura de sus reguladores	<i>C. albicans</i> , <i>Aspergillus</i> spp
Células titán	<i>C. neoformans</i>

componentes superficiales del hongo, las cuales son: clásica, lectinas y alternativa que difieren de los componentes que participan en cada una de ellas. El resultado de su activación conduce a la lisis del microorganismo y a la activación de varias respuestas biológicas principalmente proinflamatorias. Para evitar la activación de este sistema, tanto *C. albicans* como *Aspergillus* spp. secretan proteínas que se unen a las moléculas regulatorias del sistema del complemento evitando así la cascada de activación y por tanto el ataque celular (2,62).

Criptococosis: El deterioro del sistema inmune del hospedero favorece el establecimiento de *C. neoformans*, la sepsis por este hongo ocasiona una activación masiva de la ruta alterna del complemento así el microorganismo elimina los componentes de este sistema y hace al hospedero más susceptible a la infección, otro mecanismo depende del tipo de inmunoglobulinas hacia glucuroxylomanana (GXM componente de su cápsula) que no contribuye a la opsonización, además los componentes de su cápsula desregulan la actividad

presentadora del antígeno del macrófago y tienen actividad inmunosupresora debido a su capacidad de síntesis de IL-6 e IL-10 y por su función en la inhibición en la linfoproliferación e inducción de clones de linfocitos T supresoras (Ts) (61).

Por otra parte, la cápsula enmascara los ligandos potenciales de la pared celular y presenta una superficie anti fagocítica. Por lo tanto, se reduce el estallido respiratorio y la producción de citocinas protectoras interfiriendo así con la respuesta inmune (66). Mas allá de la fagocitosis, la internalización con la sobrevivencia de este patógeno facilita su diseminación, este hongo puede ser secuestrado en los tejidos por la maduración de macrófagos en células gigantes multinucleadas y formación de granulomas (63).

La melanina corresponde a un pigmento de alto peso molecular producido por la polimerización de compuestos fenólicos y/o indólicos (67). Está presente como molécula amorfa negativamente cargada. Su principal función es contribuir a dar fuerza mecánica a la pared celular, reducir la susceptibilidad a la degradación enzimática y la resistencia a la radiación ultravioleta. Los hongos melanizados tienen un aumento a la resistencia a la fagocitosis. La melanina producida por este hongo reduce significativamente la producción de óxido nítrico por el macrófago e induce la síntesis de IL-4 lo que crea condiciones de persistencia en el hospedero limitando así las respuestas protectoras dependientes del perfil de citocinas TH1.

Una estrategia particular de *C. neoformans* es su capacidad de aumentar drásticamente su tamaño (levadura y cápsula) durante la infección desde 5 a 7 micrones hasta 100 micrones de diámetro a lo que se le ha denominado “células titán” las cuales, al no poder ser fagocitadas, contribuyen a la sobrevivencia del hongo, su diseminación hacia el sistema nervioso y posiblemente a su latencia (65, 68).

La formación de trampas extracelulares o NETosis/METosis es un mecanismo de contención de microorganismos en donde los neutrófilos (NETs) o macrófagos (METs) liberan al exterior su contenido de DNA en donde quedan atrapadas moléculas con actividad citotóxica (histonas, péptidos antimicrobianos, elastasa etc.) activas contra los microorganismos que son atrapados. Un mecanismo de evasión de este tipo de resistencia es la acción inhibitoria de su formación por GXM de *C. neoformans* (69).

Paracoccidioidomicosis: La elevada carga antigénica presente en la circulación se asocia con inmunosupresión en pacientes con esta patología. Este fenómeno se asocia también con histoplasmosis y en coccidioidomicosis. Los altos niveles de antígenos en el suero llevan a la formación de complejos inmunes que estimulan linfocitos T los cuales interfieren con la actividad de las células NK a través de la interacción con el receptor Fc para IgG o por sustancias supresoras derivadas de los macrófagos como intermediarios del oxígeno o prostaglandinas.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que los antígenos de *P. brasiliensis* tienen efectos supresores hacia células de individuos normales estimuladas con mitógenos y están presentes en el plasma de pacientes con coccidioidomicosis.

La producción de células supresoras y sus citocinas relacionadas es un mecanismo reportado como mecanismo de evasión de la respuesta inmune por este hongo en donde las formas severas de esta patología demuestran altos números de células T supresoras y T citotóxicas. Además, la actividad inmunosupresora se asocia con altos niveles de prostaglandinas derivadas de monocitos, disminución de la proporción de células CD4/CD8, inhibición de la quimiotaxis de fagocitos y baja producción de IL-12.

Histoplasmosis: El *H. capsulatum* al ser un parásito intracelular que infecta al macrófago y al monocito, interfiere en la unión al CD18. Las levaduras y microconidios se unen a CR3 (miembro de la familia CD18) por las partículas del hongo cubiertas con C3bi y fallan en la inducción del estallido respiratorio evitando así la exposición a metabolitos tóxicos y parasitando exitosamente al macrófago. La virulencia de este hongo además de evadir el sistema antimicrobiano también modula el pH fagolisosomal resistiendo o inactivando las actividades fungicidas del lisosoma, con estos hechos el microambiente del macrófago permite el crecimiento y facilita la diseminación de *H. capsulatum* a otros tejidos.

El hierro es esencial para la sobrevivencia intracelular de muchos patógenos, por lo tanto, la restricción de hierro por los fagocitos es un mecanismo importante para la capacidad citotóxica del macrófago activado por citocinas y eliminar a las levaduras de *H. capsulatum*, sin embargo, este hongo puede modificar este sistema por lo tanto el único mecanismo que puede matar a este hongo depende de la producción del óxido nítrico.

Candidosis: Para rebasar las barreras físicas y combatir la resistencia innata del hospedero, las levaduras patógenas de *Candida* utiliza estrategias muy sofisticadas que consisten en su capacidad de adherencia y colonización de las superficies epiteliales, evadir la vigilancia del complemento y sus respuestas celulares, la invasión tisular por la producción o adquisición de enzimas que dañan a los tejidos y la morfogénesis (62).

El desarrollo de respuestas TH1 correlacionan con protección a estas infecciones, la progresión de la infección se asocia con la predominancia de respuestas TH2 y aunque la neutropenia es el factor principal predisponente para la candidosis crónica diseminada, la propensión para la persistencia del hongo en tejidos infectados puede ser consecuencia

de la desregulación de la inmunidad mediada por células con la supresión de TH1 y la sobreexpresión de respuestas TH2 (63,64).

Las células de *Candida* expresan β -glucano durante su fase de crecimiento como levadura no, así como hifa lo que supone mecanismos de reconocimiento diferenciado y por tanto el dimorfismo puede significar un mecanismo de evasión de la respuesta inmunitaria del hospedero (40) así como la capacidad de producción de enzimas hidrolíticas (SAP) puede modificar el tiempo de vida media de los mediadores inmunes, así como su función.

Aspergilosis: Los conidios de *A. fumigatus* carecen de β -glucanos en su superficie, sin embargo, durante el primer paso de su germinación (hinchamiento de conidios) la exposición de β -glucano dispara la respuesta dependiente de dectina-1, por tanto, los conidios no pueden ser reconocidos por este mecanismo (70).

La gliotoxina inhibe la función ciliar y las funciones de macrófagos, neutrófilos y linfocitos e induce la apoptosis en células inmunes (71). Otros factores derivados de *Aspergillus* inhiben la muerte oxidativa, inactivan complemento, altera la producción de citocinas proinflamatorias y promueven la adhesión al endotelio (72).

Los mecanismos de evasión y virulencia de los diferentes hongos que causan micosis presentan propiedades multifactoriales que requieren la interacción de varios procesos complejos. La elucidación de estos factores llevará al mejor entendimiento de la patogénesis de las micosis.

Por lo tanto, la capacidad del hongo para crecer en diferentes formas *in vivo* y coevolucionar como comensal trae como resultado la expansión de un repertorio de regulación de respuestas antifúngicas cuya integración permite la generación de respuestas inmunitarias eficientes (51).

Vacunas antifúngicas

Las infecciones micóticas oportunistas son la principal causa de mortalidad en individuos inmunocomprometidos principalmente por infecciones micóticas invasivas principalmente por *Candida*, *Malassezia*, *Aspergillus*, *Zigomicetos* y *Cryptococcus*. Esto se ve favorecido porque la terapia antifúngica existente es limitada y por la aparición de resistencia, toxicidad, baja actividad y la incapacidad de esterilizar el tejido infectado. Además, estas infecciones se asocian con la presencia de factores de riesgo adicionales como la sobreexposición a antibióticos, el uso de catéteres, cirugías y el uso de drogas inmunosupresoras, entre otros, por lo que son una causa importante de infecciones nosocomiales. Por esta razón, los especialistas médicos han reconsiderado la importancia de las medidas preventivas, tal posibilidad sería utilizar vacunas antifúngicas como medidas profilácticas o terapéuticas (73).

Entre las diferentes clases de vacunas que se han utilizado para la prevención de infecciones fúngicas se clasifican en tres categorías:

Vivas-atenuadas, recombinantes y conjugadas ensayadas principalmente en modelos animales contra candidiasis, aspergilosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, criptococosis y neumocistosis. De todas ellas, únicamente han entrado a ensayos clínicos en humanos las recombinantes NVD3 y la de serotipos a y b d contra *Candida* y la de esférulas de coccidioidomycosis (74) (**Cuadro 3**).

Estrategias de tratamiento

Descifrar los mecanismos celulares y moleculares que mantienen bajo control la relación hospedero-hongo y como es que la homeostasis se altera durante las enfermedades por estos patógenos es un reto para la Micología Médica. Sin embargo, la manipulación de sustancias con actividad inmunomoduladora permitirá restituir este equilibrio.

En un futuro, las terapias para micosis invasivas incluirán además de agentes con actividad antifúngica, moléculas con actividad sobre células efectoras que aumenten las defensas innatas, así como el balance

Cuadro 3. Avance en ensayos clínicos de vacunas antifúngicas

Enfermedad	Tipo de vacuna	Ruta de inyección	Ensayo clínico
Candidiasis	Recombinante NDV3 N-terminal de aglutininas: Als3p, Als1p	Orofaringea Vaginal	Fase I
	Recombinante Ribosomas serotipos a y b <i>Candida</i> + proteoglucano de <i>K.pneumoniae</i> no capsulada	Oral	Fase II
Coccidioidomycosis	Esférulas: Organismo completo inactivado	Intramuscular	Fase III

TH. Entre las primeras se encuentran los factores estimulantes de granulocitos y macrófagos, IFN γ , transferencia de granulocitos, infusiones de células dendríticas y células T entre otros (75). Recientemente se han reportado nuevos agentes biológicos en contra de infecciones fúngicas invasivas mediante el uso de anticuerpos monoclonales y fármacos que tienen como blanco terapéutico, inhibidores de la adhesión celular, moduladores del receptor a esfingosina 1-fosfato, e inhibidores de proteosoma y de citocinas proinflamatorias entre otros (76,77) Y aunque en la actualidad existen reportes con el uso de citocinas recombinantes y drogas antimicóticas

(78), aún deben analizarse esquemas de seguridad y eficacia para optimizar su uso.

Conclusión

El reconocimiento de las estructuras fúngicas por receptores específicos del sistema inmune innato y adaptativo, el resultado de la activación o inhibición de los procesos biológicos que desencadenan y los mecanismos de evasión de las respuestas inmunitarias que presenta cada especie de hongo traerá como consecuencia a futuro el diseño de nuevas estrategias terapéuticas o de profilaxis.

Referencias

1. Fernández BN, Favel G. Micosis de declaración obligatoria: utopía o realidad. Una cuestión olvidada por resolver. *Rev Argent Microbiol*. 2019;51(2):101-102.
2. Marcos MC, de Oliveira CH, Antunes de Melo MCW, da Silva FJ, Assato AP, Scorzoni L, Rossi AS, de Paula e Solva CAA, Mendes-Guiannini JSM, Fusco-Almeida MA. Anti-Immune strategies of pathogenic fungi. *Front Cel Inf Microbiol*. 2016;6: doi:10.3389/fcimb.2016.00142.
3. Cooney MN, Klein SB. Fungal adaptation to the mammalian host: it is a new world, after all. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11:511-516.
4. Castrillón RL, Palma RA, Padilla DMC. Biopelículas fúngicas. *Dermatol Rev Mex*. 2013;57:350-361.
5. Gow ARN, Brown JPA, Odds CF. Fungal morphogenesis and host invasion. *Curr Op Microbiol*. 2002;5:366-371.
6. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DC. Factores de virulencia en *Candida* sp. *Dermatol Rev Mex*. 2005;49:12-27.
7. Gil MI. Conceptos básicos sobre la interacción del sistema inmune y los hongos causales de micosis sistémicas. *IATREIA*. 1997;10(4)171-176.
8. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DMC. Péptidos antimicrobianos: antibióticos naturales de la piel. *Dermatología Rev Mex*. 2007;51:57-67.
9. Medzhitov R, Janeway Ch. Innate Immunity. *NEJM* 2000;343(5)338-344.
10. Hernández-Urzúa MA, Alvarado-Navarro A. Interleucinas e inmunidad innata. *Rev Biomed*. 2001;12:272-280.
11. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of The immune response. *Nature*. 2007;449:819-826
12. Rojas Espinosa O, Arce-Paredes P. Fagocitosis: mecanismos y consecuencias. Primera parte. *Bioquímica*. 2003;28(4):19-30.
13. Rojas Espinosa O, Arce Paredes. Fagocitosis: mecanismos y consecuencias. Segunda parte. *Bioquímica*. 2004^a ;29(1):18-31.

14. Rojas Espinosa O, Arce Paredes P. Fagocitosis: mecanismos y consecuencias. Tercera parte. *Bioquímica*. 2004;b;29(2) 55-67.
15. Warris A, Ballou RE. Oxidative responses and fungal infection biology. *Sem Cell Dev Biol*. 2019;89:34-46.
16. Castellanos MR, Guevara RM, Robinson RR., Vázquez RL. Respuestas inmunes innata y adaptativa. *Medisan*. 2000;4(2);64-74.
17. Romagnani S, Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:206-213.
18. Bettelli E, Korn T, Kuchroo KV. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:652-657.
19. Kurts Ch. Th17 cells: a third subset of CD4+ T effector cells involved in organ-specific autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:816-819.
20. 20.. Jetten MA. Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism. *NRS*. 2009;7:1-32.
21. Patin CE, Thomsons A, Orr JS. Pattern recognition receptors in fungal immunity. *Sem Cell Dev Biol*. 2019;89:24-33.
22. Roeder A, Kirschning CJ, Rupec AR, Schaller M, Korting HC. Toll-like receptors and innate antifungal responses. *Trends Microbiol*. 2004;12(1)44-49.
23. Korp EB, Medzhitov R. Recognition of microbial infection by Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol*. 2003;15:396-401.
24. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunol*. 2001;2(8):675-680
25. Van de Veerdonk LF, Kullber JB, van der Meer MWJ, Gow ARN, Netea GM. Host-microbe interactions: innate pattern recognition of fungal pathogens. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11:305-312.
26. Levitz MS, Specht ACh. Recognition of the fungal cell wall by innate immune receptors. *Curr Fungal Infect Reports*. 2009;3:179-185.
27. Netea GM, Brown DG, Kullberg JB, Gow ARN. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:67-78.
28. Mansour KM, Levitz MS. Interactions of fungi with phagocytes. *Curr Op Microbiol*. 2002;5:359-365
29. Moares NA, Casadevall A, Goldman LD. Fungal killing by mammalian phagocytic cells. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11:313-317.
30. Netea MG. The role of toll-like receptors (TLR)2 and TLR4 in The host defense against disseminated candidiasis. *J Infect Dis*. 2002;185:1483-1489.
31. Meier A. Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 are essential for *Aspergillus* –induced activation of murine macrophages. *Cell Microbiol*. 2003;5:561-570.
32. Luther K, Ebel F. Toll-like receptors: Recent advances, open questions and implications for aspergillosis control. *Med Mycol*. 2006;44:S219-S227.
33. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nature Rev Immunol*. 2004; 4:1-13.
34. Wüthrich M, Deepe G, Klein B. Adaptive immunity to fungi. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:115-148.
35. Goyal S., Castrillón-Betancurt JC, Klaile E, Slevoigt H. The interaction of human pathogenic fungi with C-type lectin receptors. *Front Immunol*. 2018;9: doi:10.3389/fimmu.2018.01261.
36. Zhu LL., Zhao XQ., Jiang C., You Y., Chen XP-. Jiang YY., Jia XM. C type lectin receptors Dectin-3 and Dectin-2 form a heterodimeric pattern-recognition receptor for host defense against fungal infection. *Immunity*. 2013;39:324-334.
37. Shinobu S, Yoichiro I. Dectin 1 and Dectin 2 in innate immunity against fungi. *Int. Immunol*. 2011;23:467-472.
38. Brown GD Dectin 1 mediates the biological effects of b-glucans. *J Exp Med*. 2003;197,1119-1124.
39. Doestert C, Tschopp J. Detecting fungal pathogens. *Nature Immunol*. 2007;8(1):17-18.

40. Hohl MT, Rivera A, Pamer GE. Immunity to fungi. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:465-472.
41. Huang HR, Li Fan, Han H, Xu X, Li N, EijWang S, Xu Jin-Fu, Jia XM. Dectin-3 recognizes glucuronoxylomannan of *Cryptococcus neoformans* serotype AD and *Cryptococcus gatti* serotype B to initiate host defense against cryptococcosis. *Front Immunol.* 2018;9:Art 1781. doi:10.3389/fimmu.2018.01781.
42. Vautier S, MacCallum MD, Brown DG. C-type receptors and cytokines in fungal immunity. *Cytokine.* 2011;58:89-99.
43. Poulain D, Jouault T. *Candida albicans* cell wall glycans, host receptors and responses: elements for a decisive crosstalk. *Curr Opin Microbiol.* 2004;7:342-349.
44. Huffnagle BG, Deepe SG. Innate and adaptive determinants of host susceptibility to medically important fungi. *Curr Op Microbiol.* 2003;6:344-350.
45. Bozza S, Gaziano R, Spreca A, Bacci A, Montagnoli C, di Francesco P, Romani L. Dendritic cell transport conidia and hyphae of *Aspergillus fumigatus* from The airways to The draining lymph nodes and initiate disparate Th responses to The fungus. *J Immunol.* 2002;168:1362-1371.
46. d'Ostiani CF, Del Sero G, Bacci A, Montagnoli C, Spreca A, Mencacci A, Ricciardi-Castagnoli P, Romani L. Dendritic cells discriminate between yeasts and hyphae of the fungus *Candida albicans*. Implications for initiation of T helper cell immunity *in vitro* and *in vivo*. *J Exp Med.* 2000;191:1661-1674.
47. Romani L, Mencacci A, Tonnetti L, Spaccapelo R, Cenci E, Puccetti P, Wolf SF, Bistoni F. IL-12 is both required and prognostic *in vivo* for T helper type 1 differentiation in murine candidiasis. *J Immunol.* 1994;153:5167-5175.
48. Zelante T, De Luca A, D'Angelo C, Moretti S, Romani L. IL-17/Th17 in anti-fungal immunity: What's new? *Eur J Immunol.* 2009;39:634-675.
49. Romani L, Zelante T, De Luca A, Fallarino F, Puccetti P. IL-17 and therapeutic kynurenines in pathogenic inflammation to fungi. *J Immunol.* 2008;180:5157-5162.
50. Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, Montagnoli C, Bozza S, Moretti S, Belladonna LM, Vacca C, Conte C, Mosci P, Bistoni F, Puccetti P, Kastelein AR, Kopf M, Romani L. IL-23 and Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol.* 2007;37:2695-2706.
51. Romani L. Innate and adaptive immunity in *Candida albicans* infections and saprophytism. *J Leukocyte Biol.* 2000;68:175-179.
52. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DC. Reacción inmunológica en infecciones por *Candida* sp. *Dermatol Rev Mex.* 2004;48:140-150.
53. Van de Veerdonk LF, Gresnigt SM, Kullberg JB, van der Mer MWJ, Joosten ABL, Netea GM. Th17 responses and host defense against microorganisms: and overview. *BMB Reports.* 2009;42:776-787.
54. Zelante T, Iannitti R, De Luca A, Romani L. IL-22 in antifungal immunity. *Eur J Immunol.* 2011;41:270-275.
55. Van de Veerdonk LF, Gresnigt SM, Oosting M, van der Meer JW, Joosten ABL, Netea GM, Dinarello AC. Protective host defense against disseminated candidiasis impaired in mice expressing human interleukin-37. *Front Microbiol.* 2015;5:Art 762. doi:10.3389/fmicb.2014.00762.
56. Moretti S., Bozza S, Oikonomu V, Renga G, Casagrande A, Iannitti GR, Puccetti M, Garlanda C, Kim S, Li S, van de Veerdonk LF, Dinarello AC, Romani L. IL-37 inhibits inflammasome activation and disease severity in murine aspergillosis. *PLOS Pathogens.* 2014;10(11):e1004462.
57. Abushouk A, Nasr A, Masuadi E. Allam G, Siddig E, Fahal HA. The role of interleukin-1 cytokine family (IL-1b, IL-37) and interleukin-12 cytokine family (IL-12, IL-35) in eumycetoma infection pathogenesis. *PLOS Neglected Trop. Dis.* 2019. doi.org/10.1371/journal.pntd.0007098.

58. Cassadevall A. Antibody immunity and invasive fungal infections. *Inf Immun.* 1995;63(11):4211-4218.
59. Cassadevall A, Feldmesser M, Pirofski L. Induced humoral immunity and vaccination against major human fungal pathogens. *Curr Opin. Microbiol.* 5L386-391,2002.
60. Missall AT, Lodge KJ, McEwen EJ. Mechanisms of resistance to oxidative and nitrosative stress: Implications for fungal survival in mammalian host. *Eukaryotic Cell.* 2004;3(4):835-846.
61. Shoham S. Toll-like receptor 4 mediates intracellular signaling without TNF release in response to *Cryptococcus neoformans* polysaccharide capsule. *J Immunol.* 2001;166:4620-4626.
62. Luo S, Skerka C, Kurzai O, Zipfel FP. Complement and innate evasion strategies of the human pathogenic fungus *Candida albicans*. *Mol Immunol.* 2013;56:161-169
63. Shoham S, Levitz MS. The immune response to fungal infections. *British J Haematol.* 2005;129:569-582.
64. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nature Rev Immunol.* 2004; 4:1-13.
65. Hernández-Chávez MJ., Pérez-García AL., Niño-Vega AG., Mora-Montes MH. Fungal strategies to evade the host immune recognition. *J Fungi.* 2017;3:51; doi:10.3390/jof3040051.
66. Vecchiarelli A, Cassadevall A. Antibody-mediated effects against *Cryptococcus neoformans*: evidence for interdependency and collaboration between humoral and cellular immunity. *Res Immunol.* 1998;149:321-333.
67. Nosanchuk JD, Stark RE, Casadevall A. Fungal melanin: What do we know about structure?. *Front Microbiol.* 2015;6,1463. doi: 10.3389/fmicb.2015.01463.
68. Zaragoza O, Mielsen K. Titan cells in *Cryptococcus neoformans*: Cells with a giant impact. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(4):409-413.
69. Rocha JDB, Nascimento MTC, Decote-Ricardo D, Côrte-Real S, Morrot A, Heise N, Nunes MP, Previato JO, Mendonca-Previato L, DosReis FA. Capsular polysaccharides from *Cryptococcus neoformans* modulate production of neutrophil extracellular traps (NETs) by human neutrophils. *Sci Rep.* 2015;5:409. doi: 10.1038/srep08008.
70. Hohl TM, Van Epps HL, Rivera A, Morgan LA, Chen PL, Feldmesser M, Pammer EG. *Aspergillus fumigatus* triggers inflammatory responses by stage-specific beta-glucan display *PLoS Pathog.* 2005;1:e30.
71. Mulbacher A, Eichner RD. Immunosuppression *in vitro* by a metabolite of a human pathogenic fungus. *PNAS.* 1984;81:3835-3837.
72. Washburn RG, Hammer CH, Bennett JE. Inhibition of complement by culture supernatants of *Aspergillus fumigatus*. *J Inf Dis.* 1986;154:944-951.
73. Castrillón RLE, Palma RA. Fungal vaccines: State of the art. En: *Advances in medicine and Biology* Ed. Leon V. Berhardt. *Nova Science Pub.* 2015;Vol 82 Ch 9 pp 159-180.
74. Nami S, Mohammadi R, Vakili M, Khezripour K, Mirzaei H. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: A comprehensive review. *Biomed Pharm.* 2019;109:333-344.
75. Shoam S, Roilides E, Walsh JT. Augmentation of innate host defense against opportunistic fungal pathogens. *Curr Fungal Infect Reports.* 2009;3:186-191.
76. Chang CC, Levitz MS. Fungal immunology in clinical practice: Magical realism or practical reality? *Med Micol.* 2019;57:S294-S306.
77. Lionakis MS, Levitz SM. Host control of fungal infections: lessons from basic studies and human cohorts. *Ann Rev Immunol.* 2018;36:157-191.
78. Roilides E, Walsh T. Recombinant cytokines in augmentation and immunomodulation of host defenses against *Candida* spp. *Med Mycol.* 2004;42:1-13.

La epidemiología como herramienta de estudio en la micología

Aureliano Delfino Castillo Solana

Un ejemplo actual de la importancia de la epidemiología es la epidemia mundial de coronavirus Covid-19. Todos los días hay un reporte del número de casos confirmados por país fuera de China, defunciones, tasa de letalidad a través de mapas epidemiológicos, avalados por la Organización Mundial de la Salud (1).

Una de las definiciones de epidemiología es “el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de estos estudios al control de las enfermedades y otros problemas de salud”. Una de sus estrategias es la vigilancia epidemiológica, que es “la acción de observar, recolectar y analizar de manera oportuna y sistemática información de eventos relacionados con la salud, principalmente referidos a los daños que ocasionan en la población (2).

Para la descripción de los padecimientos, la micología utiliza variables epidemiológicas de manera natural y necesaria como la raza, distribución geográfica, clima, hábitat, edad, intervalo de edad, sexo, topografía, agente etiológico, período

de incubación, susceptibilidad genética, fuente de infección, fómites, incidencia, prevalencia, tasa, razón, media (3,4,5, 6).

La incidencia y la prevalencia expresadas en tasas por unidad específica de habitantes (1000,10,000,100,000) en un área geográfica específica, permiten conocer su magnitud y trascendencia en un área geográfica determinada.

La fuente de información son las unidades de salud de los sectores público, social y privado, se dispone de un procedimiento de registro con la utilización de formatos homogéneos (hoja diaria de consulta externa, informe semanal de casos nuevos de enfermedades y anuarios de morbilidad). Sin embargo, las micosis superficiales, subcutáneas, sistémicas y oportunistas no están consideradas como de reporte obligatorio en el sector salud, por lo que no se conoce su incidencia y prevalencia mundial, nacional, local (7,8,9,10,11).

Los maestros François Mariat y Pedro Lavalle decían que “la distribución geográfica de las micosis, está en relación directa con la distribución geográfica de los micólogos” (12). Estas premisas

siguen vigentes ya que actualmente el conocimiento sobre la epidemiología de las micosis en el Sector Salud, está expresado principalmente a través de las publicaciones y compilación de casos de los registros sobre micosis superficiales, subcutáneas, sistémicas y oportunistas de los principales centros dermatológicos y micológicos del país; los consensos sobre micosis superficiales y en adultos mayores y cinco libros de autores mexicanos sobre micología (7-11).

Lo antes expresado evidencia que no se cuenta en el Sector Salud, con información suficiente y actualizada que nos permita conocer la magnitud y trascendencia de las micosis en nuestro país. En las entidades federativas, a pesar de que en las unidades de salud de primero, segundo y tercer nivel y de manera especial en los servicios de micología se diagnostican y reportan, solo quedan registradas en las casuísticas del centro de atención (13).

Otro aspecto trascendental es que, en el mapa curricular de la especialidad de dermatología en nuestro país, la epidemiología está considerada por algunas universidades como optativa en las materias de metodología de la investigación, bioestadística y medicina basada en evidencia.

Es importante retomar a la epidemiología como conocimiento fundamental de la especialidad de dermatología y por ende de la micología, ya que el médico la utiliza todos los días. Desde 1966 las micosis desaparecieron de los anuarios de morbilidad del Sector Salud (14, 15). Por esto es necesario que los dermatólogos y micólogos tengamos un papel más protagónico en las instituciones de salud y en las Universidades que tienen en su plan de estudios la especialidad de dermatología, para que las micosis tengan el lugar y los apoyos que les corresponden en el Programa Nacional y los Programas Estatales de Salud y que a la epidemiología se le dé la misma importancia en la formación de la especialidad.

Referencias

1. Situation Report-47, al 07 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200307-sitrep-47-covid-19.pdf?sfvrsn=27c364a4_2
2. Tapia CR, Sarti GE, Kuri MP, Ruiz MC, Velázquez MO, et al. Unidad I. *Información en Salud Pública. El Manual de Salud Pública*. Segunda edición. Editores Intersistemas 2006.
3. Lavallo P, Padilla DMC, Reynoso S, Rodríguez J. Micetomas, cromomicosis y esporotricosis en el estado de Veracruz. Datos del servicio de micología del Centro Dermatológico Pascua. *Dermatología Rev Mex* 2004;48(1). 13-27.
4. Mayorga RJA, Barba RJ, Muñoz EVF, Rangel CA, García VA y cols. Esporotricosis en el estado de Jalisco, estudio clínico epidemiológico (1960-1996). *Dermatología Rev Mex* 1997;41(3):105-8.
5. Padilla DMC, Medina CDE, Cortés LN. Esporotricosis en edad pediátrica: experiencia del Centro Dermatológico Pascua. *Piel* 2004;19(7):359-63.

6. López MR, Méndez TLJ, Bonifaz A, Arenas R, Mayorga J y col. Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. *Gaceta Médica de México*. 2013; 149:586-92.
7. Padilla DMC. Micosis superficiales. *Rev Fac Med UNAM*. 2003;46(4): 134-7.
8. Romero NM, Arenas R, Muñoz EVF, Atoche DCE, Mayorga J y cols. *Cromoblastomycosis en México. Revisión de 603 casos en siete décadas*. DCMQ
9. Macotella RE, Ramos E. Esporotricosis en algunas comunidades rurales de la Sierra Norte de Puebla. Informe de 55 casos (septiembre 1995-diciembre 2005). *Gac Méd Méx* 2006;142(5): 377-80.
10. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. McGraw-Hill Interamericana 6ª edición, México. 2019.
11. Bonifaz A. *Micología médica básica*. McGraw-Hill Interamericana 5ª edición, México. 2015.
12. López MR. *Historia de la micología médica en México*. Academia Mexicana de Dermatología. graphimedic. Primera edición 2015.
13. Méndez TLJ, López MR, Hernández HF. *Actualidades en Micología Médica*.
14. SS-EPI-85. Dirección General de Epidemiología. 1994. Distribución de casos nuevos de enfermedad por grupos de edad.
15. SS-EPI-95. Sistema único de información para la vigilancia epidemiológica /Dirección de epidemiología/SSA. 1996. Incidencia de dermatofitos y dermatomycosis (110-11) por grupos de edad.

Propedéutica dermatológica

Aarón Vásquez Hernández, Bertha Fenton Navarro

Las enfermedades de origen micótico tienen una expresión clínica amplia, en donde la piel, mucosas, y anexos (pelo y uñas) están frecuentemente afectados. Por esta razón el reconocimiento de las alteraciones en piel es de gran valor en el diagnóstico clínico además de ser material de utilidad para su estudio (biopsia de piel, estudio micológico, entre otros) (1).

En este capítulo se analizan los aspectos generales de las lesiones cutáneas, a fin de proporcionar un material de referencia útil que facilite la comprensión de las alteraciones en la piel cuando se hable de aquellas enfermedades de origen micótico que se manifiestan de manera inicial o secundaria en este órgano.

Las lesiones cutáneas o lesiones dermatológicas elementales son los signos y/o la expresión clínica de una dermatosis (y una dermatosis es cualquier enfermedad de la piel) por ejemplo infecciones, tumores, eccemas, etc. De manera directa y afortunada podemos observar, palpar, y en ocasiones oler estas lesiones o bien con la ayuda de una lupa y un dermatoscopio (2).

Las lesiones cutáneas pueden presentarse de forma individual o combinadas y no poseen especificidad diagnóstica, es decir una lesión puede presentarse en diferentes patologías, la excepción es la roncha casi exclusiva de la urticaria (1,2).

Para su estudio las lesiones cutáneas se pueden clasificar de dos formas:

- a) Primarias y secundarias (**Cuadro 1**), las lesiones cutáneas primarias o primitivas aparecen sobre una piel normal, y las lesiones secundarias asientan sobre las primarias y aparecen por evolución o involución de estas últimas (2,3,4).
- b) Elevadas, planas, y hundidas, de acuerdo con el nivel de la superficie de la piel en que se encuentren localizadas. Las lesiones elevadas son: pápula, nódulo, vesícula, ampolla, roncha, liquenificación, cicatriz hipertrófica y tumor. Lesiones planas: mancha, atrofia, esclerosis, cicatriz atrófica. Y lesiones hundidas: erosión, úlcera, excoriación, escara, fisura, y atrofia (fóvea) (3).

En total son entre 18 y 20 lesiones cutáneas según diversos autores.

Cuadro I. Lesiones cutáneas elementales (1)	
Primarias:	Secundarias:
Mancha	Escama
Pápula	Costra
Nódulo	Erosión
Roncha	Úlcera
Vesícula	Excoriación
Ampolla	Fisura
Pústula	Cicatriz
Goma	Esclerosis
Tumor	Atrofia
	Liquenificación
	Escara

A continuación, se describen cada una de las lesiones cutáneas, señalando sus características particulares.

Lesiones primarias

1. Mancha

Es una lesión plana y consiste en un cambio en el color de la piel. De acuerdo con su origen se dividen en tres tipos: vasculares, pigmentarias y artificiales.

Manchas vasculares: se producen por vasodilatación que puede ser transitoria (eritema) con tonos que varían del rosa al rojo, si la vasodilatación es pasiva adquieren un tono azulado (cianosis), o bien por vasodilatación sostenida (telangiectasias).

Cuando se presentan a consecuencia de extravasación de eritrocitos se les llama manchas purpúricas, según su tamaño se les denomina petequias (puntiformes), y equimosis (hasta

varios centímetros). Estas últimas no blanquean a la digitopresión.

Manchas pigmentarias: se producen por variaciones en la cantidad de melanina o en algunos casos de otro pigmento que puede aparecer en la piel. De acuerdo con el cambio observado, existen manchas hiperpigmentadas, hipopigmentadas o acrómicas.

Las manchas artificiales por excelencia son los tatuajes y en ocasiones por otros pigmentos exógenos como metales, y carotenos.

2. Pápula

Es una lesión elevada, es de consistencia sólida, circunscrita, mide hasta 5 mm de diámetro, y cuando desaparece no deja cicatriz.

Se produce por alteraciones dermo-epidérmicas, que incluyen incremento de la masa celular (epidermis), infiltrado de células inflamatorias, o el depósito de sustancias amorfas en la dermis.



Pápulas en un paciente con criptococosis.

Nódulo

Corresponde al antiguo tubérculo, son semejantes a las pápulas, pero de mayor tamaño (más de 5 mm), puede ser visibles o únicamente palpables, lo cual sucede cuando tiene mayor profundidad (hipodermis).

Puede ser dolorosas y al desaparecer deja atrofia y/o cicatriz. Si estas lesiones se reblandecen, y se ulcera se le denominan **gomas**. En micología tenemos ejemplos de estas lesiones en casos de esporotricosis y de los micetomas como es el caso de la siguiente imagen.



Goma

Vesícula/ampolla

Son lesiones cutáneas elevadas, se caracterizan por su contenido líquido que puede ser transparente, turbio y en ocasiones hemorrágico. Según su tamaño se denomina vesícula cuando su diámetro es menor de 5 mm, y más de esta medida es la ampolla.



Vesículas.

El término flictena se aplica para una ampolla de gran tamaño. Estas se producen a expensas de la acumulación de trasudado o exudado, ya sea dentro de la epidermis debido a la formación de grietas o cavidades, o bien por una separación de la unión entre la epidermis y la dermis. Al romperse dejan costra.



Ampolla.

3. Pústula

Es una lesión elevada, pequeña, menor de 5 mm, y contiene líquido purulento. Pueden ser de origen infeccioso, y en ese caso tienen una base eritematosa circunscrita o de origen inflamatorio no infeccioso (pústulas estériles) y pueden asentar sobre piel aparentemente sana o sobre una base amplia de eritema.

Si la lesión es de mayor tamaño y profundidad (dermis e hipodermis) entonces se le denomina **absceso**.



Pústulas en foliculitis por *Malassezia*.

4. Roncha

Es una lesión elevada. Tiene forma ameboide, se acompaña de eritema, y tiene una evolución fugaz menor de 24 horas.

Se acompaña de prurito (comezón). Se produce por edema transitorio de la dermis. Es de forma y tamaño variables y suele acompañarse de eritema. El término habón se aplica a una roncha de gran tamaño.

5. Tumor

Esta lesión puede ser elevada, plana o hundida. Es una proliferación celular anormal de la piel o procedente de otros tejidos.

Puede ser benigno o maligno. Su apariencia clínica puede semejar otro tipo de lesión, por ejemplo, una elevada (aspecto papular o nodular) o una plana (atrofia) o una hundida (ulcera). Se caracteriza por su evolución persistente y/o progresiva.



Tumores o neoformaciones en cromoblastomicosis.

Lesiones secundarias

Escama

Desprendimiento en bloque del estrato córneo de la epidermis. Su aspecto es variable como resultado de su tamaño y grosor (finas o furfuráceas; gruesas o micáceas), o de su color y apariencia (aspecto graso; ictiosiforme).



Escamas de aspecto graso en dermatitis seborreica.

Costra

Es un exudado, trasudado o sangre que se seca al aire libre. Cubre por lo general una solución de continuidad (erosión, úlcera, fisura o excoriación).

Según su origen pueden ser: hemáticas, sero-hemáticas, y melicéricas (cuando es resultado de pus y detritus celulares).



Costras hemáticas.

Erosión

Es una solución de continuidad de la epidermis o algunas de sus capas, se origina a partir de la ruptura de una vesícula, ampolla o un traumatismo. Puede presentarse en la piel y en las mucosas.

Su tamaño y forma es variable y la superficie puede mostrar un lecho sangrante o estar cubierto por costras. No deja cicatriz.



Erosión: arriba en piel lampiña; abajo en mucosas.

Úlcera

Es una pérdida profunda de tejido (incluye dermis y tejidos subyacentes). La forma, tamaño y profundidad son variables.

Pueden desarrollarse con una extensión rápida y destructiva (fagédica) o con profundidad creciente (tebrante). Siempre dejan cicatriz.



Úlceras en un paciente con esporotricosis.

Cicatriz

Puede ser elevada, plana o hundida. Es resultado del proceso de reparación de una solución de continuidad profunda mediante la formación de tejido fibroso.

Pueden ser de tres tipos: atróficas, hipertróficas y queloides. Estas dos últimas son duras, de superficie lisa y con telangiectasias.

Fisura

Pérdida de tejido de forma lineal de profundidad variable, puede ser superficial (epidermis) o profunda (dermis).

Aparecen en determinados sitios: pliegues, palmas y plantas, y alrededor de orificios naturales. Son lesiones espontáneas.



Fisura.

Excoriación

Pérdida de tejido superficial (epidermis y dermis papilar) generalmente de forma lineal de origen traumático (rascado).

Puede aparecer en cualquier sitio, principalmente en áreas corporales al alcance de la mano del paciente.

Escara

Es una lesión plana o hundida. Se produce por necrosis cutánea, tiene aspecto de una costra de color negruzco, insensible y de temperatura local disminuida.



Escara.

Liquenificación

Es una lesión que consiste en el engrosamiento de la piel, que en este caso es provocado por el rascado crónico. Su aspecto habitual corresponde a la acentuación de los pliegues cutáneos. Se acompaña de eritema y cambios en el color de la piel (blanquecino

u oscuro). Puede presentarse como una lesión primaria (neurodermatitis) o secundaria (en un paciente con una dermatosis pruriginosa).



Liquenificación.

Atrofia

Adelgazamiento total o parcial de una o varias capas de la piel (epidermis, epidermis y dermis, e hipodermis) y sus anexos (pelo). La piel se ve lisa con telangiectasias, con disminución del pigmento y sin vello.



Atrofia.

Esclerosis

Endurecimiento de la piel, causado por un aumento difuso de fibras de colágena. Se manifiesta inicialmente por una restricción para el plegamiento de la piel, que en una fase tardía adquiere cambios más evidentes como piel dura con superficie lisa, brillante, con hiper e hipopigmentación y sin anexos.



El termino **placa** no corresponde a ninguna lesión cutánea, ya que es un conjunto de lesiones y debe decirse como están constituidas p. e. eritematoescamosas, vesiculocostrosas, etc. (3). Sin embargo, también ha sido definida como una pápula de base ancha y/o plana o la confluencia de varias pápulas, mayor de 10 mm de diámetro.

El estudio de las enfermedades de causa micótica comienza con el reconocimiento de sus manifestaciones clínicas, siendo el órgano piel comúnmente afectado, y, por ende, de gran utilidad el conocimiento de las lesiones cutáneas, a menudo clave para el diagnóstico además de ser material útil para la identificación del agente causal. La breve descripción aquí presentada pretende proporcionar una referencia sobre los aspectos generales de esa expresión clínica (5).

Referencias

1. Arévalo-López A. Propedéutica dermatológica. En: Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Hernández-Hernández F (Editores) *Actualidades en Micología Médica*. 4a edición, Facultad de Medicina, UNAM. México. 2008.
2. Amerson EH, Burgin S & Shinkai K. Fundamentals of Clinical Dermatology: Morphology and Special Clinical. En: Kang S, Amagai M, Bruckner A y Colaboradores. *Fitzpatrick's Dermatology*. Education. 9th edition, New York, USA, McGraw Hill; 2019. pp 1-17.
3. Saúl A. Lesiones Elementales. En: Saúl A y colaboradores. *Lecciones de Dermatología*. 15ª edición. México D. F., Méndez editores; 2008. pp. 41-60.
4. Arenas R. Lesiones dermatológicas elementales. En: Arenas R. *Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento*. 5a edición. México D. F., Mc Graw Hill. 2013. pp 7-12.
5. James WD, Elston D and Berger T. Cutaneous Sign and Diagnosis. En: James W, Berger TG, Elston DM and Neuhaus IM. *Andrews' Disease Of the Skin*. Elsevier. Twelfth Edition, Philadelphia PA. 2016. pp 11-17.

SECCIÓN II. MICOSIS SUPERFICIALES

Dermatofitos: ecología y morfología

Patricia Manzano Gayosso

Tradicional y universalmente se ha utilizado el término **dermatofitos** para referirse a los hongos que parasitan el tejido queratinizado (piel, pelo y uñas). Este es un término erróneo, ya que significa “plantas de la piel” (*dérma*, *dérmatos* = piel; *phytón*: planta) (1). Algunos autores sugieren cambiar su denominación por **dermatomicetes**; sin embargo, este es un término más amplio que abarca a todos los hongos, incluyendo a los llamados dermatofitos, que causan infección en la piel y sus anexos, como *Aspergillus*, *Fusarium*, *Geotrichum*). Por lo tanto, en esta obra seguiremos utilizando el término dermatofitos para referirse a los agentes causales de las infecciones llamadas dermatofitosis o tiñas.

Los dermatofitos son hongos hialinos, filamentosos, que parasitan el tejido queratinizado (piel y anexos). La capacidad que tienen de invadir este tejido es por sus propiedades queratinolítica y queratinofílica, es decir, digieren y utilizan la queratina del sustrato (2,3). Estos hongos están estrechamente relacionados, cuyos ancestros, aparentemente existen desde la era Paleozoica. Esta teoría fue descrita por Greer DL en su artículo acerca de la evolución de

los dermatofitos. A través de los años, estos hongos han mostrado cambios en diferentes aspectos (4).

Robert Remark, Johann Lucas Schoenlein, David Gruby y Raimond Jaques Adrien Sabouraud, contribuyeron de manera significativa en el estudio de los dermatofitos, en los aspectos morfológicos, fisiológicos y la introducción de los géneros y especies. D. Gruby presentó la dermatofitosis denominada “Favus” como “la vraie teigne” (la verdadera tiña), ante la Academia de Ciencias en París (1841), basado en la apariencia clínica de la enfermedad; también reafirmó que la estructura parasitaria era de origen fúngico, antes descrita por JL Schönbein y la demostración de que esta infección presenta elevada contagiosidad. Después de múltiples observaciones microscópicas demostró los tipos de parasitación en el pelo: ectotrix y endotrix, así como la introducción del género *Microsporum audouinii*, considerado como el nombre binomial más antiguo de los dermatofitos (1853). R. Remak en 1845 acuñó el nombre *Achorion schoenleinii* para el agente etiológico de la tiña fávica. RJA Sabouraud hizo varias contribuciones, basadas en la observación de las

escamas parasitadas y la obtención de las colonias de los dermatofitos crecidos en el medio de cultivo para hongos, el cual lleva su nombre (agar dextrosa de Sabouraud), así como la estandarización de las condiciones de crecimiento y la descripción de inicial de cuatro géneros de dermatofitos: *Epidermophyton*, *Achorion*, *Microsporum* y *Trichophyton* (2, 3, 7, 8). Después de 20 años de la publicación de los cuatro géneros de dermatofitos, se simplificaron en tres, eliminando *Achorion*. En la última década diversos investigadores han hecho aportaciones, generadas por los estudios moleculares, lo que llevó a la modificación en el conocimiento taxonómico de este grupo de hongos. Sybren de Hoog y colaboradores, inicialmente clasificaron a los dermatofitos en 7 clados: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Nannizzia*, *Microsporum*, *Lophophyton* y *Arthroderma*. Estos autores pusieron en evidencia la clasificación de las especies antropofílicas (*Trichophyton* y *Epidermophyton*) ubicadas muy cercanas a las especies zoofílicas que infectan al humano. *Microsporum* está restringido a especies cercanas a *M. canis*. Finalmente, las especies geofílicas y zoofílicas más distantes se incluyen en *Arthroderma*, *Lophophyton* y *Nannizzia*. Además, propusieron a *Guarromyces* y *Paraphyton* como dos nuevos géneros. El número de especies que contiene cada género es menor, para *Trichophyton* 16; *Epidermophyton* una; *Nannizzia* 9; *Microsporum* 3; *Lophophyton* uno; *Arthroderma* 21. Otra aportación es las especies que conforman el complejo de *T. rubrum*. Estas especies son estrictamente antropofílicas y pueden afectar cualquier área anatómica del cuerpo. Tres son las más aceptadas *T. rubrum* (Castell) Sabouraud, 1911, *T. violaceum* Sabour. ex E. Bodin 1902 and *T. soudanense* Joyeux 1912 (5,6).

Morfología de los tres géneros de los dermatofitos más comunes

El grupo de hongos queratinofílicos que por tradición han sido llamados dermatofitos. Esta palabra deriva del griego, donde “dermato” piel y el sufijo “phyto” vegetal. Por las características morfológicas de sus macroconidios se distinguen tres de los géneros, por ejemplo, *Trichophyton* tiene macroconidios alargados cuya porción distal es redondeada, de pared delgada y lisa, miden de 8 a 50 μm , el número de septos va de 4 a 6. Los macroconidios del género *Microsporum* en forma de huso o fusiformes, de pared gruesa, rugosa, con hoyuelos o prominencias que semejan tubérculos denominados equínulas, miden de 8 a 15 μm , multiseptados (5 a 15 septos). Los macroconidios del género *Epidermophyton* nacen solos o en racimos, en forma que semejan un mazo o basto, redondeados en su polo distal, de pared gruesa y lisa, miden de 7 a 12 μm , con 4 septos transversos (**Figura 1**). Estas características morfológicas son difíciles de mantener por la rápida degeneración que van a presentar (7,8,9).

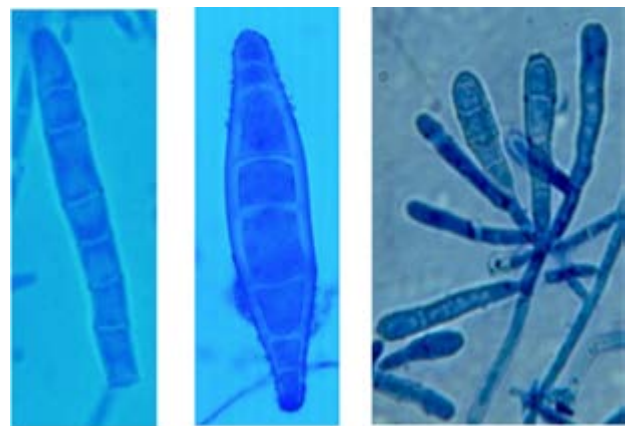


Figura 1. Morfología microscópica de los macroconidios de los tres géneros más comunes de los dermatofitos. Izq. *Trichophyton*; Centro. *Microsporum*; Der. *Epidermophyton*.

Ecología

Los dermatofitos se dividen en tres grupos ecológicos con base en su hábitat natural y su preferencia por el hospedero, cuya especificidad aparentemente se ha atribuido a las diferencias en la queratina de cada uno de ellos (2,3, 4).

1) Antropofílico (del griego *anthropos*, hombre y *philico*, afinidad). Grupo de dermatofitos que parasitan el tejido humano. Aparentemente, estas especies evolucionaron de los hongos zoofílicos y gradualmente fueron perdiendo su afinidad por la queratina del animal.

En el proceso de evolución, este grupo de dermatofitos han presentado cambios en su capacidad de reproducción. Por tanto, la producción de conidios va disminuyendo, lo que lleva a una alta simplificación morfológica y la pérdida de la reproducción teleomorfa. Es común que se observe polimorfismo morfológico por lo que se han reconocido variantes de especie, por ejemplo, en *Trichophyton rubrum*. Este dermatofito presenta la mayor prevalencia en la población urbana, especialmente en ciudades desarrolladas, debido al uso de zapato cerrado, lo cual conduce a cambios en el microambiente, por el aumento en el calor y la humedad de los pies. También es la especie que causa principalmente infecciones crónicas, con moderada respuesta inflamatoria y aumento en la descamación; aparentemente atribuidas a la presencia de aminoácidos como lisina, leucina, asparagina e histidina, en el sudor.

Los dermatofitos antropofílicos son comúnmente transmitidos, a partir de lesiones de otro individuo, de manera directa o indirecta a través de peines, calcetines, zapatos, ropa de cama, toallas, etcétera.

Las especies más importantes son: complejo *T. rubrum*/*Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, complejo *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum audouinii* y *Epidermophyton floccosum*. En casos excepcionales *M. audouinii* y *T. rubrum* han sido aislados de escamas y pelos de animales (**Cuadro 1**).

2) Zoofílico (del griego *zoon*, animal y *philico*, afinidad). Grupo de dermatofitos que afectan a una gran variedad de aves y mamíferos que actúan como hospedero.

Estos dermatofitos raramente se desarrollan activamente como saprofitos, más bien sobreviven en un estado de latencia sobre el material contaminado de origen animal. La respuesta inflamatoria observada en el humano es intensa, cuando es parasitado por las especies zoofílicas. *M. canis* es la principal especie que infecta perros y gatos y como consecuencia las partículas infectantes son depositadas en el medio ambiente doméstico resultando infecciones familiares. Los animales jóvenes son más susceptibles a las infecciones por dermatofitos que los adultos, en general son infecciones asintomáticas. La mayoría de las especies se adaptan a su hospedero en particular: *M. canis*- gatos; *T. verrucosum*- ganado; *T. erinacei*-erizos.

Los principales dermatofitos son: *Microsporum canis*, complejo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum* (**Cuadro 1**).

3) Geofílico (del griego *geo*, tierra y *philico*, afinidad). Grupo de dermatofitos que viven en el suelo y tienen la habilidad para colonizar los sustratos de contenido de queratina. Aparentemente, la distribución está relacionada con la disponibilidad de queratina (pelos, plumas, escamas de piel y uñas de animales). La supervivencia de estos hongos en el suelo depende de los siguientes factores: 1)

Abióticos: temperatura, luz, variación climática, altitud. 2) Bióticos: pH, nutrientes, humedad y sales. El aislamiento de estos hongos dependerá de la gran cantidad de productos orgánicos de desecho que se encuentren en el área de estudio. Ocasionalmente son patógenos para el humano y animales. Las especies de este grupo presentan mayor producción de conidios y reproducción teleomorfa. Algunas de las especies son: *Nannizzia gypsea*, *N. fulva*, *N. incurvata* (**Cuadro 1**).

Los hongos geofílicos saprobios se han considerado como ancestros de los dermatofitos, que se han adaptado y con capacidad para parasitar al animal o al humano; así como por su habilidad para descomponer la queratina.

Distribución geográfica

La mayoría de los dermatofitos tienen una amplia distribución y va a estar sujeta a cambios por factores climáticos, sociales, culturales, migración poblacional, viajes y terapia antifúngica (10). El resultado ha sido la modificación en la frecuencia de los dermatofitos causantes de infección, como por ejemplo especies antropofílicas (*T. rubrum*, complejo *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *M. audouinii* y *E. floccosum*). *Trichophyton concentricum* es una especie restringida a ciertas áreas geográficas, se considera endémico en Oceanía, en el Sureste de Asia y en algunos estados de la República Mexicana: en la Sierra Náhuatl de Puebla; en Metlaltonoc,

Cuadro 1. Distribución de algunas especies de dermatofitos en relación con su hábitat natural (6)

Antropofílicas	Zoofílicas	Geofílicas
<i>T. rubrum</i>	<i>M. canis</i>	<i>N. gypsea</i>
<i>T. interdigitale</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>N. fulva</i>
<i>T. tonsurans</i>	<i>T. verrucosum</i>	<i>N. incurvata</i>
<i>T. concentricum</i>	<i>T. benhamiae</i>	<i>N. cuniculata</i>
<i>T. schoenleinii</i>	<i>T. quinckeanum</i>	<i>M. vanbreuseghemii</i>
<i>T. violaceum</i>	<i>T. equinum</i>	<i>M. ripariae</i>
<i>T. soudanense</i>	<i>T. simii</i>	<i>M. boullardii</i>
<i>T. gourvilii</i>	<i>T. bullosum</i>	<i>A. cuniculi</i>
<i>M. audouinii</i>	<i>N. nana</i>	<i>A. curreyi</i>
<i>M. ferrugineum</i>	<i>N. persicolor</i>	<i>A. gloriae</i>
<i>E. floccosum</i>	<i>A. amazonicum</i>	<i>A. gertleri</i>
	<i>A. eboreum</i>	<i>A. insingulare</i>
	<i>A. flavescens</i>	<i>P. cookie</i>
	<i>L. gallinae</i>	<i>P. cookiellum</i>

T: *Trichophyton*; M: *Microsporum*; N: *Nannizzia*; A: *Arthroderma*; L: *Lophophyton*.

Guerrero; Altamirano, Oxchuc y Larraizar en Chiapas. De las publicaciones por autores mexicanos, de 1954 a 2011, se han descrito 53 casos de dermatofitosis causada por *T. concentricum*.

La prevalencia de las especies antropofílicas está determinada en cada país por los constantes cambios en el medio ambiente. También se pueden establecer en nuevas regiones debido a la migración de individuos. *Trichophyton rubrum* es la principal especie que ha aumentado mundialmente; en los países europeos, este fenómeno se observó después de la II guerra mundial (2,3,11,12,13,14). Mientras que, en países del continente americano, se describió un aumento en varios estudios, como en Canadá en un periodo de 10 años, el aumento de *T. rubrum* fue evidente; a diferencia de otras especies que no sufrieron ningún cambio (5,6,7). En México, en un periodo de 66 años se ha visto el predominio de esta especie a partir de los años 70 y una disminución de *T. tonsurans*. Las otras especies se han mantenido, casi sin cambio. Otro de los dermatofitos en los que se ha visto variación en su incidencia es *T. violaceum* de 6.8 % a 17.8 % en los últimos años, principalmente en algunos países europeos (España) (10).

En Francia, Mounkassa y cols. hicieron una revisión de la distribución de las especies causantes de infección en la piel cabelluda, donde *T. soudanense* y *M. audouinii* predominaron en los individuos originarios de África negra con una frecuencia de 93.5 % y 67.4 %, respectivamente; mientras que *M. canis* se presentó en 15 % al 20 % de la población francesa. En el norte de Europa y en México, *M. canis* es el principal agente causal de dermatofitosis de la piel cabelluda, dada por el hábito de adoptar animales de compañía, que serían la fuente de infección. En Alemania, en los pasados 22 años los aislados de *M. canis* fueron causa esporádica de dermatofitosis,

actualmente se aíslan 10 000 casos por año. En los Estados Unidos, *M. audouinii* se ha visto reemplazado por *T. tonsurans*, al parecer este fenómeno se debe a la migración de individuos de países latinoamericanos.

La localización de *T. rubrum* en la piel cabelluda es muy rara, y antes se consideraba que junto con *E. floccosum* no afectaban esa región anatómica; sin embargo, en los últimos años han aumentado el número de reportes y por ejemplo en la publicación de Welsh y cols. *T. rubrum* se presentó en 1.6 % de los casos de tiña de la piel cabelluda (15).

Nannizzia gypsea es el principal dermatofito geofílico causante de infección, aunque su incidencia mundial es baja, en algunos países europeos (Cádiz, España) han observado un aumento del 6 % en un periodo de siete años (1997-2003). El mayor número de los aislados de esta especie los obtuvieron en el último año de estudio. También se demostró una relación estrecha con individuos que manejan tierra o estiércol o por la transmisión indirecta por el contacto con animales. Esta especie fue causante de dermatofitosis del cuerpo, de la cabeza y excepcional en las uñas (16).

En México, se ha presentado una variación en la prevalencia de algunas de las especies de dermatofitos como *T. rubrum* que en los años 40 se aislaba en 23 % de los casos de dermatofitosis, y en la actualidad en 80 % de los casos; mientras que *T. tonsurans* presentó una disminución del 46 % al 2.8 %. Las tres especies que se aislaron de los pies y de la ingle fueron *T. rubrum*, complejo *T. mentagrophytes* y *E. floccosum* (11,12).

Las especies del género *Trichophyton* están estrechamente relacionadas, con pequeña distancia genética (17,18). El complejo *T. rubrum* incluye a *T. violaceum* y *T. soudanense*. En el reporte de Cornet y cols. consideraron a *Trichophyton raubitschekii* como sinónimo de *T. rubrum*; sin embargo, estos

autores consideran que los morfotipos *karyangei* y *megninii* de *T. rubrum*, así como el morfotipo de *yaoundei* de *T. violaceum*, sean consideradas especies de *Trichophyton*, por estar conformando en un clado diferente. *Trichophyton rubrum* se caracteriza por su amplia distribución mundial (17,19, 20).

Recientemente, en 2020 se describió una nueva especie semejante al genotipo VIII del complejo *T. mentagrophytes*, denominada *Trichophyton indotineae*, causante de formas inflamatorias, pruriginosas y de difícil tratamiento (resistente *in vitro* a terbinafina). Este dermatofito presenta una respuesta débil o negativa a la prueba de la ureasa (21).

Identificación fenotípica de algunas especies de dermatofitos

Para la identificación fenotípica se basa en la morfología macroscópica y microscópica de las colonias. Las características macroscópicas son orientadoras hacia el género y especie, por las características morfológicas típicas. Las características de identificación se basan en: el aspecto o textura y color de la colonia, velocidad de crecimiento y estructuras morfológicas microscópicas (macroconidios, microconidios, clamidoconidios, hifas en espiral, raqueta, cuerpos nodulares y pectinados (**Figura 1**) (7,8,9,22,23).

Las colonias de dermatofitos que no presentan estructuras que orienten a la identificación se utilizaran medios de cultivo adecuados para producir la esporulación como agar lactrimel, agar avena sales, agar papa dextrosa. Las condiciones para la producción de conidios van a depender de la especie, por ejemplo, *M. canis* en granos arroz crece bien y secreta un pigmento amarillo, mientras que *M. audouinii* crece poco y secreta un pigmento marrón; complejo *T. mentagrophytes* y *N. persicolor* en agar dextrosa Sabouraud adicionado con cloruro de sodio al 3-5 %. Algunos de los dermatofitos

requieren medios de cultivo adicionados con vitaminas y aminoácidos, como *T. violaceum* y *T. verrucosum* que requieren de tiamina.

El medio de agar urea de Christensen es utilizado para la diferenciación de algunas variantes de especie de *T. rubrum* (24). Medios de agar-glucosa- leche-BCP (púrpura de bromocresol) se considera un medio diferencial y útil en la identificación de los dermatofitos: complejo *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *N. persicolor* y *T. soudanense*. Por ejemplo, el complejo *T. mentagrophytes* presenta un crecimiento abundante y alcaliniza el medio, de tal manera que se torna de color púrpura; mientras que *T. rubrum* es de crecimiento limitado sin reacción alcalina (7).

El medio de agar papa dextrosa es de utilidad para evidenciar la formación de pigmento rojizo producido por *T. rubrum* diferenciable del complejo *T. mentagrophytes*, así como para producir la esporulación de los dermatofitos.

De los medios de gran ayuda son los hipertónicos, adicionados con Na Cl al 3-5 %, ya que evitan el pleomorfismo y promueven la formación de macroconidios de *E. floccosum* y del complejo *T. mentagrophytes*.

Otra prueba de utilidad para diferenciar entre las especies de los dermatofitos es la formación de órgano perforante *in vitro* o prueba de perforación en el pelo, para diferenciar del complejo *T. mentagrophytes* de *T. rubrum*. Por esta técnica se ha demostrado que el complejo *T. mentagrophytes*, *M. canis* y *N. gypsea* forman órganos perforantes, a diferencia de *T. rubrum* y *M. audouinii* que no lo hacen (**Figura 2**) (8). Prueba de tolerancia a la temperatura es de utilidad en la identificación de algunas especies de dermatofitos, debido a que el crecimiento óptimo para la mayoría es de 25-35 °C. Algunos resisten la temperatura de 37 °C.

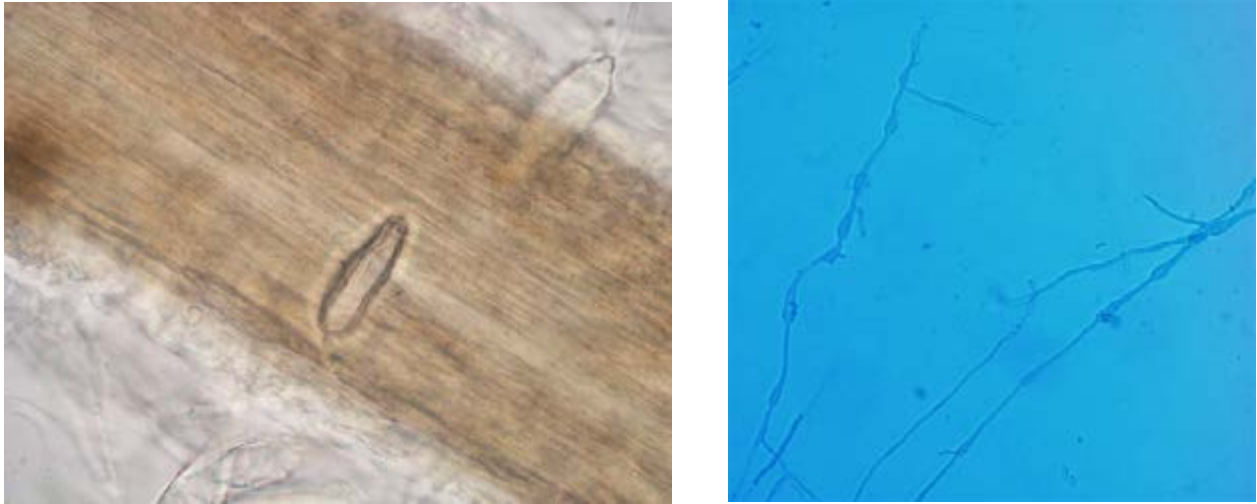


Figura 2. Izq. Formación de órgano perforante, por la técnica de perforación del pelo. Der. Hifas en raqueta.

Trichophyton rubrum (Castellani, 1910) Sabouraud, 1911

La variabilidad en la morfología y el pleomorfismo que se produce ha limitado la identificación de esta especie. Por tal motivo se introdujeron esquemas de identificación, como el descrito por Kaminski, el cual estudia la morfología colonial y la producción de pigmento en los siguientes medios de cultivo: agar Littman oxgall, agar lactrimel, agar dextrosa Sabouraud (ADS) adicionado con NaCl al 5 %, agar peptona 1 %, agar *Trichophyton*. Pruebas fisiológicas como la hidrólisis de la urea en agar urea de Christensen y prueba de perforación en el pelo. Los aislados de *T. rubrum* se dividen en: *T. rubrum* cepa granular y *T. rubrum* cepa vellosa (“downy”) (Tomado de la descripción del grupo de micología de Adelaida, Australia) (25).

A) *T. rubrum* cepa granular

1. *T. rubrum* var. *rhodainii*
2. *T. rubrum* tipo *africana*

B) *T. rubrum* cepa vellosa (“downy”)

1. *T. rubrum* variante “Y”
2. *T. rubrum* var. *flava*
3. *T. rubrum* variante “P”
4. *T. rubrum* tipo *melanoide*
5. *T. rubrum* tipo *hiperpigmentada*
6. *T. rubrum* variante *incolora*
7. *T. rubrum* tipo *disgónico* (crecimiento escaso)

Otro grupo dedicado a la identificación de especies y variedades de dermatofitos fueron Kane y Fisher, para quienes el medio de cultivo de utilidad en este sistema es el agar glucosa-sólidos lácteos-púrpura de bromocresol (BCP: milk-solids-glucose-agar) (BCPMSG)

Las características generales de las colonias son las siguientes: crecimiento lento, algodonosas o vellosas, ligeramente levantadas sobre la superficie del agar y planas (semeja una “gamuza”), de color blanco a crema, pigmento al reverso de la colonia puede ser rosado-rojo, amarillo-marrón, rojo-vino,

marrón, violeta a rojo-violeta (**Figura 3**). En ocasiones, las colonias presentan un aspecto glabro con menos pigmento al reverso.

La morfología microscópica de la cepa granular se caracteriza por numerosos microconidios piriformes y número moderado de macroconidios cilíndricos, delgados, de pared lisa y delgada, multiseptados. En los cultivos viejos se puede observar numerosos clamidoconidios y escasos microconidios piriformes o en clava (**Figura 3**).

Trichophyton tonsurans (Malmsten, 1845)

Las colonias presentan variación en el color, textura y forma. Colonias color blanco, canela, amarillento, marrón rojizo. Forma acuminada, umbilicada, plegada. Al reverso o difusible al medio se aprecia un pigmento amarillento-marrón o marrón-rojizo (**Figura 4**).

Los aislamientos de *T. tonsurans* presentan numerosos microconidios, de tamaño variable, producidos lateralmente sobre la hifa en forma de clava



Figura 3. Izq. *Trichophyton rubrum*. Colonia blanca algodonosa, elevada en el centro, rodeada de un anillo de color rojo. Der. Morfología microscópica, microconidios piriformes dispuestos de manera alterna en la hifa conidiógena (40X).

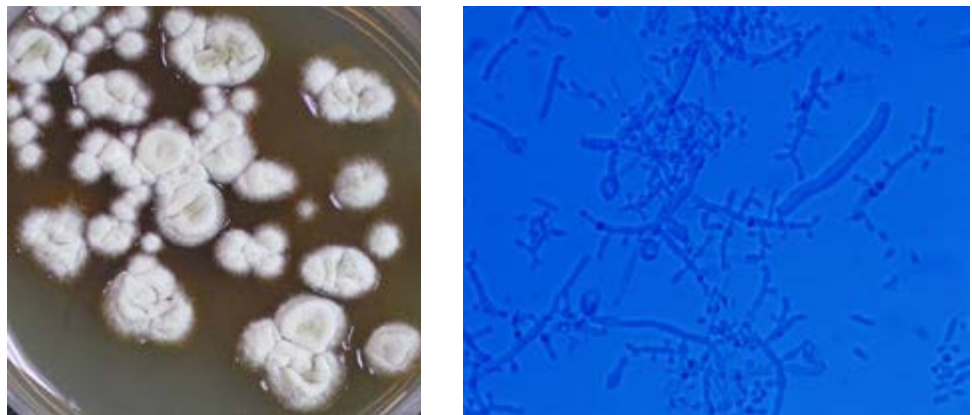


Figura 4. Izq. *Trichophyton tonsurans*. Colonias plegadas, acuminadas, umbilicadas, de color marrón claro. Der. Aspecto microscópico de examen directo teñido con azul de algodón (40X). Macroconidios, clamidoconidios, hifas irregulares.

o “gota”; una de las características principales es la tendencia que presentan los conidios a alargarse y redondearse en el polo distal, dando la apariencia de racimo de “globos” (Figura 4).

Trichophyton mentagrophytes/interdigitale complejo (Robin) Blanchard, 1896)

Las colonias son densas, aterciopeladas, planas, superficie pulverulenta, con un centro crema y el margen blanco. Muchos de los aislamientos son completamente vellosos y de color blanco. El reverso de la colonia presenta un pigmento marrón, amarillo o rojo oscuro. Los conidios son numerosos y en racimo, con hifas en espiral, asociados a múltiples macroconidios (Figura 5). Otras de las estructuras comúnmente observadas son: cuerpos nodulares, hifas en raqueta, clamidoconidios y estructuras semejantes a hifas peridiales.

Trichophyton concentricum (Blanchard, 1896)

Las colonias son de lento crecimiento, glabras, plegadas y densamente compactadas. La coloración es blanca, amarillo pálido o color “miel”. Microscópicamente hifas ramificadas, tortuosas, sin ensanchamientos en la porción apical, no presenta macroconidios ni microconidios, algunas estructuras vesiculosas. Requiere de medios de cultivo adicionados con tiamina.

Trichophyton schoenleinii (Lebert) Langeron, Milochevitch, 1950)

Las colonias de lento crecimiento, glabras a céreo, cuyo centro es levantado y su superficie irregularmente plegada. El margen de la colonia presenta el micelio sumergido. No produce ni macro ni microconidios, solo hifas ramificadas y anchas en la porción apical (“candelabro favico”).

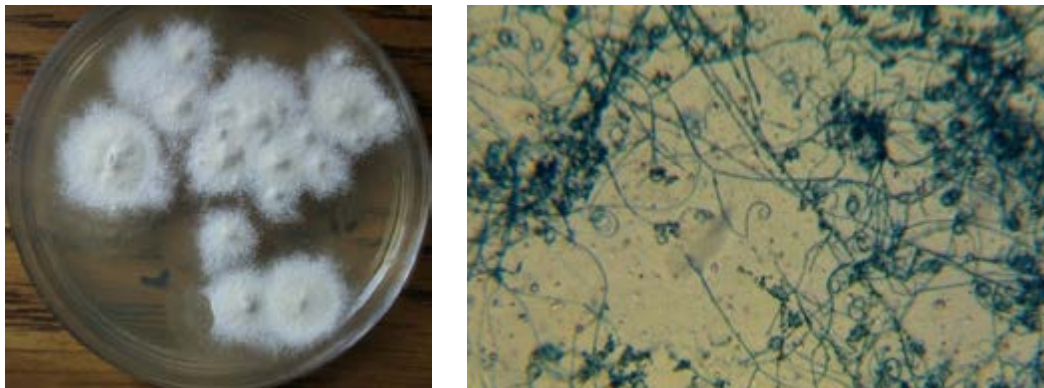


Figura 5. Izq. Complejo *T. mentagrophytes*. Colonia pulverulenta color beige. Der. Abundantes microconidios redondos e hifas en espiral.

Trichophyton verrucosum (Bodin, 1902)

Las colonias de crecimiento extremadamente lento, glabras, blancas, sin pigmento al reverso de la colonia. Este dermatofito requiere para su crecimiento tiamina, inositol o extracto de levadura. Microscópicamente los microconidios están ausentes o son escasas. En agar adicionado con tiamina producen microconidios en forma de tolete o mazo. Raramente macroconidios de 3 a 5 septos, con una hifa apical en forma de “mango de sartén” o “cola de ratón”. En agar BCP-leche-glucosa y a 37 °C se llega a observar clamidoconidios o células globosas y los macroconidios solo en agar BCP-leche-extracto de levadura a los 7 días de incubación.

Trichophyton violaceum (Sabouraud, 1902)

Las colonias son de lento crecimiento, aproximadamente 0.5 cm después de 7 días de incubación. Son de superficie plegada y brillante, de color púrpura al

anverso y reverso de la colonia. Microscópicamente los aislados primarios no presentan conidios, algunas veces se observan hifas ramificadas dicotómicas. En medios adicionados con tiamina se aprecian microconidios en forma de “lágrima”. Macroconidios irregulares de extremo apical romo, de 2-8 septos. Cadenas de clamidoconidios (**Figura 6**).

Microsporum canis (Bodin, 1902)

Colonias de crecimiento relativamente rápido, plegadas, radiadas, de color blanco a amarillo brillante con abundantes hifas aéreas, lanosas. Al reverso de las colonias se aprecia pigmento amarillo a amarillo-marrón, el cual es más marcado y difunde al medio después de los 6 días. Muchos de los aislamientos de *M. canis* producen macroconidios en forma de huso (15 a 20 X 60 a 125 µm), de pared gruesa, rugosa a espinosa (4 µm o más). Los macroconidios presentan una prominencia terminal asimétrica y lo rugoso de la pared del conidio, es más evidente en la



Figura 6. Aspecto de las colonias de *M. canis*.

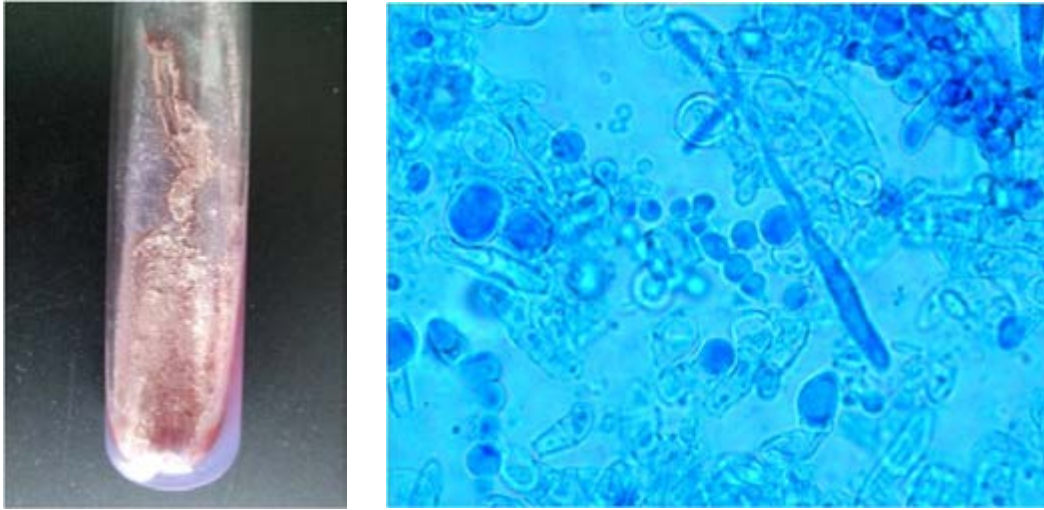


Figura 7. Izq. Aspecto macroscópico de la colonia de *T. violaceum* en BCP. Der. Clamidoconidios en disposición catenulada, macroconidio alargado y extremo distal redondeado.

prominencia. El número de septos va de 3-15. Los microconidios son de forma piriforme (2.5 a 3.5 X 4 a 7 μm). La esporulación de los aislamientos se pierde cuando son conservados por tiempo prolongado en medios que contengan agar (**Figura 6 y 7**).

Nannizzia gypsea (Bodin, 1907)

Las colonias de crecimiento rápido, el aspecto es pulverulento o granuloso, superficie plana. Color marrón claro, “canela”, dando la apariencia de piel de ante. El margen de la colonia es ondulado, de bordes irregulares y en la superficie se puede apreciar varios puntos vellosos, cuando son mantenidas en medio de agar dextrosa Sabouraud. Al reverso de la colonia no se hay producción de pigmento. Microscópicamente se observan numerosos macroconidos en forma más cilíndrica que en huso, el extremo distal redondeado, tamaño de 8-16 X 22-60 μm y generalmente en racimo. La pared del conidio es delgada y finamente rugosa, de 4 a 6 septos. Producen hifas

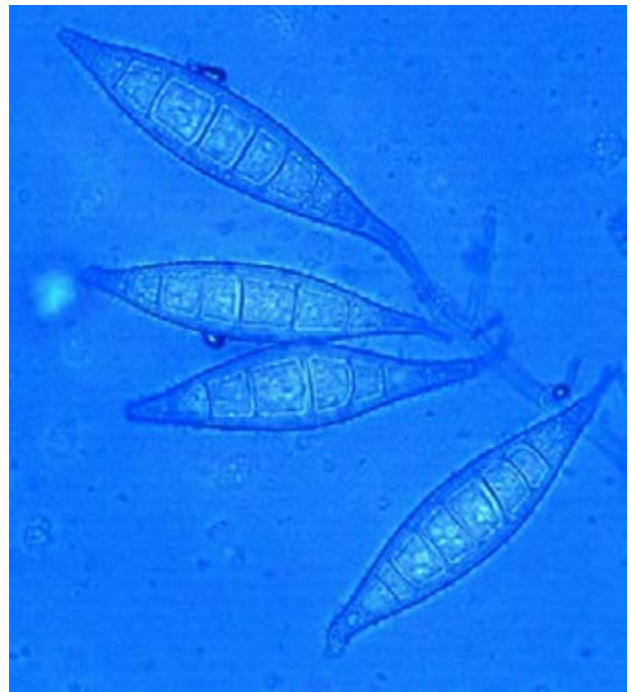


Figura 7. Macroconidios típicos de *M. canis*.

en raqueta, pectinadas y órganos perforantes. En el extremo final del macroconidio se observan filamentos delgados (Apéndice terminal de la hifa) que semeja una “cola de ratón” (Figura 8).



Figura 8. Arriba. Aspecto macroscópico de la colonia de *N. gypsea* en agar lactimel. Abajo. Macroconidios en huso con extremo distal redondeado, dispuesto en racimo. Filamento delgado o apéndice terminal de la hifa (flecha), semejante a una “cola de ratón”.

Nannizzia fulva (Uriburu, 1909)

Las colonias son similares a los aislados de *N. gypsea*, la diferencia radica en que estas son más flocosas, cuyo color en el margen es blanco y al reverso de la colonia se aprecia un pigmento rojo oscuro. Microscópicamente los macroconidios son numerosos, cilíndricos, alargados y en forma de “bala”, nacen de la hifa conidiógena en pares o únicos y numerosas ramificaciones terminadas en hifas en espiral.

Epidermophyton floccosum (Harz) Langeron, Milochevitch, 1930)

Las colonias de este dermatofito presentan un crecimiento moderadamente rápido, aterciopelado, con elevación central, coloración amarillo-verdoso, marrón-oliva, y amarillo-marrón, con pigmento amarillo-limón difundido al medio. Estas colonias degeneran en 3 a 4 semanas, en una forma algodonosa. Generalmente después del tercero subcultivo en los medios de ADS adicionado con cicloheximida y cloranfenicol. El crecimiento típico puede prolongarse en ADS más NaCl 3 % o sobre agar avena-sales.

Microscópicamente los macroconidios presentan su extremo apical más ancho que la base, con 3-5 septos. Tamaño de 20-40 μm de largo por 7-12 μm de ancho, dispuestos en cúmulos. La superficie es lisa. Los conidios están dispuestos en racimo semejando “una penca de plátano”. En ocasiones se observan clamidoconidios. No presenta microconidios (Figura 9).



Figura 9. Izq. Colonia aterciopelada-vellosa, plegada en el centro. Macroconidios en racimo de *E. floccosum*.

Referencias

1. Ulloa M, Hanlin RT. *Nuevo diccionario ilustrado de Micología*. Minesota: APS Press; 2006. p. 150.
2. Rippon JW. Medical Mycology. *The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*, 3rd ed, WB Saunders Company, Philadelphia, 1988, pp. 169-275.
3. Kwon-Chung KJ, Bennet JE (eds). *Dermatophytoses. Medical Mycology*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1992, pp. 105-161.
4. Greer DL. An overview of common dermatophytes. *J Amer Acad Dermatol*. 1994;31:S112-16.
5. De Hoog GS, Dukik K, Monod M, packeu A, Stubbbe D, et al. Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes. *Mycopathologia*. 2017; 182:5–31.
6. Grässer Y, Monod M, Bouchara JP, Dukik K, Nenoff P, Kargl A, Kupsch Ch. New insights in dermatophyte research. *Med Mycol*. 2018;56:S2-S9.
7. Kane J, Summerbell R, Sigler L, Krajden S, Land G. *A clinical guide and laboratory handbook dermatophytes and other filamentous fungi from skin, hair, and nails*. USA. Publishing Company. 1997.
8. Rebell G, Taplin D. *The Dermatophytes*. 2nd ed. University of Miami Press, Coral Gables, Florida. USA. 1970.
9. Badillet G. *Dermatophyties et Dermatophytes. Atlas clinique et biologique*. Varia, Paris, 1991.
10. Crespo EV. Epidemiología de las micosis superficiales. *Acta Dermo Sif*. 1979;70:595-610.

11. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. Dermatophytoses in Mexico City. *Mycoses*. 1994;37:49-52.
12. López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Bazán-Mora E, Méndez-Tovar LJ. Dynamics of dermatophytosis frequency in Mexico: an analysis of 2084 cases. *Med Mycol*. 2010;48:476-479.
13. Hernández-Salazar A, Carvajal-Pruneda P, Fernández-Martínez R, Arenas R. Dermatofitosis por *Trichophyton rubrum*. Experiencia de 10 años (1996-2005) en un servicio de dermatología de un hospital general de la Ciudad de México. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:122-124.
14. Sadri MF, Farnaghi F, Danesh-Pazhooh M, Shokoohi A. The frequency of tinea pedis in patients with tinea cruris in Tehran, Iran. *Mycoses*. 2000;43:41-44.
15. Welsh O, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Gómez M, Vera-Cabrera L. Dermatophytoses in Monterrey, Mexico. *Mycoses*. 2006;49:119-124.
16. García-Matos P, Ruiz-Aragón J, García-Agudo L. Dermatofitosis por *Microsporum gypseum*: Descripción de 8 casos y revisión de la literatura. *Rev Iberoam Micol*. 2004;21:147-149.
17. Cornet L, D'Hooge E, Magain N, Stubbe D, Packeu A, Baurain D, Becker P. The taxonomy of the *Trichophyton rubrum* complex: a phylogenomic approach. *Microbial Genomic*. 2021;7:000707.
18. Zhan P, Dukik K, Li D, Sun J, Stielow JB, Gerrits van den Ende B, Brankovics B, Menken SBJ, Mei H, Bao W, Lv G, Liu W, de Hoog GS. Phylogeny of dermatophytes with genomic character evaluation of clinically distinct *Trichophyton rubrum* and *T. violaceum*. *Studies in Mycology*. 2018;89:153-175.
19. Tietz HJ, Hopp M, Gräser Y. First isolation of *Trichophyton raubitschekii* (syn. *T. rubrum*) in Europe. *Mycoses*. 2002; 45:10-14.
20. Arabatzis M, Velegraki A, Stavrakieva V, Rigoopoulos D, Katsambas A. First report on autochthonous urease-positive *Trichophyton rubrum* (*T. raubitschekii*) from South-east Europe. *Brit J Dermatol*. 2005;153:178-182.
21. Kano R, Kimura U, Kakurai M, Hiruma J, Kamata H, Suga Y, et al. *Trichophyton indotineae* sp. nov.: a new highly terbinafine-resistant anthropophilic dermatophyte species, *Mycopathologia*. 2020;185:947-958.
22. Weitzman I, MR McGinnis, L Ajello. The genus *Arthroderma* and its late synonym *Nannizzia*. *Mycotaxon*. 1986;25:505-18.
23. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:240-259.
24. Summerbell RC, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* and related dermatophytes species. *J Clin Microbiol*. 1988;26:2279-2282.
25. Mycology Online. Adelaide, Australia. www.mycology.adelaide.edu.au

Dermatofitosis: epidemiología y cuadros clínicos

Víctor M. Tarango Martínez

Introducción

Las micosis son enfermedades producidas generalmente por hongos microscópicos los cuales se encuentran distribuidos a nivel mundial. En la actualidad se conocen aproximadamente 300,000 especies, sin embargo, aquellos que son patógenos y oportunistas para el hombre se estiman en solo 400 especies. Se desconoce la incidencia verdadera en general de todas las micosis en el mundo, pues estas enfermedades no siempre son notificadas (1,2).

Los diversos hongos que originan micosis superficiales también conocidas como dermatomicosis, se han reconocido durante más de un siglo como causa de enfermedades leves en su mayoría de las veces y que afectan tanto a los animales como a humanos (3). A nivel mundial aproximadamente el 20-25 % de la población se ve afectada por micosis superficiales con predominio de dermatofitosis. Estas últimas son ocasionadas por un grupo de hongos taxonómicamente relacionados llamados dermatofitos, clasificados recientemente en seis géneros patógenos, a saber, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Nannizzia*, *Lophophyton* y *Arthroderma* (4). Tienen la

capacidad para invadir el tejido queratinizado como la piel, el pelo y las uñas del humano y de los animales, capaces de producir una enfermedad, conocida comúnmente tiña (5). Se han identificado más de 40 especies de dermatofitos; de estos, 12 causan infecciones en humanos. Las especies geofílicas se distribuyen en todo el mundo, mientras que la mayoría de las especies antropofílicas y zoofílicas están restringidas en áreas geográficas específicas (6).

Esta micosis superficial cosmopolita parece ser tan antigua como la propia historia de la humanidad. Según D. Greer la existencia de hongos queratinofílicos se inician en la era mesozoica por lo que puede inferirse que especies geofílicas, zoofílicas y posteriormente antropofílicas se fueron adaptando al parecer a distintos substratos y ecosistemas. Según fueron diversificándose los hábitos de los seres humanos, así como el clima en que estos se desenvolvían, los dermatofitos se especializaron progresivamente (5).

Las dermatofitosis o también conocidas como tiñas, son un grupo de enfermedades infecciosas

altamente transmisibles, comunes, que se presenta en todos los grupos de edad y sexo, se dice que más del 70 % de la población experimentará esta infección durante su vida (7). Son causadas por hongos que infectan la parte más superficial de la piel (estrato córneo), a menudo de evolución crónica, en algunos casos asintomáticas o sintomáticas y que se presentan con una clínica característica, con daño generalmente reversible en piel, cabello y uñas (8). Si el agente causal penetra a la dermis y si el estado inmunológico entre otros factores del paciente o externos lo permite, se manifestarán las formas profundas, y excepcionalmente sistémicas ocasionando una destrucción irreversible con secuelas a mediano y largo plazo si no se diagnostican y se tratan a tiempo. Se menciona que más de \$500'000,000 por año se gastan a nivel mundial en medicamentos que atacan la dermatofitosis (9). A través de los años los agentes etiológicos causantes de tiñas han cambiado, la frecuencia de dermatofitos como *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton tonsurans* ha disminuido mientras que *Trichophyton rubrum* aumentó de 60 a 80 % de todos los casos de dermatofitosis (10). *T. rubrum* es el agente antropofílico causal más frecuente de las dermatofitosis a nivel mundial. 63 % se presenta en las uñas, 22.7 % en pies, 5.2 % cuerpo, y 2.8 % en la ingle (11).

Antecedentes históricos

Las primeras descripciones de las dermatofitosis datan de la antigüedad por los romanos quienes acuñaron el nombre “tiña” de latín *tinea* que refiere literalmente larva de insecto (polilla de la ropa), por el aspecto clínico de la tiña de la cabeza. En 1827 Schöenlein sospecha sobre la existencia de un hongo como agente causal del favus o tiña fávica del latín “panal de abejas”. Pero no fue hasta en 1837 donde Robert Remak corroboró la existencia de un hongo

que dio el nombre de *Achorion schoenleinii* en honor a su maestro. La comunicación más significativa que le siguió fue la de Gruby quien en 1841 aisló el microorganismo de la tiña en cultivo y provocó experimentalmente la enfermedad en una piel sana. Desde entonces, hasta la actualidad existen numerosas publicaciones relacionadas con las dermatofitosis. “*Les Teignes*” por Sabouraud en 1910, es considerada obra clásica en la literatura médica en donde plantea su clasificación clínica y taxonómica (2, 12-14).

Epidemiología

Durante las últimas dos décadas, ha habido un aumento dramático en la incidencia de dermatofitosis en humanos como el resultado de problemas socioeconómicos como la pobreza, desnutrición, hacinamiento, cambio climático, viajes internacionales a gran escala, inmigración de personas a zonas o de las zonas endémicas, con la consiguiente introducción de especies antropofílicas a los continentes, actuando como agentes transportadores; el contacto y/o convivencia con animales, particularmente mascotas en zonas urbanas con el respectivo traslado de las mismas entre poblaciones y continentes, así como los animales propios de las zonas rurales; el aumento de la edad y el uso de fármacos inmunosupresores son los factores predisponentes para el aumento de la morbilidad inducida por dermatofitosis en humanos. Debido a la naturaleza de algunas dermatofitosis, como los microorganismos de hábitat geofílico, antropofílico y zoofílico, se justifica un enfoque multidisciplinario, que involucre a dermatólogos, pediatras, médicos de atención primaria y veterinarios, para reducir su propagación (4, 15).

En la ciudad de Guadalajara, México en los años 1984 a 1993 se realizó un estudio con un total de 5,578 muestras ocupando las dermatofitosis 79 % de todas las micosis y la tiña de los pies fue la

más frecuente con 36 % (16). En un centro dermatológico en México en 1991 con 1,102 pacientes, las dermatofitosis estuvieron en 1er lugar de todas las micosis, siendo la tiña de las uñas la más frecuente con 76 %, le siguió la tiña del cuerpo 22 %, los pies 18 %, cabeza 13 %, la ingle 11 % y las manos 5 % con aislamientos principales de *T. rubrum* en 84 %, *T. rubrum* en 54 %, *T. rubrum* en 86 %, *Microsporum canis* en 82 %, *T. rubrum* en 76 %, *T. rubrum* en 92 % respectivamente (17).

En México se reporta del 70 al 80 % de todas las micosis y tienen una frecuencia del 5 % en la consulta dermatológica. Los patrones de distribución geográfica de los agentes causales han ido cambiando, así como algunas presentaciones clínicas, por ejemplo, hace unos años la tiña de los pies se encontraba por debajo de las estadísticas de la tiña de la cabeza, en la actualidad hay decremento de la tiña de la cabeza. Era muy raro la tiña de las uñas en el paciente pediátrico, entidad que ha ido aumentando con los años. Los reportes de la tiña de la cabeza para el año 1952 era de 53.7 %, del cuerpo 19.6 %, los pies 17.5 % y uñas 9.2 %. Para 1979 se invierten las casuísticas, la tiña de los pies 48 %, del cuerpo 19.3 %, las uñas 16 %, la ingle 12.6 % y se reporta menos la tiña de la cabeza con un 3.8 %.¹³ En estudios realizados en la década de los 80' el género masculino se encontró como el más afectado con un 64 %. La tiña de las uñas se reportó en el 42 %, los pies 30 % y las ingles 13 %. En los 90' en un análisis de 2,350 muestras se confirmó dermatofitosis en un 37 %. La más frecuente fue la tiña de las uñas con 60 % y los pies con 26 % (18).

En Cataluña, España para 1997, la dermatofitosis prevalecen sobre las diferentes micosis superficiales en 62.7 %. La tiña del cuerpo predomina (44.1 %), seguido de la tiña de los pies (25.8 %) y tiña inguinal (16.5 %) (19). En contra parte de otro estudio español, donde se informó que la prevalencia

de la tiña de los pies era baja dirigida a la población general adulta con un 2.9 % (9).

Posteriormente, para el año 1999 en Guadalajara se realizó un análisis enfocado a 2,227 pacientes pediátricos, la tiña de la cabeza fue la de mayor reporte con 71 %, tiña de los pies y del cuerpo 12 %, uñas 3 %, inguinal y de manos 1 % (20).

En el año 2000 en Uruguay se realizó un estudio con 3,141 pacientes correspondiendo 47.3 % de micosis superficiales y 59.9 % por dermatofitosis. Se observó una mayor incidencia de dermatofitosis en el género femenino (58.6 %) y en la niñez (0-10 años); las localizaciones más frecuentes fueron tiña del cuerpo (46.4 %) y tiña de los pies (15.2 %). La frecuencia de las especies aisladas fue la siguiente: *M. canis* (43.2 %), *T. mentagrophytes* (23.9 %); *T. rubrum* (22.6 %) junto con *T. mentagrophytes* fueron los principales agentes de tiña de las uñas, *Epidermophyton floccosum* 5.8 %; *Nannizia gypsea* (antes *Microsporum gypseum*) 2.6 % y *Trichophyton verrucosum* 1.9 % (21). Otros estudios en ese país, se han encontrado frecuencias que varían del 52 al 65 %, con predominio en tiña de los pies y en las personas del género masculino; en cuanto a los agentes etiológicos hubo variación entre los estudios pero se encontraron con mayor frecuencia *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* y *E. floccosum* (21). Para ese mismo año, un estudio realizado en Monterrey de 2,397 casos de dermatofitosis el mayor número de casos correspondió a tiña de los pies (30.2 %) seguido por tiña de las uñas (25.6 %) (22).

En Venezuela se analizó la casuística de todas las micosis con lapso de un año (2002). Las dermatofitosis fueron señaladas como las más frecuentes y constituyeron en promedio 41.2 % de todas las micosis y 45.7 % de las micosis superficiales (23). Dos años más tarde en Paraguay se reportó un estudio en donde señalaron los autores a la tiña de la cabeza como primera forma clínica de dermatofitosis en la

infancia con 50 % de los casos, con 37 % de las micosis superficiales en los niños. El primer agente etiológico fue el *T. mentagrophytes* (32.2 %), *T. rubrum* (29 %) y *M. canis* (25.8 %) (24).

Nuevamente en México en ese año revelaron la siguiente casuística: tiña de los pies 53 %, tiña de las uñas 25.1 %, tiña del cuerpo 14.5 %, tiña de la ingle 5.6 % y de la cabeza 1.8 % (25). Dos años más tarde se llevó a cabo un estudio de 7,555 pacientes encontrando en 1,339 cultivos positivos, y para *M. canis* 3.4 % del total. Como primer lugar correspondió a la tiña de la cabeza con un rango de edad de 2 a 60 años, prevaleciendo en menores de 12 años en 81 % de los casos, mientras que en segundo lugar fue la tiña del cuerpo con un rango de edad de 2 a 59 años, abarcando en la edad adulta en un 70.5 % (26).

Para el 2006 en un laboratorio de Argentina se analizaron 2,073 muestras siendo 55.6 % de las muestras positivas para dermatomicosis, con 63 % para mujeres y 37 % hombres. Las dermatofitosis correspondieron en 57.4 % siendo la primera micosis superficial. La tiña del cuerpo fue la más común (26.7 %) seguida por la onicomycosis de pies (24.1 %) y de manos (20.1 %), la tiña de los pies variedad interdigital tuvo una frecuencia de 8.3 %. La tiña de la ingle y de la cabeza fueron en 6.9 % y 4.3 % respectivamente. El agente causal para hongos dermatofitos se reportó el *T. rubrum* (48 %); por otro lado, las levaduras se reportaron con un 41.3 % con *Candida albicans* como la principal en un 17.1 % (27).

En otra población española en la Cuenca, España se realizó un estudio con 117 muestras sospechosas para dermatofitosis revelando una frecuencia de 74.3 % de casos con 71.2 % para el género femenino y 28.7 % al masculino. La forma clínica más frecuente fue la tiña del cuerpo con 68.9 %, seguida de la tiña de los pies (10.3 %), la tiña de las uñas (8 %) y la tiña de la cabeza (3.4 %). Las especies identificadas por orden de frecuencia fueron: *M.*

canis, (34 %); *Trichophyton mentagrophytes* variedad *mentagrophytes*, (23 %); *T. rubrum*, (18 %); *Trichophyton mentagrophytes* variedad *interdigitale*, (18 %), y *E. floccosum*, (7 %) (28). Aunque los dermatofitos zoófilos siguen siendo la causa predominante de *tinea capitis* en España, se ha observado un incremento debido a especies antropofílicas como *Microsporum audouinii*, *Trichophyton soudanense*, *Trichophyton violaceum* y *T. tonsurans*.

Otro trabajo realizado en México contemplaron 2,084 casos con una casuística de 31.1 % de micosis superficiales y 44.2 % para dermatofitosis. La especie más aislada fue *T. rubrum* (71.2 %) seguida por *T. tonsurans* (6.9 %) (29). En Brasil, en 2011, se realizó un estudio sobre epidemiología, agentes etiológicos y los posibles factores de riesgo de infección a partir de la comparación de deportistas y no deportistas; se determinó una prevalencia de dermatomicosis de 32 %. El 16 % de los deportistas presentaron onicomycosis, 12 % *tinea pedis* y 4 % de onicomycosis y *tinea pedis* (3). En otro estudio brasileño en las Amazonas comunicaron con 210 casos en niños, siendo la tiña de la cabeza como número uno de las dermatofitosis (73 %), seguida de la tiña del cuerpo (23 %), tiña de los pies (2.7 %) y tiña de la ingle (1.3 %). *T. tonsurans* fue el más prevalente de la tiña de la cabeza y cuerpo (30).

Un estudio de 140 pacientes con sospecha de tiña de los pies en la Ciudad de México, se aisló el 36 % de los agentes etiológicos, y *T. rubrum* fue el agente aislado más frecuente (70 %) seguido de *Candida* spp. (17.6 %) y *Trichosporon* spp. (5.8 %). El 80 % estuvo entre los 35 a 66 años. De acuerdo con el género el masculino correspondió entre los 41 a los 50 años (21 %) y el femenino de 51 a 60 años (27 %). La ocupación ama de casa correspondió al 40 % y comerciantes y empleados 29 %, siendo más infrecuente en campesinos y obreros. De acuerdo con las manifestaciones clínicas, hubo un franco

predominio en la región plantar (85 %). En cuanto a las comorbilidades, la diabetes mellitus fue la más prevalente, pues se encontró en 22.8 % de la población en ambos sexos (15).

Existen pocas investigaciones publicadas en Colombia en las que se haya estudiado la frecuencia de las dermatofitosis en diferentes grupos poblacionales; la mayoría se han realizado en Medellín en diferentes años (**Tabla 1**) (31). En un estudio retrospectivo realizado en Colombia para el año 2016 por Zuluaga y colaboradores se encontró una incidencia del 32 % en tiña de la cabeza en su mayoría con menores de edad (98 %), con una edad promedio de 5.4 años. El agente etiológico más frecuentemente aislado fue el *Nannizia canis* (86 %), seguido por el *N. gypsea* en el 4 %, *T. tonsurans* (3 %), *T. mentagrophytes* (3 %) y *M. audouinii* (3 %). Unos años después en ese país

colombiano en el 2021 se realizó un estudio en población futbolística. El promedio de edad fue de 18.8 años, la edad mínima presentada fue de 18 y la máxima de 20 años. En el grupo de estudio la prevalencia de micosis fue de 56.2 %, el 61.1 % correspondieron a onicomicosis y 33.3 % a *tinea pedis* de los cuales 66.7 % se presentó la forma interdigital y 33.3 % la vesiculosa. El 40.5 % de las micosis fue causada por hongos dermatofitos, entre los que se encontraron *T. mentagrophytes* (18.7 %), *T. rubrum* (15.6 %), *E. floccosum* (3.1 %) y *Nannizia nana* (3.1 %). 56.2 % de las micosis se ocasionaron por hongos no dermatofitos, *Scytalidium* spp. (18.7 %), *Fusarium* spp. (15.6 %), *Penicillium* spp. (9.3 %), *Arthroderma* spp. (6.2 %), *Absidia* spp. (3.1 %) y *Aspergillus navis* (3.1 %). En cuanto a las levaduras, únicamente se encontró *C. albicans* (3.1 %) (32).

Tabla 1. Frecuencia de diferentes dermatofitosis y agentes etiológicos aislados en Colombia

Grupo poblacional	Dermatofitosis más frecuentes	Agentes etiológicos más aislados
Areneros del río Medellín, (1988)	<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea unguium</i> <i>Tinea cruris</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i> <i>E. floccosum</i>
Población abierta con lesiones cutáneas (Medellín, 1988 a 1989)	<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea manum</i> <i>Tinea corporis</i> <i>Tinea capitis</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i>
Estudiantes de la policía (Medellín)	<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea cruris</i> <i>Tinea unguium</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>E. floccosum</i> <i>T. rubrum</i>
Población abierta con lesiones cutáneas (1978-1988)	<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea manum</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i> <i>E. floccosum</i>
Manizales, (1976-1992)	<i>Tinea unguium</i> <i>Tinea corporis</i> <i>Tinea manum</i> <i>Tinea pedis</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>E. floccosum</i> <i>T. rubrum</i>
Manizales, Niños entre 9 y 15 años (2002)	<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea manum</i>	<i>T. rubrum</i> <i>E. floccosum</i>

Fuente. Pérez J. Aspectos actuales sobre las dermatofitosis y sus agentes etiológicos. Biosalud. 2005;14:1105-1121

Una investigación llevada a cabo en Alemania en el año 2018 sobre la prevalencia de dermatomycosis en futbolistas profesionales incluyó un total de 80 jugadores; como resultados se obtuvieron un 60.7 % de onicomycosis, 36.9 % de *tinea pedis*, y *T. rubrum* fue el hongo más frecuente (3).

Se estudiaron las especies causantes de un total de 42,403 casos de dermatofitosis ocurridos entre 1966 y 2015 en Japón en el 2020. El tipo clínico más prevalente fue la tiña del pie, (~40 %) seguida de la *tinea unguium*, *corporis*, *cruris*, *manuum*. La prevalencia de *tinea faciei*, *capitis* y *corporis* ha aumentado desde finales de la década de 1990, a finales de la década de 2000 y a partir de la década de 2010 respectivamente. La especie de dermatofito más aislados fueron *T. rubrum*, seguida de *T. mentagrophytes* (la mayoría de los cultivos fueron *T. interdigitale* en la última nomenclatura). Estos dermatofitos se detectaron en más del 80 % de los aislamientos identificados en casos de *tinea pedis*, *unguium*, *cruris* y *manuum*. En los pies representa un aislamiento en 91.5 al 98.1 % de los casos. En las uñas (aunque no especifica si de manos o de pies) se aísla además *Candida* spp. en un promedio del 15.9 %. *T. rubrum* fue la especie más frecuentemente identificada (78.2 %) en los casos de *tinea cruris*, seguida de las especies del género *Candida*. (14.3 %). *E. floccosum* fue el tercer hongo identificado con mayor frecuencia (3.1 %). En los casos de tiña de la mano, estuvieron presentes en más del 80 % *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*. En la tiña del cuerpo el *T. rubrum* se aisló en general en e 75.2 %. A partir de los años 70' también se aisló *M. canis*, después, a principios de la década de 2010, la prevalencia aumentó al 17.1 %, seguido de *T. tonsurans* al 10.1 %. A medida que estas especies se hicieron más frecuentes, la proporción de *T. rubrum* disminuyó al 64.8 %. En la tiña de la cara *T. rubrum* fue la especie causal más frecuente identificada en un 78.1 % con

disminución hasta el 46.6 % aumentando *T. tonsurans* (29.6 %) y *M. canis* (15.4 %). El reporte de la tiña de la cabeza es extremadamente bajo en Japón. Más sin embargo con pocos reportes, los patógenos responsables de la *tinea capitis* han cambiado drásticamente, de *M. canis* como prevalente, hasta la actualidad con *T. tonsurans* como el más aislado en 58.2 %, acompañado de disminuciones en la frecuencia de *T. rubrum* (11.8 %) y *M. canis* (21.2 %). Revelando una contaminación más antropofílica que por contacto con animales (33).

En el Reino Unido, en capitales europeas como Londres o París, Estados Unidos, Jamaica y Brasil, se ha demostrado que *T. tonsurans* es el agente etiológico de la tiña de la cabeza en 60 al 90 % de los casos, mientras que *M. canis* es más prevalente en Europa central y meridional, Arabia Saudita y Latinoamérica. En África *T. violaceum* es el principal causante de la tiña de la cabeza en el Norte y Este, y *T. soudanense* y *M. audouinii* predominan en las regiones del oeste y centro del continente africano, por lo que las inmigraciones es un factor importante para la aparición de cepas no habituales en los territorios. En un estudio de prevalencia de infecciones cutáneas en Libia, la *tinea corporis* fue la infección micótica más común, representando el 45.9 % de los casos, mientras que la *tinea pedis* solo representó el 8.1 % de los casos (6).

En 2022 se realizó un estudio en el Noroeste de España con 24 niños menores de 12 años con tiña de la cabeza, donde el 75 % tuvieron una edad de 4.8 años promedio, con predominio en el género masculino (75 %). Aunque eran los pediátricos residentes de España solo tres fueron originarios. 83.3 % eran africanos (Etiopía, Nigeria, Senegal, Guinea Ecuatorial y Burundi), 4.2 % de América del Sur (República Dominicana) y 12.5 % de España. 50 % tenían el antecedente de haber viajado a África unos meses antes del inicio de los síntomas. Clínicamente 54.2 %

presentaron alopecia no cicatricial, 70.8 % parches descamativos, 33.3 % costras y 25 % pústulas. De los agentes etiológicos, *T. soudanense* fue el dermatofito más aislado (45.8 %), seguido de *M. audouinii* (20.8 %), *T. tonsurans* (12.5 %) y *T. violaceum* (12.5 %), *Trichophyton megnini* (4.2 %) y *T. rubrum* (4.2 %). *M. audouinii* y *T. soudanense* fueron más comunes en los pacientes que habían viajado recientemente a África (34). Por lo que se reitera que la migración y la predisposición genética juegan un papel muy importante en la fisiopatogenia de esta enfermedad infecciosa.

En una investigación reciente acerca de tiña del cuerpo con 30,235 casos se obtuvo una frecuencia del 11.8 % y una prevalencia del 6.3 %, ocupando el tercer lugar de todas las tiñas. En la década de 1956-1966, la prevalencia fue del 4.9 %, se incrementó en la década de 1978-1988 al 26.7 %, y posteriormente disminuyó de 2011 a 2019 al 12.8 %. Tuvo una relación mujer-hombre de 1.1:1, el grupo de edad de mayor reporte fue el de 19 a 35 años con 31.9 % y la ocupación estudiantil correspondió a 26.9 %. El tiempo de evolución fue el más frecuente de 1-3 meses, seguido por 1-29 días. Se encontraron casos con 52 años de evolución. De acuerdo con la topografía el tronco reveló una frecuencia del 49.1 %, cara y cuello (31.1 %), miembros superiores (24.8 %) y los miembros inferiores (21.5 %). Un solo segmento corporal 78.8 %, dos 6 %, tres 4 % y cuatro 1 %. Durante el estudio se analizaron las especies aisladas: *T. rubrum* (con 52.3 % de aislamiento) predominó en masculinos (62.9 %) y en la población adulta (87.3 %). La topografía más común correspondió al tronco (44.8 %) seguido de los miembros inferiores (22.2 %). *M. canis* (22.3 %) fue más frecuente en el género femenino (63.9 %) y en la población pediátrica (75.3 %). El tiempo de evolución más común fue de 1 a 29 días (61.5 %). La topografía

más afectada fue el tronco (39.5 %), seguido por la cara y el cuello (30.7 %). *T. tonsurans* (16.8 %) predominó en las mujeres (58.1 %) en la edad pediátrica (60 %), con evolución de 1 a 3 meses (44.9 %). Fue más frecuente en la cara y el cuello (47.4 %) seguidos por el tronco (24.5 %). *T. mentagrophytes* (4.2 %) fue más común en los niños (51.7 %) y en mujeres jóvenes, con evolución de 30 días a 11 meses (61.4 %). Afectó la cara y el cuello (43.4 %), y los miembros superiores (23.7 %).

La tiña por *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* está relacionada con mascotas exóticas, como hámsteres, conejos, chinchillas y erizos de tierra, este último por *T. mentagrophytes* var. *erinacei*. *N. gypseae* (1.1 %) es un hongo geofílico que por su naturaleza genera infecciones esporádicas por cepas virulentas.

Fue más frecuente en niñas en edad escolar y predominó en la cara. *E. floccosum* (1 %) afectó a varones adultos y se asoció principalmente con tiña de la ingle.

Otros fueron *Trichophyton concentricum* (1.7 %), *T. violaceum* (0.2 %) y *M. audouinii* (0.1 %). La tiña multifocal se define como la asociación de dos o más formas clínicas de tiña en pacientes con inmunocompromiso. En este estudio se encontraron en 18.4 % de los pacientes y las más frecuentes fueron la onicomicosis, la tiña de la ingle y la tiña de los pies (35).

Los estudios que se han hecho en diferentes partes del mundo en personas que consultan por lesiones dermatológicas muestran que no hay un consenso en cuanto a cuál es la entidad más frecuente, ya sea porque no se registra, no se publica, es subdiagnosticada o simplemente no se trata, así mismo, no hay un predominio de una especie de dermatofito en particular (Tabla 2), sin embargo, se observa que en la mayoría de los estudios se reporta a *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum* (31).

Tabla 2. Tipos de tiñas y los agentes etiológicos más frecuentes en el mundo

Grupo poblacional	Dermatofitosis más frecuentes	Agentes etiológicos más aislados
Arabia Saudita, 1993	<i>Tinea capitis</i> <i>Querión de Celso</i> <i>Favus</i>	<i>M. canis</i> <i>T. violaceum</i> <i>M. audouinii</i>
Ougadougou, 1992	<i>Tinea corporis</i> <i>Tinea unguium</i> <i>Tinea manum</i> <i>Tinea pedis</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. sudanensis</i>
Singapur, 1992	<i>Tinea cruris</i> <i>Tinea pedis</i> <i>Tinea corporis</i> <i>Tinea manum</i> <i>Tinea faciei</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. interdigitale</i> <i>E. floccosum</i> <i>T. mentagrophytes</i>
Córdoba (España), 1991	<i>Tinea capitis</i> <i>Tinea corporis</i>	<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>Mentagrophytes</i> <i>E. floccosum</i> <i>T. rubrum</i>
Atletas (Canadá), 1993	<i>Tinea pedis</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i>
Burkina Faso, 1992	<i>Tinea unguium</i> <i>Tinea palmo-plantar</i> <i>Tinea capitis</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. sudanensis</i>
Cusco (Perú), 1990	<i>Tinea capitis</i> <i>Tinea unguium</i>	<i>M. canis</i> <i>T. mentagrophytes</i>
Galicia (España), 1951-1987	<i>Tinea unguium</i> <i>Tinea barbae</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i>
Irán, 1986-1991	<i>Tinea capitis</i> <i>Tinea corporis</i> <i>Tinea pedis</i> <i>Tinea manum</i> <i>Tinea unguium</i> <i>Tinea barbae</i>	<i>M. canis</i> <i>T. rubrum</i> <i>E. floccosum</i> <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>Interdigitale</i> <i>T. verrucosum</i>
Hong Kong, 1999	<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea unguium</i> <i>Tinea pedis</i>	<i>T. rubrum</i> <i>N. gypseum</i> <i>T. violaceum</i>

Fuente: Pérez J. Aspectos actuales sobre las dermatofitosis y sus agentes etiológicos. Biosalud. 2005;14:1105-1121.31.

Las micosis en general presentan un modelo que incluyen dos factores básicos para su desarrollo: primero se menciona el hospedero quién a su vez presenta factores intrínsecos y extrínsecos. Se

habla que el hospedero tiene una resistencia inespecífica que le otorga la inmunidad natural llamado factor antidermatofítico, que confiere o no susceptibilidad. Este factor también conocido como factor

sérico inhibidor inespecífico desempeña un papel muy importante suprimiendo el crecimiento de dermatofitos y limitando las formas inflamatorias.

Hay que enfatizar que esta es una hipótesis formulada hace tiempo y que no ha sido comprobada en su totalidad, está asociada a la transferrina insaturada y relacionada con la inhibición de dermatofitos a través de la unión con el hierro, requerido para el crecimiento del hongo y adaptación de este al estrato córneo (36,37). Otro lado la inmunidad del individuo depende de factores hormonales y nutricionales, grado de obesidad, edad, sexo, raza e integridad de las barreras naturales, como la capa córnea de la piel, su pH y la presencia de ácidos grasos, la sudoración entre otros, o toda aquella enfermedad que debilite el estado de salud del hospedero, como enfermedades que se acompañan con inmunosupresión como la diabetes mellitus, cáncer, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), síndromes neutropénicos y otros. En las tiñas, además de lo anterior, se requieren de factores predisponentes extrínsecos: como la humedad, oclusión con textiles, uso de zapatos sintéticos o cerrados, el traumatismo como el rasurado y/o el rascado, hacinamiento, falta o exceso de higiene, contacto con fómites y/o contacto interpersonal, convivencia con animales, ocupación, corticoterapia tópica y/o sistémica, antibioticoterapia excesiva e inmunosupresores. Como segundo factor básico se refiere a todas las características del hongo tanto su microambiente para su desarrollo, crecimiento, patogenicidad y virulencia. Es importante señalar la fuente de infección como el hábitat del hongo, es decir si vive en el mismo humano como portador sintomático o asintomático (antropofílico), cuando vive en los animales (zoofílico), y cuando vive en el suelo (geofílico), las condiciones del sitio geográfico (clima, grado de humedad, tensión de oxígeno, temperatura, precipitación pluvial, etc.), poder invasivo del hongo, su

mecanismo de transmisión, como el contacto directo o indirecto como el aire y los fómites (sábanas, almohadas, cepillos, toallas, sombreros, calzado, etc.). Todos ellos juegan un papel importante para el desarrollo de las diferentes presentaciones clínicas de las tiñas como el resultado de los dos factores básicos anteriores (7,38,39).

En la actualidad se han efectuado pocos estudios para la evaluación de factores de riesgo para la adquisición de infecciones por dermatofitos, demostrando en ellos que el traumatismo, el contacto con animales domésticos, la limpieza excesiva y la diabetes mellitus no tienen efectos sobre el desarrollo de las infecciones micóticas; algunos autores señalan que la presencia de familiares con infección fúngica, el género masculino vinculado a algunas profesiones y el uso de fármacos inmunosupresores tiene mayor riesgo para las tiñas. El número de casos con dermatofitosis al parecer aumenta a partir de los 20 años y alcanza su punto máximo entre los 40 y 59 años (40).

Los estudios epidemiológicos a gran escala sobre factores de riesgo de dermatofitosis total son escasos. En Corea se examinaron un total de 4,532,655 sujetos con dermatofitosis de entre 20 y 40 años. En dicho estudio revelaron que el grupo de dermatofitosis entre mayor edad tenían mayor riesgo (>30 años), el género masculino, el consumo excesivo de alcohol, los hábitos tabáquicos y aquellos que realizan actividad física de moderada a intensa, mostraron mayor riesgo de desarrollar el cuadro micótico. La obesidad con mayor circunferencia de la cintura y sujetos con índice de masa corporal elevado aunado a padecimientos como diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial, resultaron ser variables significativas en el riesgo de desarrollar una infección por dermatofitos. Aún no se comprende por qué el género masculino por sí solo aumenta la susceptibilidad a la infección, se cree que algunas

características del estilo de vida mencionadas más comúnmente asociadas con este sexo son responsables de la alta prevalencia de dermatofitosis en los hombres (**Tabla 3**) (41).

El equilibrio entre la relación parásito - hospedero se consigue a lo largo de la convivencia entre ambos. Cuando está ha tenido lugar a lo largo del tiempo existe una adaptación, la respuesta

Tabla 3. Características de la población de estudio. Los valores se expresan como media $\pm$ desviación estándar o n (%) mediante *prueba t* independiente (variables continuas) o prueba de Chi-cuadrada (variables categóricas). La circunferencia de cintura elevada se define como una circunferencia de cintura de más de 90 cm en hombres o más de 85 cm en mujeres.

	Dermatophytosis (n = 861,840)	Non-dermatophytosis (n = 3,670,825)	P
Age (years)	30.86 $\pm$ 4.99	30.41 $\pm$ 5.02	< 0.001
< 30 (%)	361,299 (41.92)	1,690,251 (46.04)	< 0.001
$\geq$ 30 (%)	500,541 (58.08)	1,980,610 (53.96)	
Sex			< 0.001
Male	539,449 (62.59)	2,039,598 (55.56)	
Female	322,391 (37.41)	1,631,227 (44.44)	
Drinking			< 0.001
None (%)	311,253 (36.11)	1,428,335 (38.91)	
Mild (%)	470,110 (54.55)	1,935,192 (52.72)	
Heavy (%)	80,477 (9.34)	307,298 (8.37)	
Smoking			< 0.001
Non-smoker (%)	448,755 (52.07)	2,525,638 (55.72)	
Ex-smoker (%)	98,991 (11.49)	431,999 (9.53)	
Current smoker (%)	314,094 (36.44)	1,575,028 (34.75)	
Exercise (%)	116,026 (13.46)	438,667 (11.95)	< 0.001
Low income (%) ^a	126,846 (14.72)	627,389 (17.09)	< 0.001
Comorbidities			
Elevated waist circumference ^b	122,481 (14.21)	406,768 (11.08)	< 0.001
Diabetes	17,161 (1.99)	63,961 (1.74)	< 0.001
Dyslipidemia	61,002 (7.08)	232,439 (6.33)	< 0.001
Hypertension	65,390 (7.59)	250,541 (6.83)	< 0.001
Systolic pressure (mmHg)	118.05 $\pm$ 13.12	117.22 $\pm$ 13.22	< 0.001
Diastolic pressure (mmHg)	73.99 $\pm$ 9.43	73.46 $\pm$ 9.44	< 0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	57.18 $\pm$ 26.72	58.11 $\pm$ 27.35	< 0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	114.68 $\pm$ 222.4	113.98 $\pm$ 261.53	< 0.001

Fuente: Joon Ho Son, Jee Yun Doh, Kyungdo Han, Yeong Ho Kim, Ju Hee Han, Chul Hwan Bang, Young Min Park & Ji Hyun Lee. Risk factors of dermatophytosis among Korean adults. *Scientific Reports*. 2022; 12:13444.41.

inmune puede ser mínima, el proceso se refleja frecuentemente como un cuadro asintomático y la consecuencia de esa permisividad es la tendencia a la cronicidad. Es común que los dermatofitos que participan en esta forma se relacionen a los del género *Trichophyton* y en general los hongos antropílicos. Los hongos zoofílicos muestran un cuadro más sintomático con adaptabilidad mínima en el humano, respondiendo con una mayor respuesta inmune, observándose clínicamente cuadros inflamatorios, pústulas y hasta abscesos, altamente pruriginosas; algunos dermatofitos implicados por excelencia son el *M. canis*, *Trichophyton equinum*, *T. mentagrophytes* var. *erinacei*, *Microsporum gallinae*, entre otros (42).

Aspectos clínicos

Las presentaciones clínicas de las dermatofitosis, como la alopecia multifocal, las lesiones descamativas y circulares, únicas o múltiples, cambios ungueales, suelen ser similares a las de otras enfermedades de la piel, que hacen que el curso del tratamiento sea muy incierto por un mal diagnóstico, de allí su importancia de conocer las diferentes entidades que presentan las dermatofitosis. Los distintos aspectos clínicos de las dermatofitosis son ampliamente conocidas y se sustentan en una clasificación general dividiéndose en formas superficiales y en formas profundas (Tabla 4) (43).

Tabla 4. Clasificación anatomopatológica de las dermatofitosis.

- | |
|---|
| I. Tiña de la piel pilosa |
| □ Tiña de la piel cabelluda |
| □ Tiña de la barba |
| □ Tiña del bigote |
| II. Tiña de la piel lampiña o glabra (Latin glaber = adjetivo liso) |
| □ Tiña de la cara |
| □ Tiña del cuerpo |
| □ Tiña inguinocrural |
| □ Tiña de la mano |
| □ Tiña del pie |
| III. Tiña de las uñas |
| □ Tiña unguium |

Fuente: Martin A, Kobayashi. *Enfermedades micóticas con compromiso cutáneo. Dermatología en Medicina General*. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, Austen K. Editorial Médica Panamericana, 4a ed., Buenos Aires, Argentina, 1997, pp2519-2540.12.

Tiña de la cabeza

Según la Organización Mundial de la Salud es la segunda infección dermatológica infantil más común después de las causadas por *Staphylococcus* o *Streptococcus*. La incidencia de la tiña de la cabeza es alta a nivel mundial (44, 45). En los Estados Unidos de América (EE. UU.), entre 1995 y 2004, las tasas de prevalencia de *Tinea capitis* fueron de hasta 15 % oscilando entre 0.0 % y 19.4 % (24,46).

En los últimos años representa un problema creciente de salud pública debido a cambios en los patrones geográficos y migratorios. Es casi exclusiva en los niños (98 %), predomina en preescolares

y escolares entre 69 y 90 % (25). Se considera una de las infecciones cutáneas más comunes en niños prepúberes entre tres y siete años, los bebés y los adultos rara vez se ven afectados; los informes de compromiso en lactantes suelen estar relacionados a inmunosupresión y al uso de antibióticos de amplio espectro.

Se llevó a cabo una revisión sistemática para determinar la epidemiología global de las causas de esta infección en las últimas dos décadas. En África se reportó desde 0.4 al 87.7 % dependiendo en los 23 países contabilizados en ese continente; Las regiones norte, sur y central del continente americano fue de 0.2 a 74.0 %. La información de los países del Caribe fue escasa. Asia es el continente más grande y poblado del mundo. Incluye 50 países en las siguientes seis regiones: Central, Oriental, Occidental (Medio Oriente), Sudeste, Norte y Sur con una prevalencia del 0.0 a 91.2 %. Europa es el segundo continente más pequeño del mundo. Incluye 51 países distribuidos en Europa del Este, Europa Occidental, Europa del Norte y Europa del Sur y reveló de un 0.0 al 69.0 %. La prevalencia de Oceanía fue de 2.9 al 86.4 % (6).

La frecuencia de diferentes agentes etiológicos de la *tinea capitis* en los estudios informados varió globalmente (47) Las diferentes variantes etiológicas involucradas fueron *M. canis*, como el agente zoofílico reportado con mayor frecuencia a nivel mundial, mientras que *T. violaceum* y *T. tonsurans* son los agentes antropofílicos predominantes (48). Con el tiempo, la frecuencia de estas últimas infecciones fúngicas ha aumentado y estos hongos se han convertido en las principales especies a nivel mundial. La transmisión antropofílica, el tipo de transmisión más frecuente, podría explicarse por dos factores: el primero el estatus socioeconómico de los países afectados y los grupos de población con factores de riesgo asociados y como segundo,

el movimiento de poblaciones que importan nuevos agentes etiológicos a las áreas donde se habían producido o no se ha encontrado previamente. Observamos que la migración y los viajes intercontinentales, globalización, cambios ambientales, climáticos y ecológicos; y la evolución acelerada de las tecnologías sanitarias puede influir en los cambios epidemiológicos observados y, en consecuencia, contribuir a las variaciones en el estado mundial de la tiña de la cabeza.

Estudios epidemiológicos realizados en Michigan, EE. UU., demostraron que la infección en niños escolares es seguida de infección en sus hermanos en edad preescolar, es decir se sabe que algunos de los dermatofitos causantes de la enfermedad se transmiten a otros miembros de la familia especialmente aquellos que se clasifican como antropofílicos, creando en la mayoría, a los portadores asintomáticos (47). El estado de portador de dermatofitos asintomático, teóricamente son fuentes potenciales de infección, por lo que existe necesidad de conocer estos datos.

El conocimiento de esta tasa de portadores permite aplicar medidas terapéuticas adecuadas e higiénicas para prevenir la difusión de dermatofitosis (49). En adultos se ha producido un aumento en la incidencia, mientras que la prevalencia difiere entre países. Se ve con más frecuencia en mujeres y ancianos. Los factores involucrados incluyen el embarazo y trastornos hormonales como la menopausia favoreciendo la propensión a infección secundaria a reducción de secreción de sebo con disminución de ácidos grasos y su acción fungistática y el subsiguiente aumento del pH del cuero cabelludo, facilitando así la colonización micótica. También se incluyen el uso de corticoides tópicos y sistémicos, síndrome metabólico como la diabetes mellitus, enfermedades sistémicas, inmunosupresión, autoinoculación

de otros sitios anatómicos afectados y la transmisión desde niños infectados (50).

A pesar de existir factores predisponentes tan marcados, el antecedente de haber estado al contacto con animales domésticos (perros y gatos) es frecuente en 83 % (19). Zaráa y cols. demostraron que existe un mayor riesgo de desarrollar tiña de la cabeza inflamatoria en poblaciones rurales con respecto a las poblaciones suburbanas, quizá debido a un mayor contacto con animales (45,51). En general predomina en áreas rurales o suburbanas en personas de estrato socioeconómico bajo y mala higiene aunque no siempre es así, además, se agregan otros factores como el reconocimiento tardío de lesiones sospechosas en grupos de riesgo reportándose frecuentemente micro epidemias en familias, jardines de niños y escuelas, los fómites, como cepillos, peines, gorras, etc.; participan de manera importante en la transmisión y el periodo de incubación de varias semanas en las que los pacientes son contagiosos pero asintomáticos (52, 53).

No hay predilección por género, pero se ha evidenciado que la prevalencia es mayor en los niños, aunque algunos reportes informan mayor prevalencia en niñas afroamericanas; se manifiesta que la frecuencia de infección para los niños es de hasta cinco veces más que para las niñas; sin embargo, después de la pubertad, el fenómeno se presenta a la inversa. El cabello corto está asociado con una mayor incidencia porque las esporas de los hongos pueden acceder al cuero cabelludo más fácilmente. Se ha confirmado que los dermatofitos pueden vivir en la piel aparentemente sana de diversas regiones corporales, comportándose estas personas como portadores sanos y siendo por lo tanto una probable fuente de infección. Hay otros grupos poblacionales que tienen mayor riesgo de desarrollar tiña de la cabeza entre los que se incluyen pacientes con diabetes y anemia,

inmunosuprimidos por leucemia, trasplante de órganos y por uso de inmunosupresores (45).

En las infecciones por *Microsporum*, la curación suele ocurrir sin novedad con tratamiento, o incluso en forma espontánea sobre todo por la edad y su respuesta inmune del paciente. Con el paso de los años, en el hospedero aumenta la producción de ácidos grasos naturales de la piel cabelluda por estimulación hormonal, sucediendo durante o después de la pubertad, actuando naturalmente con la inhibición fúngica (54,55).

La infección por *Trichophyton* puede persistir hasta la edad adulta ocasionando las formas raras en adultos (2 al 3 % de los casos) asociándose comúnmente con la menopausia. Se presenta generalmente con pelos tonsurados en forma intermitente en pelo aparente sano, vistos como puntos negros, también puede acompañarse de una diseminación a partir de un foco primario cercano a la cabeza como lo es la cara, después manos, uñas de las manos y pies.⁵⁵ También existen casos inflamatorios durante la menopausia, con antecedente de uso de glucocorticoides tópicos, retrasando así el diagnóstico por las manifestaciones atípicas ocasionados por dermatofitos antropofílicos (56, 57).

Con el tiempo es frecuente la transmisión producida por el género *Trichophyton* como *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *Trichophyton schoenleinii* entre los miembros de la familia. Esta transmisión se produce en sentido vertical y horizontal; las infecciones no tratadas se transmiten de la madre al hijo y de hermano a hermana (58). En el caso de la infección por *M. audouinii*, al examinar a los miembros de la familia susceptible, se ha demostrado que se infectan 75 % de los hermanos varones y 31 % de las mujeres (47). En general define a esta tiña la localización que lleva su nombre, los dermatofitos consumen en ocasiones la queratina de la piel cabelluda y siempre la queratina del tallo piloso. Se considera que el pelo

afectado en la cara como las cejas y las pestañas se consideran también tiña de la cabeza. Cuando se ve afectado cualquier otro sitio como pelo de la axila, cuerpo y genitales se considera tiña del cuerpo desarrollando en algunas veces formas inflamatorias. El agente causal reportado varía de acuerdo con el país, aunque se presume a nivel mundial como agente más frecuentemente aislado, el *M. canis*. En México su reporte llega al 80 % siguiéndole *T. tonsurans* en 15 % (25). En España es también *M. canis*, enseguida de *T. mentagrophytes*; en Barcelona se ha observado una elevada prevalencia de *T. mentagrophytes*, seguido de *T. violaceum*, en EE. UU. se reporta *T. tonsurans* hasta 95 % seguido de *M. canis*, así como en Irán, Irlanda, Holanda y en general en Asia, últimamente también en Madrid. En África se reporta además del *T. violaceum*, el *M. audouinii* como agentes causales, así también en Turquía, Estocolmo y Málaga (59). En Nigeria en primer lugar se aísla *T. soudanense* (30.6 %), seguida por *Microsporum ferrugineum* (7.7 %) y *M. audouinii* (7.7 %). En Francia, Alemania y Bélgica reportan también al *T. soudanense* como frecuente (60).

Otro dermatofito que se reporta en algunas publicaciones con porcentaje creciente es el *T. verrucosum*, incluso como causante de tiñas inflamatorias en pacientes inmunocomprometidos. *M. gallinae* y *Nannizia fulva* son hongos zoofílico y geofílico respectivamente de escaso reporte, los aspectos clínicos característicos son los mismos que realiza a menudo *M. canis*, igualmente es causa de tiña de la cabeza y del cuerpo (61). La tiña de la cabeza está causada por cualquier dermatofito patógeno, excepto *E. floccosum* y *T. concentricum*. Se documenta que va en aumento los dermatofitos antropofílicos, incluso agentes emergentes causantes de tiña de la cabeza, probablemente relacionada con la inmigración, considerándose en España en la actualidad un problema de Salud Pública Nacional (62). En los adultos en los

EE. UU, Canadá y México el agente etiológico más frecuente es *T. tonsurans*, en África, India y Tailandia es *T. violaceum*, y en algunos países de Europa, Asia y América Latina prevalece *M. canis* (63).

La presentación clínica de la infección depende del estado inmune del hospedero y del microorganismo causante, este último de acuerdo a la invasión del pelo. Se clasifica de acuerdo con su parasitación en ectotrix o endotrix. El primero las artrosporas forman una vaina alrededor del tallo piloso, mientras que la endotrix invade el tallo sin destruir la cutícula. Se han identificado de acuerdo a la parasitación diferentes agentes etiológicos y datos clínicos que pudieran ser útiles, por ejemplo, en la parasitación endotrix se asocia a especies antropofílicas en particular *T. tonsurans*, que por su disposición de las artrosporas dentro del pelo, desarrollan una mínima respuesta inmunológica. Por tal razón, las personas afectadas corren el riesgo de convertirse en portadores asintomáticos. Se comunica que hasta en 15 % de los casos, particularmente en adultos, pudieran transmitir la infección a otras personas. La forma ectotrix se relaciona típicamente con el *M. canis*, *M. audouinii*, *T. mentagrophytes* y *T. verrucosum* (45). La facilidad de la transmisión de los dermatofitos antropofílicos en la tiña de la cabeza representa mayor facilidad en comparación con los zoófilos, esto debido a la cronicidad y a la falta en muchas de las veces sintomatología, por lo que puede pasar desapercibida y tener un diagnóstico tardío, y por tanto, suponer un potencial problema de salud pública (52, 53).

De acuerdo con la clasificación clínica la tiña de la cabeza se describe la forma seca y la húmeda. Se menciona por algunos autores hasta 6 patrones clínicos y variantes de gravedad, en la literatura americana describen: tipo gris, con aspecto de polilla y tipo pustuloso, las dos primeras como formas secas, parches grises y la de aspecto apolillado y la

última como la forma inflamatoria (45). En México, simplificando las formas tenemos que, la tiña de la cabeza puede ser seca (90 %) y húmeda o inflamatoria (10 %). La variedad seca se manifiesta por descamación y presencia de los “pelos tiñosos” que son pelos cortos, gruesos, quebradizos, deformados y en ocasiones blanquecinos dando el aspecto en “polvo de gis”. Se describen a su vez en dos variedades morfológicas: la variedad tricoftica generalmente causada por *T. tonsurans* caracterizada por múltiples placas pseudo-alopécicas pequeñas con pelos cortos o tonsurados (imagen de granos de pólvora o *black dot*) alternando con pelos sanos,

sin eritema (**Figura 1**) y la variedad microspórica causada por *M. canis* presenta una o pocas placas pseudo-alopécicas grandes, circulares, bastante escamosa con múltiples pelos cortos al mismo nivel dando la impresión de haber sido cortados con segadora de césped. (**Figura 2**) (2,13,20).

En general la tiña de la cabeza no causa alopecia cicatricial y cuando esta aparece es el resultado de una respuesta inflamatoria destructiva y no controlada, particularmente en el contexto de una infección profunda o de larga duración ocasionando manifestaciones clínicas que inicialmente se presentan como leves con pústulas foliculares, eritema y secreción purulenta, hasta formas graves



Figura 1. Tiña de la cabeza seca variedad tricoftica por *T. tonsurans*. Múltiples placas descamativas en paciente.



Figura 2. Tiña de la cabeza seca variedad microspórica, por *M. canis*. Placa alopécica con huellas de rascado con aspecto de “polvo de gis”.

como placa (s) pseudoalopécica (s) en el piel cabelluda, friable, dolorosa, con pústulas, nódulos, masiva secreción purulenta, malestar general, fiebre, tricodinia y adenopatías regionales (**Figura 3**). Se conocen dos tipos de tiña inflamatoria: el Querión de Celso y la tiña fávica.

La primera proviene del griego y significa “panal de abeja” dado el aspecto de las lesiones (25 a. C. alrededor 50 d.C. descrita por primera vez por Celso) frecuentemente causada por *M. canis* y en ocasiones por *T. tonsurans* (2,13). Por otro lado, se señala que *T. mentagrophytes* es capaz de producir Querión de Celso severo como *M. canis*, reportándose algunos casos en la literatura (48). Otras especies zoofílicas reportadas son *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes* o *Trichophyton benhamiae* y en raras ocasiones dermatofitos antropofílicos. Se manifiesta con una forma

tumoral alopecica constituida en su mayoría por numerosas pústulas, con salida de material seroso o seropurulento, con pelos tonsurados en la periferia de la lesión (64). El Querión de Celso en adultos es raro (**Figura 4**) (50). En ocasiones puede haber linfadenopatía regional asintomática o dolorosa a la digitopresión incluso hasta eritema nodoso secundario a la tiña (65). Si existe infección bacteriana agregada revela fiebre y malestar general.

El Querión tiene una parasitación ectotrix en donde las artrosporas se encuentran en contacto con la dermis y bajo una respuesta inmunológica celular exagerada al hongo, se forman granulomas. En ocasiones es confundido el cuadro con un absceso bacteriano (45).

En el siglo XIX el favus o tiña fávica era una enfermedad que presentaba alta prevalencia en



Figura 3. Tiña inflamatoria por *M. canis*. Se observa exudado amarillento en la parte superior de la lesión y superficie muy inflamatoria.



Figura 4. Querión de Celso en un adulto. Múltiples pústulas que asientan una piel pseudo alopecica.

países de extrema pobreza, ha ido disminuyendo en su frecuencia a través del tiempo, encontrándose prevalencias inferiores del 1 % en las poblaciones europeas. En la actualidad y en comparativo es una afección rara en las Américas, pero de mayor reporte en Europa. Es causada principalmente por *T. schoenleinii* y en ocasiones *N. gypsea* y *T. violaceum*. Se ha reportado en cualquier país del mundo, aunque con escaso reporte (66).

En una revisión de España de 1977 a 1997 con 190 casos de micosis en la piel cabelluda, se encontró un solo caso de tiña fávica, en la actualidad la señalan como inexistente. En Grecia con 35 casos de tiña de la cabeza de 1981 a 1995, 5.7 % correspondió a tiña fávica (22 casos) y en los EE. UU. lo aíslan en menos del 1 % de los casos. Algunos autores reportan un dramático decremento de *T. schoenleinii* con una casi completa desaparición del microorganismo, probablemente este cambio se ha asociado a la mejora del nivel socioeconómico de las personas adecuada alimentación y por lo tanto adecuada respuesta inmune del hospedero. Clínicamente se caracteriza por la presencia de costras amarillentas dentro del folículo piloso llamadas escútlulas que dan el aspecto de miel en el panal, que al despegarlas de la piel cabelluda deja una piel eritematosa, secreta y/o sangrante. Estas costras despiden un olor característico (ratón mojado) por la falta de aseo. Al igual que el Querión de Celso, puede dejar alopecia cicatricial la enfermedad en resolución (59).

Se han reportado presentaciones inusuales de tiña de la cabeza por agentes causales no comunes o por clínica atípica como el caso de una mujer de 60 años con una tiña de la cabeza que mimetiza a un acné queloides de la nuca (67) o viceversa un paciente pediátrico con una demodicosis severa en la piel cabelluda que mimetizaba una tiña fávica (68).

Tiña del cuerpo

También fue conocida como *tinea* circinada, *tinea glabra* o herpes circinado, es una micosis superficial de la piel que afecta la piel lampiña, excepto piel cabelluda, área de la barba, las manos, pies, ingles y las uñas. La *tinea corporis* es más comúnmente causada por dermatofitos que pertenecen a uno de los tres géneros, a saber, *Trichophyton* (que causa infecciones en la piel, el cabello y las uñas), *Microsporum* (que causa infecciones en la piel y el cabello) y *Epidermophyton* (que causa infecciones en la piel y las uñas).

La tiña corporal tiene una distribución mundial, aunque se observa con mayor frecuencia en las regiones tropicales y húmedas (69). Se estima que el riesgo de contraer tiña corporal a lo largo de la vida es del 10 al 20 %. Es relativamente frecuente en pobladores de zonas urbanas. Afecta a los dos sexos por igual y se puede presentar a cualquier edad, solo varía el agente etiológico de acuerdo con la edad. Ocurre con mayor frecuencia en púberes y adultos jóvenes y se han informado casos raros en el periodo neonatal (70). En los extremos de la vida como la edad neonatal o en la edad senil hay que pensar en factores de inmunocompromiso y/o factores favorecedores. La transmisión entre los miembros de la familia del hogar es con mucho, la ruta más común; A menudo se observan epidemias familiares con una fuente común. Puede infectarse a través del contacto directo con un individuo o animal (en particular, perros o gatos domésticos), fómites contaminados como toallas y ropa, o con el contacto de tierra contaminada. Los niños a menudo se infectan por las esporas arrojadas por un miembro de la familia. También puede ocurrir una autoinfección a otras partes del cuerpo desarrollando una dermatofitosis diseminada o que la tiña del cuerpo venga de un foco primario ya sea una tiña de la cabeza, tiña de los pies y/o tiña de las uñas. La transmisión del

hongo se ve facilitada por un ambiente húmedo y cálido, al usar ropa oclusiva (7). Los factores predisponentes los podemos clasificar en factores externos como contacto con familiares afectados concurrentes, un clima tropical y/o húmedo, sudoración excesiva, mala higiene y hacinamiento en el hogar, uso de ropa sintética, rasurado y traumatismos, uso de corticoides tópicos y sistémicos, antibioticoterapia tópica y sistémica, uso de antineoplásicos, la ocupación, exposición recreativa (p. ej., lucha libre, judo y artes marciales, asistente a gimnasios). Los factores internos incluyen, la edad, el estado nutricional la raza y la predisposición genética y/o inmunológica (en particular con la tiña imbricata), xerosis e ic-tiosis, enfermedades crónicas degenerativas como diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias, niveles bajos de β -defensina, neoplasias hematológicas o de otro origen entre otras. La susceptibilidad donde exista antecedentes personales de dermatofitosis (p. ej., *tinea capitis*, *tinea pedis*, *tinea cruris* y *tinea unguium*).

Los agentes causales más frecuentes son *T. rubrum*, *M. canis*, seguidos por *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *N. gypsea*, *E. floccosum* y *T. violaceum*. La causa más común de dermatofitosis en todo el mundo es, con mucho, *T. rubrum* y es el agente más común de *tinea corporis* en América del Norte. La *tinea corporis* secundaria a *tinea capitis* a menudo es causada por *T. tonsurans*. Por otro lado, la tiña del cuerpo resultante del contacto cercano con perros o gatos a menudo es causada por *M. canis* (7). En Madrid, a partir de 18,465 muestras de pacientes con clínica de dermatofitosis, se reportaron 998 casos de tiña del cuerpo, con un 60.4 % de aislamiento de *M. canis*.⁴⁹ En algunos estudios realizados en Corea el agente causal en los adultos es *M. canis* como prevalente, y en otros el *T. rubrum*.⁷¹ Otras causas los

organismos incluyen *T. interdigitale*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, *T. concentricum*, *E. floccosum*, *M. audouinii* y *M. gypseum*. En los últimos años, *T. interdigitale* ha reemplazado a *T. rubrum* como la causa más común de *tinea corporis* en el sudeste asiático. Los organismos causales raros incluyen *T. erinacei*, *T. equinum*, *Trichophyton simii*, *T. schoenleinii*, *N. gypsea*, *N. nana* y *M. gallinae* (2).

Los mananos en las paredes celulares de algunos dermatofitos, como el *T. rubrum*, tienen propiedades inmuno-inhibidoras. Esto permite que el hongo permanezca en la piel sin que se desprenda antes de la invasión a la piel. El hongo causante puede producir proteasas (enzimas que digieren la queratina), serina-subtilisinas (enzimas que digieren la proteína al iniciar el ataque nucleofílico en el enlace peptídico a través de un residuo de serina en el sitio activo) y queratinasas (enzimas que penetran el tejido queratinizado), que permiten que el hongo invada la capa córnea de la piel y se extienda hacia afuera de la piel de manera centrifuga. El hongo no puede penetrar los tejidos más profundos en hospederos inmuno-competentes debido a los mecanismos de defensa del hospedero, como la activación del factor inhibidor del suero, los leucocitos polimorfonucleares y los complementos (7,39). El periodo de incubación es de 1 a 3 semanas (72). Afecta principalmente el tronco seguido por las extremidades. Clínicamente la tiña del cuerpo se caracteriza por dos tipos de lesiones, una de ellas es la forma seca, que comienza como una mancha plana y escamosa o placa eritematosa seca y escamosa ovalada o circular que se propaga centrífugamente y se aclara centralmente para formar una lesión anular característica, con un borde eritematoso conocido como borde activo, que se extiende con dirección excéntrica y deja la parte central sana o con una ligera descamación (Figura 5).



Figura 5. Tiña del cuerpo por *M. canis*. Véase la respuesta inflamatoria que ocasiona los dermatofitos zoofílicos.

El borde suele ser anular, regular bien definido y en ocasiones irregular, mal definido y difuminado, dependiendo del sitio anatómico que afecte, ya que en ocasiones sigue las líneas de clivaje o líneas de Langer. La zona central se convierte hipopigmentada o marrón y menos escamosa a medida que el borde activo avanza hacia afuera (35).

El segundo tipo es la vesicular que es la misma que la anterior solo que presenta pápulas, vesículas y/o pústulas en el borde, siendo esta una forma inflamatoria superficial (**Figura 6**).

Las lesiones pueden adoptar otras formas, como circinada y arqueada. Cuando el hongo invade los folículos pilosos puede convertirse en formas pustulosas, excepto si el paciente tiene alguna inmunosupresión, otras son la bullosa y la purpúrica al parecer asociadas a la virulencia del hongo y a la respuesta inmune del hospedero con escasos reportes en la literatura. En general, las lesiones causadas por especies antropofílicas (p. ej., *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. interdigitale*, *T. schoenleinii*, *T. soundanense*, *T. violaceum*, *M. audouinii* y *E. floccosum*) suelen ser menos inflamatorias/



Figura 6. Herpes circinado. Presentación con presencia de numerosas vesículas, algunas pápulas y pústulas, siendo esta una forma inflamatoria superficial.

eritematosas y el prurito es leve pero constante, a diferencia de las causadas por especies zoofílicas (p. ej., *M. canis*, *M. nanum*, *M. ferrugineum*, *M. falseum*, *T. equinum* y *T. verrucosum*) o especies geofílicas (p. ej., *N. gypseum*). Las lesiones tienden a estar distribuidas asimétricamente y cuando hay lesiones múltiples, pueden fusionarse en patrones policíclicos. En adultos, la tiña corporal ocurre con mayor frecuencia en la piel expuesta. En niños y adolescentes el sitio de predilección es el tronco (7).

Con relación al tamaño y número de lesiones se conocen dos variedades: la variedad microspórica (por *M. canis*) que origina múltiples placas pequeñas, de borde eritematoso con presencia de vesículo pústulas y escasa descamación, localizadas en cualquier sitio o en áreas expuestas, frecuentemente muy pruriginosas. La variedad tricofítica (por *T. tonsurans*) genera placas de menor número, pero de gran tamaño abarcando incluso uno o varios segmentos del cuerpo, el eritema es menor y el prurito en ocasiones es mínimo. Generalmente son de evolución subaguda o crónica a diferencia de la variedad microspórica que regularmente es aguda (2,13).

Existen muchas variantes clínicas de *tinea corporis*. La dermatofitosis en la zona del pañal que se origina por *E. floccosum*. La fuente de contagio es generalmente familiar quienes presentan una forma clínica de tiña como en manos y/o uñas de las manos. Se presenta en menores de 3 años y se caracteriza por placas eritemato-escamosas y anulares con vesículas en el borde activo (**Figura 7**) (73).



Figura 7. Tiña inguinal en un adulto con dermatofitosis previas en uñas y plantas.

La hiperqueratosis extensa sobre una base eritematosa se denomina lesión psoriasiforme, la cual es crónica y con frecuencia es por *T. rubrum*. Cuando son tiñas diseminadas con presencia de pústulas recuerdan a la psoriasis pustulosa, incluso tiñas incógnitas mal tratadas con diagnóstico de psoriasis. Precisamente hace pocos años se describió un cuadro clínico de tiña por un mal manejo tópico, conocida como tiña incógnita, o tiña cortico-estropeada (74). En el año 1968 se hizo las primeras descripciones por Ive y Marks (75).

La tiña incógnita se refiere a una infección fúngica cutánea que ha perdido casi por completo sus características morfológicas clásicas debido al uso

de antiinflamatorios tipo corticosteroides y otros agentes inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina (sistémicos o tópicos) de manera prolongada (**Figura 8**) (76).



Figura 8. Tiña incógnita. El borde se encuentra irregular y se superponen unos con otros con escasa descamación.

Algunos autores consideran que el término de tiña incógnita debería de ser usado en pacientes con antecedente del uso exclusivo de corticoesteroides, mientras que el término tiña atípica con el antecedente de otros inmunosupresores (77). En la actualidad se sigue usando el término de “incógnita” para ambos, aunque debería considerarse aquellos casos que no tengan el antecedente manejar el concepto de atípica. Con infrecuencia las infecciones por dermatofitos pueden mostrar un patrón irregular, simulando otras enfermedades dermatológicas en pacientes inmunocompetentes. Estas presentaciones clínicas poco comunes y diseminadas obligar al clínico buscar entidades que conduzcan a un estado de inmunocompromiso, incluyendo la infección por VIH (78,79).

En general, en comparación con la lesión de la tiña corporal, en la tiña incógnita es menos eritematosa y mínimamente descamativa, con un borde

menos definido y en ocasiones no cierran esos bordes típicamente y de mayor extensión, en raras ocasiones pueden los bordes ser menos realzados y eritema-to violáceos. El prurito suele ser leve o inexistente, pero esto sucede durante el tiempo de aplicación del fármaco, ya que en la suspensión se presenta con mayor intensidad, promoviendo nuevamente su aplicación. La erupción puede recordar un eccema-like, rosácea-like, o tipo lupus eritematoso discoide, especialmente en la cara, en tronco y extremidades parece un eccema-like o impétigo-like, en ocasiones cuando se observan numerosas pústulas puede mimetizar una psoriasis pustulosa (74,80).

Se realizó un estudio clínico epidemiológico y los aspectos micológicos de la tiña incógnita. Se trató de un análisis de 6,325 casos encontrando el 6.8 % de los pacientes con el diagnóstico. El género más afectado fue el masculino (51.7 %) en la ingle, manos, pies y piel cabelluda y en el femenino cara y tronco, con un intervalo de edad de 30 a 39 años. Los agentes más frecuentemente aislados fueron: *T. verrucosum* (33.9 %), *T. mentagrophytes* (28.6 %), *T. rubrum* (12.5 %), *E. floccosum* (10.7 %), *M. canis* (8.9 %) y *T. violaceum* (3.6 %). Los diagnósticos que mimetizaban la tiña incógnita fueron el eccema-like en el cuerpo y en la mano (21.4 %), rosácea (16 %), dermatitis seborreica-like en cara e ingle (12.5 %) y psoriasis en las plantas (5.4 %) (81,82). En otro estudio se analizaron 90 casos de tiña incógnita con un promedio de 34 años y con una frecuencia del 64 % en mujeres. La duración de la dermatosis fue de 2 semanas a 6 meses. Se reportó el antecedente del uso de fármacos tópicos: corticoides tópicos fluorinados (54.4 %), cremas con esteroide, antifúngico y antibacteriano (36.6 %), inhibidor de calcineurina tópico (5.5 %) y calcipotriol/betametasona en crema o loción (3.3 %). Los sitios anatómicos fueron el tronco y las extremidades (33 %), ingles (24 %), manos (22 %), cara (13 %), piel cabelluda (4 %), pie

(4 %) y uña en el 2 %. Los diagnósticos emitidos fueron eccema en la mayoría de los casos (67 %), intertrigo (18 %) y psoriasis en 14 casos (15 %) (82).

Clínicamente, la tiña incógnita en general se presenta con una amplia gama de manifestaciones que se asemejan mucho a otras enfermedades de la piel previamente mencionadas. Por la similitud de múltiples patologías dermatológicas Samer reconoció 8 diferentes patrones: 1) Presentación aguda tipo eccema con prurito, ardor, eritema, descamación o exudado. Frecuente en tronco y extremidades; 2) Presentación pseudoimbricata, aparecen oleadas sucesivas de anillos concéntricos de escamas y eritema, en tronco; 3) Lesiones pápulo-nodulares, similares a hematomas con eritema rojo oscuro; 4) Lesiones tipo eccema atópico con placas eritemato descamativas en región malar frecuente en lactantes; 5) Tipo lupus eritematoso discoide con placas eritematosas policíclicas descamativas en la cara; 6) Presentación psoriasiforme con presencia de placas escamosas, plateadas, gruesas y apiladas sobre una placa roja bien delimitadas; 7) Presentación crónica tipo eccema, eritema, escama y prurito en las manos y, finalmente, 8) Lesiones tipo dermatitis del pañal con exantema eritemato descamativo en la zona del pañal (82).

Las formas diseminadas por dermatofitos antropofílicos por *Trichophyton* llevan el nombre de tiña gladiatorum; la lesión se presenta como placas descamativas, anulares, eritematosas, bien delimitadas en áreas expuestas como la cabeza, el cuello y los brazos. Es causada con mayor frecuencia por *T. tonsurans* y su condición más común es entre quienes practican deportes de contacto como la lucha libre y el judo.⁸³ En una revisión sistemática de 2020 y un metaanálisis de 13 estudios en los que participaron 4,818 luchadores, la prevalencia de la tiña del gladiador varió del 2.4 al 96.62 %, con una prevalencia general del 34.29 %. El cuadro clínico es

el de una tiña del cuerpo variedad tricoftica y generalmente no se asocia con otras dermatosis.^{7,84} Es probable que los pacientes que presentan esta presentación sean portadores asintomáticos y que con alguna condición favorable lo desarrollen.

El dermatofitoma extra ungueal es una presentación fúngica la cual se agrupan numerosas hifas formando “bolas fúngicas” causando de esta manera resistencia a los antifúngicos. En algunos estudios reportan una frecuencia del 1.6 % de las dermatofitosis en general siendo la cara la más afectada (31.2 %), ingles (18.7 %), los glúteos, plantas, brazos, cuello, muslos, axilas, tronco y piernas como los menos frecuentes (6.2 % respectivamente). Se documenta al sexo femenino como el más reportado (85). La causa de esta forma de presentación se desconoce, aunque se comenta que un factor de inmunosupresión local como la aplicación de un esteroide pudiera estar relacionado, aunque esto no lo explicaría en los dermatofitomas ungueales. Clínicamente no existe modificación alguna y laboratorialmente se reporta al *N. gypseum* como el más aislado seguido del *T. rubrum* (86).

La tiña imbricada, imbricata o Tokelau es una dermatofitosis que se presenta en áreas rurales y en sitios geográficos restringidos a nivel mundial. Es endémica en tres áreas geográficas específicas: el Pacífico Sudoccidental (Melanesia, Polinesia, Tokelau, Islas Salomón, Fiyi, Papúa Nueva Guinea, Indonesia, Samoa, Tahití, Nueva Zelanda), América Central y del Sur (Brasil, México, El Salvador, Panamá, Colombia, Guatemala) y el Sudeste Asiático (China, Malasia, Vietnam, Tailandia, Filipinas, India). En áreas endémicas como Melanesia, Polinesia y las Islas Salomón, se estima que entre 9 y 18 % de la población está afectada. En México se presenta en la Sierra de Guerrero (Metlaltónoc), la Sierra Náhuatl y en la Sierra Norte de Puebla (Tlalhuapan); en Chiapas en la Selva Lacandona (Altamirano) y la zona Chamula (Oxchuc

y Larráinzar) (35). Solo se ven afectados algunos grupos étnicos quienes comparten una raza malayo-polinésica y probablemente sea un factor hereditario el que propicia la susceptibilidad al hongo. El término “imbricata” se deriva de la palabra latina *imbrex*, que significa “una teja superpuesta”. Se le conoce con diferentes nombres según la zona geográfica: “Tokelau” en Oceanía e India, “Rona” en México y partes de América Central, “Grillè” en Papúa Nueva Guinea. “Bakua” en las Islas Salomón y “Chimberè” en Brasil. La tiña imbricata fue descrita por primera vez por el explorador británico William Dampier en 1686 durante sus viajes a Filipinas en la isla de Mindanao, pero a Manson se le atribuye la primera descripción médica de esta afección en 1878 (87).

Es causada por un dermatofito exclusivamente antropofílico, *T. concentricum*. Afecta cualquier parte de la piel lampiña con tendencia a generalizarse, a excepción de uñas y pies. Los sitios de predilección incluyen el tronco, la cara y las extremidades, tiene una alta tendencia a generalizarse y pueden verse afectadas grandes áreas del cuerpo. Rara vez se ven afectadas las palmas, las plantas, la piel cabelluda y las uñas, y cuando se da se observan placas hiperqueratósicas, lesiones tipo seborreico y una onicomycosis subungueal distal respectivamente. El prurito es común y puede ser muy intenso en la época de calor (2).

La liquenificación es extremadamente común debido al rascado crónico. De las dermatofitosis, es la forma más seca, superficial y crónica; se caracteriza principalmente por presencia de múltiples anillos eritematosos, con disposición de manera concéntrica de los bordes escamosos, anulares formando un aspecto de encaje o de símbolos arabescos, que pueden extenderse para formar placas policíclicas. Con el tiempo, múltiples superposiciones se desarrollan lesiones y las placas se vuelven lamelares con abundantes escamas gruesas adheridas al

interior de la placa, dando lugar a la aparición de un aspecto de tejas superpuestas, encajes o escamas de pescado. El diagnóstico diferencial incluye tiña incógnita, *tinea corporis*, granuloma anular, eritema *gyratum repens*, eritema anular centrífugo, eritema marginado y mucinosis eritematosa reticular. Se han reportado casos raros compatibles con otras dermatosis. Zawar y Chuh informaron sobre una mujer de 16 años con pitiriasis versicolor que presentaba escamas superpuestas dispuestas como líneas paralelas con extremos cerrados. Los autores lo llamaron “pitiriasis versicolor imbricata”. A veces, la sarcoidosis cutánea puede presentarse como placas eritematosas anulares concéntricas con escamas colgantes. En la sífilis secundaria las lesiones cutáneas pueden ser nodulares, pustulosas, frambuesiformes y nodulares-ulcerosas o en placas con un anillo dispuesto concéntricamente disfrazando una *tinea imbricata* (87).

La tiña pseudoimbricata es una variante de la tiña del cuerpo que se caracteriza por un eritema en forma de anillos concéntricos que recuerdan a la *tinea imbricata*, causado por hongos zoofílicos como el complejo *T. mentagrophytes* (88). Baah *et al.* informaron que en los EE. UU. *T. tonsurans* era la causa más común de esta presentación, mientras que en Japón los agentes más comúnmente aislados son *T. rubrum* o *M. canis*, aunque las infecciones por *T. tonsurans* va en aumento gradual. Es frecuente el antecedente de la aplicación tópica de esteroides de alta potencia ya sea solos o combinados, y un pequeño número en el uso de inmunosupresores por lo que algunos autores la consideran una tiña incógnita con presentación pseudoimbricata. La mayoría de los casos presentan lesiones en el tronco, las extremidades y la vulva. Los pliegues inguinales también se han reportado como un sitio clínicamente involucrado y prevalente. No está claro por qué la tiña pseudoimbricata presenta tal

cuadro clínico. Hay *et al.* informaron que la mayoría de los pacientes con la verdadera tiña imbricata carecen de una respuesta de hipersensibilidad retardada a *T. concentricum*; al parecer en la tiña pseudoimbricata, la inmunosupresión local o sistémica inducida por el uso continuo de corticosteroides tópicos potentes u otros inmunosupresores, parece ser esencial para la patogenia con una respuesta inmunitaria débil (89).

La observación de anillo dentro del anillo se produce debido a dos factores: la inmunosupresión local (debido a esteroides tópicos) y por la persistencia del hongo en el estrato córneo. Cuando se suprimen las respuestas inmunitarias locales mediante la aplicación de esteroides tópicos, se activan los genes fúngicos dando como resultado la regeneración, iniciando así otra zona de respuesta inflamatoria inducida por el hospedero. Este proceso puede repetirse varias veces si los esteroides tópicos se aplican de manera intermitente, lo que da como resultado múltiples anillos concéntricos de descamación e inflamación (90).

Según la base de datos PubMed hasta en el 2021 se informaban 39 casos de *tinea pseudoimbricata* o tinea indecisa. La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de aplicación tópica de esteroides. En el cultivo de hongos, *T. mentagrophytes*, que es un hongo zoofílico, fue la especie más comúnmente aislada (89). En un reciente estudio prospectivo se incluyó un total de 42 pacientes con una edad entre los 21 a 40 años (54.7 %) con predominio masculino (2:1); 73.8 % pertenecían al nivel socioeconómico más bajo. 24 % habían utilizado esteroides durante menos de 6 semanas, mientras que 64 % los habían aplicado durante un periodo de 6 a 12 semanas y 12 % durante más de 12 semanas. Se trató de la presencia de dos o tres placas concéntricas escamosas, en los siguientes sitios de mayor afectación, 57.1 % cuerpo e ingle, 21.4 % el cuerpo y 21.4 % en cuerpo

y cara. Los agentes reportados como más frecuentes fueron el *T. tonsurans* (42.8 %), *T. mentagrophytes* (33.3 %), *M. audouinii* (16.6 %) y *T. rubrum* (7.2 %), raras veces por *N. gypseum* y *M. ferrugineum*. Además de la inmunosupresión por esteroides orales o tópicos, también se han reportado en pacientes con diabetes, inmunosuprimidos posteriores al trasplante renal, infección por VIH, enfermedades linfoproliferativas, osteosarcoma y desnutrición proteico-energética (88).

Otro padecimiento es la tiña de la cara, aunque algunos autores la estudian como una entidad aparte, otros la analizan dentro de la tiña del cuerpo. En esta ocasión la incluimos en este apartado. La tiña de la cara o *tinea faciei* prevalece en 3 al 4 % de todos los casos de la tiña del cuerpo (91). Para el diagnóstico clínico solo 36 % se sospecha en tiña de la cara. Se realizó un estudio de 818 casos de tiñas, reportando a la tiña de la cara (8.9 %) (92). La edad más afectada fue de 0 a 9 años (69.1 %) por lo que la hace más frecuente en la edad pediátrica (93). Los principales agentes causales fueron *T. mentagrophytes* y *M. canis*. Debido a que 29.2 % tenían el antecedente de aplicar corticoide en crema, se emitieron los diagnósticos de lupus eritematoso discoide, erupción lumínica polimorfa, dermatitis seborreica, dermatitis perioral, dermatitis atópica, rosácea, psoriasis, dermatitis por contacto, antes de dermatofitosis por lo que se concluye que el uso de corticoides tópicos modifica la clínica enmascarando el cuadro (Figura 9). Clínicamente se observa una o múltiples máculas con hipocromía, ligera descamación, con un borde visible pero no tan realzado como el de la tiña del cuerpo, el prurito es el síntoma prevalente. En algunos estudios de tiña facial han reportado hasta el 85 % de los casos con un foco primario (en las uñas de los pies) considerándola a esta variedad como una forma de autoinoculación, mientras que, en los niños, el contacto con mascotas que viven en el



Figura 9. Tiña de la cara. Presencia de múltiples placas eritematosas con bordes realzados con descamación fina.

hogar es la forma de contagio por hongos zoofílicos (*M. canis*) (94). El lupus eritematoso es el diagnóstico diferencial más frecuente, los agentes causales son antropofílicos como el *T. rubrum*, y zoofílicos como el *M. canis* y *T. verrucosum* (95).

Existe una forma inflamatoria localizada en el área de la barba conocida como *tinea barbae*, sicosis de la barba o tiña de la barba. Es una dermatofitosis de evolución crónica que afecta la cara y el cuello rara en México, pero frecuente en Europa, Australia y en los EE. UU. Esta tiña es propia de los adultos del sexo masculino y la transmisión es interpersonal por material contaminado como navajas para rasurar y rastrillos, incluso por autoinoculación de otro foco primario (96,97).

Al inicio del padecimiento es muy similar a una tiña del cuerpo que evoluciona la mayoría de las veces con la presencia de pústulas y abscesos lo cuales drenan material purulento, puede haber alopecia de la zona e infección bacteriana secundaria. Los agentes causales en Latinoamérica son *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum* y *M. canis*. En Europa se reportan como los más frecuente el *T. rubrum* y *T. violaceum* (98).

Otra forma inflamatoria poco frecuente es el granuloma de Majocchi. Históricamente el antes llamado “granuloma tricofítico” fue descrito por primera vez por Majocchi en 1883 en donde observó la penetración a la dermis de un dermatofito del género *Trichophyton*. Actualmente a este patrón en la piel cabelluda se le conoce como Querión y al granuloma tricofítico o dermatofítico ahora reconocido como Granuloma de Majocchi solo se le da el nombre a los casos donde existe foliculitis supurante. Es causado por dermatofitos antropofílicos, no tiene curación espontánea y presenta una respuesta débil a la intradermorreacción con tricofitina, pero suficiente para la formación de granulomas en el tejido cutáneo. Wilson y Cremer describen una forma limitada a las extremidades inferiores llamada “perifoliculitis nodular granulomatosa” ocasionada por el rasurado en las mujeres, frecuentemente con foco primario en los pies y comúnmente por *T. rubrum*. Al parecer es ocasionado por la penetración del hongo a lo largo del folículo piloso hasta el tejido dérmico o subcutáneo, lo que lleva a una foliculitis supurativa. La afección puede precipitarse por la oclusión de los folículos pilosos o un traumatismo en la piel. La edad de presentación del granuloma de Majocchi es de la 3era y 4ta década de la vida siendo el sexo femenino el más afectado 3:1 (100-103). Se ha asociado a enfermedades con inmunosupresión como leucemia, linfoma, diabetes mellitus, desnutrición, pubertad retardada y síndrome de Cushing. También en pacientes postrasplantados, con enfermedad pulmonar intersticial idiopática, enfermedad de Behçet, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y penfigoide ampollosa; la predisposición es por la inducción inmunosupresora y la asociación con el uso de vincristina, ciclofosfamida, azatioprina y tacrolimus. En casos inmunocompetentes se asocian al uso crónico irregular de corticoesteroides y antibióticos.

Cuando el mecanismo de falla es la inmunidad mediada por células puede deberse a SIDA o dermatitis atópica, entre otras. Los agentes asociados son *T. rubrum*, *T. interdigitale* y *T. tonsurans* en México y *T. violaceum* en Europa. Topográficamente afecta 80 % de los casos a las extremidades inferiores y superiores, rara vez en tronco y en cara (104,105). Desde 1993, se propuso clasificar al granuloma de Majocchi en dos variedades clínicas, basándose en datos topográficos y morfológicos: la presentación papular perifolicular o superficial, afecta a individuos inmunocompetentes y que habitualmente es vista en mujeres en las piernas, constituida por pápulas o pústulas. La presentación nodular subcutánea o profunda, más común en pacientes con inmunosupresión y se caracteriza por grupos de nódulos firmes o abscesos fluctuantes en las extremidades superiores. Desde el punto de vista morfológico, las lesiones cutáneas se pueden clasificar, independientemente de la topografía, en fase herpética, nodular o degenerativa. Es de evolución crónica y el prurito suele ser leve o nulo. Los nódulos cuando se presentan eritemato-violáceos pueden semejar a la fase tumoral del sarcoma de Kaposi (99-106).

La tiña corporal ampollosa o bullosa, es una rara variante clínica de la tiña del cuerpo que se caracteriza por vesículas o ampollas, normalmente limitadas a los bordes de una placa eritemato-esquamosa, pueden dejar erosiones y costras sobre un fondo eritematoso. En personas inmunocomprometidas, puede presentarse como una infección cutánea diseminada o un absceso subcutáneo/profundo. En raras ocasiones, la tiña corporal puede presentarse como máculas purpúricas, conocidas como tiña corporal purpúrica (7,72,107,108) Se desconoce el origen de esta presentación, aunque ciertos factores como el sitio afectado, piel delgada y frágil o la respuesta inmune pudieran estar implicados

Complicaciones de la tiña del cuerpo

La tiña del cuerpo es contagiosa tanto para el paciente que lo padece como para la familia, por lo que puede tener efectos psicológicos, sociales y de salud ocupacional significativos. El rascado, tallado y la abrasión de la piel puede causar una sobreinfección bacteriana. Puede ocurrir hipopigmentación e hiperpigmentación posinflamatoria. Existen numerosos reportes donde puede observarse una reacción inmunoalérgica conocida como dermatofitides (id), incluso hasta eritema nudoso secundario (7).

La autoeczematización, o eccema diseminado, es una erupción secundaria que puede ocurrir en asociación con una infección fúngica, especialmente justo después del comienzo del tratamiento antifúngico sistémico. Los pacientes afectados a menudo desarrollan pápulas, maculopápulas, papulovesículas o pústulas. Presumiblemente, esta erupción es una reacción inmunológica al antígeno fúngico como una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado (tipo IV). En raras ocasiones, se han descrito brotes psoriásicos precipitados por *tinea corporis*. La reinfección puede ocurrir si hay un reservorio en algún sitio como una *tinea pedis*, *tinea capitis*, *tinea unguium*, entre otros (7).

Tiña inguinal

La tiña crural o eccema marginado de Hebra es un padecimiento cosmopolita que predomina en el género masculino, casi exclusivo en adultos y frecuente en pacientes con hiperhidrosis, considerada excepcional en las mujeres. La *tinea cruris* en latín, es una infección que afecta la piel genital, pliegues inguinales, región púbica, perineal y perianal en 20 al 25 % de la población mundial.³⁶ Los países tropicales y en desarrollo tienen una mayor prevalencia de infecciones por dermatofitos secundarias a las

altas temperaturas y al aumento de la humedad. En los EE. UU. ha estimado 29.4 millones de casos de infecciones fúngicas superficiales y más de 51 millones de consultas médicas informadas y la *tinea cruris* ha sido una presentación que ha tenido mayor reporte en los últimos años. Los adolescentes y adultos masculinos comprenden la mayoría de los pacientes atendidos por tiña inguinal y se ven afectados por el trastorno con mayor frecuencia (109).

La ocupación laboral como choferes, taxistas, oficinistas, transportistas, operadores etc. predisponen la enfermedad por estar sentados largos periodos. A pesar de que las actividades laborales que implican estar sentados con aumento de la humedad y calor son también realizadas por mujeres en la actualidad, no es frecuente en este género; tal vez esto puede ser debido a que las bolsas escrotales en el hombre sea suficiente para guardar mayor humedad que en la mujer facilitando su desarrollo. Se reporta más en zonas geográficas con climas cálidos y húmedos.¹⁰⁹ Su mecanismo de transmisión puede ser, contacto directo o indirecto con fómites contaminados con dermatofitos. Los principales factores predisponentes en su desarrollo son la maceración y la sudoración. La transpiración parece ser la variable más influyente en el desarrollo de la infección. Se encontró que la diabetes mellitus, los miembros de la familia con tiña y los antecedentes personales de cocinar alimentos se relacionaron positivamente con la enfermedad crónica y recidivante. La corticoterapia tópica en este sitio favorece también su presentación. Se aíslan con frecuencia el *T. rubrum* y *E. floccosum*, siendo menos frecuente como agente causal el *T. mentagrophytes*. Aunque la mayoría de los estudios reconocen la creciente prevalencia de este último (110). Los pacientes con *tinea cruris* se presentan quejándose de un “salpullido” pruriginoso que afecta la ingle. El

área puede irritarse y doler si hay maceración. Las infecciones bacterianas secundarias pueden provocar inflamación y más dolor. Inicia en un pliegue inguinal haciéndose posteriormente bilateral, puede extenderse a pubis hasta abdomen o a periné, región perianal, pliegue interglúteo (**Figura 10**) hasta la región lumbar incluso caras de los muslos dando imagen en “calzoncillo de baño”. La morfología es similar a la tiña del cuerpo de la piel lampiña, además de observarse maceración y eritema. En la tiña inguinal incipiente se observa solamente una macula ligeramente eritematosa o rosada en una piel clara, e hiperpigmentada en pieles oscuras ambas con una tonalidad mate y con cierto grado de maceración, límites regulares y bien delimitados; conforme va aumentando de tamaño la macula estando fuera del pliegue deja observar un borde eritematoso “activo”, descamación y un claro central, como en la tiña del cuerpo (**Figura 11**).



Figura 10. Tiña del cuerpo que inició de una tiña inguinal. Nótese las huellas de rascado en la periferia de las nalgas.

En los casos crónicos se presenta liquenificación del área afectada; son raros los casos con intensa respuesta inflamatoria con la presencia de pústulas foliculares, dolor y procesos exudativos, incluso con invasión al pelo, se asocian al uso de esteroides y traumatismo como el rasurado. Es común la presencia de estrías eritemato-violáceas con marcada atrofia, en los pacientes cortico-estropeados. La *tinea cruris* es una infección con alto índice de recidivas, al parecer en relación con la persistencia de los dermatofitos en regiones clínicamente sanas (pies, caras interdigitales y láminas ungueales) y con un estado de hipersensibilidad antigénica a los mismos, sobre todo en los casos que no se tratan el foco infeccioso primario. Se debe tener en cuenta la posibilidad de una autoinoculación a partir de micosis en los pies a través del rascado, ya que esta presentación en binomio *ingle-pies* es frecuente.

En el hombre es rara la extensión al escroto y pene, más, sin embargo, si existen escasos reportes



Figura 11. Tiña de la ingle. Placa unilateral, ligeramente eritematosa y pigmentada con un borde ligeramente descamativo.

sobretudo cuando el paciente presenta un cuadro de inmunosupresión y/o presentan un foco infeccioso inicial el cual es común a partir de la ingle y raro desde los pies, uñas de los pies y manos. Entre un octavo y un tercio de los hombres con tiña inguinal demuestran contaminación escrotal. En un estudio 62.6 % de los pacientes con esta tiña mostraron compromiso escrotal clínico y 74 % de ellos tuvieron cultivos positivos (111). Se menciona que esta invasión rara pudiera darse por la disminución de secreción ecrina, y por el abatimiento de la secreción de ácido caproico descrito como factor antifúngico natural de la región genital lo que explicaría en el paciente senil (112,113). La casuística es variable en los distintos estudios, por ejemplo, la dermatofitosis del pene, en un estudio de 75 pacientes con tiña inguinal, correspondió a 9.7 %, en otro reporte de 261 casos fue de 19.5 %. A nivel escrotal la dermatofitosis ha sido reportada hasta 49.3 % de los casos de tiña inguinal. Los agentes etiológicos principales involucrados fueron el *T. rubrum* seguido del *E. floccosum*. La clínica solo se observa un cierto grado de descamación fina inespecífica (114).

Tiña de la mano

La tiña de la mano es una micosis superficial de la palma y/o pliegues interdigitales de una o ambas manos. Algunos autores consideran que la afección en el dorso de la mano debería considerarse como tiña del cuerpo. Se han realizado estudios epidemiológicos sobre la *tinea manuum* en varios países: Dinamarca, Polonia, Grecia, Libia, Senegal, Nigeria, Siria, Irán, China, Japón y EE. UU. La incidencia de la *tinea manuum* es muy variable: 4.4 % de todas las micosis superficiales en Polonia, 0.5 % en Grecia, 0.6 % en Libia y Siria, en Irán de 4.2 a 16.4 %, y 13.5 % en China. En Italia es muy probable que la incidencia sea inferior al 2 % al igual que en México (115).

Por tratarse dentro de las micosis superficiales en esta topografía se realizó un análisis preciso en la ocupación de los portadores de dicha presentación. Se comenta que la ocupación que implica uso intensivo de las manos tenía más probabilidades de desarrollar tiña de mano. En un estudio británico, las cinco ocupaciones más comunes fueron mecánicos de automóviles, operadores de máquinas, trabajadores de gas/electricidad, trabajadores de procesos químicos y trabajadores agrícolas. En Japón, la *tinea manuum* se diagnosticó en practicantes de deportes de combate, como practicantes de judo y luchadores. En un estudio chino, la *tinea manuum* fue más frecuente en pacientes que hacían trabajo físico en comparación con pacientes con desgaste intelectual. En el área metropolitana de Milán, la *tinea manuum* se presentaba casi exclusivamente en ganaderos, granjeros y veterinarios y estaba causada por *T. verrucosum*, actualmente reportan a la ocupación de masajista como número uno (115).

En un estudio epidemiológico de 42,403 casos de dermatofitosis en Japón, *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* estuvieron presentes en más del 80 % de los casos de *tinea manuum* durante todo el periodo del estudio (1966-2015) (33) Aunque se han reportado casos raros de *tinea manuum* causados por *Hendersonula toruloidea* y *Scytalidium hyalinum*, esta infección generalmente es causada por dermatofitos. Se han informado diferencias importantes en los agentes etiológicos en diferentes zonas geográficas. Sin embargo, *T. rubrum* es la especie más frecuentemente aislada. Otros dermatofitos responsables de la tiña son *E. floccosum*, *M. canis*, *T. interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum* y *T. violaceum*. *T. mentagrophytes* var. *erinacei* generalmente es transmitida por el erizo *Atelerix albiventris*. En casos muy raros también han sido descrito *Trichophyton eriotrephon*,

Trichophyton rubrum var. *raubitschekii* y *Arthroderma benhamiae* (115).

La tiña de la mano es frecuente en adultos del sexo masculino (58 % de los casos) entre la tercera y cuarta década de la vida con antecedente frecuente de hiperhidrosis, raro en niños (1 %) y se considera que lo más probable es que la *tinea manuum* se desarrolle como resultado de rascarse comúnmente el pie con previa invasión fúngica, es decir por autoinoculación (Figura 12). La clasificación clínica de la tiña de la mano es parecida a la tiña de los pies. Es unilateral o bilateral (90 y 10 % respectivamente) (116), afecta la palma y las caras interdigitales de los dedos, esta última se le denomina “intertrigo dermatofítico”. Generalmente se caracteriza por eritema y descamación, aunque se pueden observar vesículas, ampollas, pústulas, erosiones, pápulas y placas hiperqueratósicas. Se conocen dos variedades la forma aguda y la crónica. La

primera es la presentación más pruriginosa, se presenta con vesículas dando un aspecto eccematoso con presencia o no de un borde eritematoso, sobre todo cuando sale de la palma.

La forma crónica es la más frecuente, se presenta con hiperqueratosis difusa, aumento en el cuadriculado de la piel y prurito inconstante y leve, la *tinea manuum* puede asociarse a una micosis en las uñas (Figura 13). Las complicaciones son muy raras y se expresan como contracturas por desuso de los tendones flexores y linfangitis.

En Milán se analizaron 18 casos en un estudio retrospectivo con *tinea manuum*. 78 % correspondió al género masculino con una edad entre los 32 a los 68 años. El tiempo entre las primeras lesiones y el diagnóstico de *tinea manuum* osciló entre tres semanas y 11 meses. De acuerdo con la ocupación 39 % fueron masajistas, 17 % barberos, 11 % ganaderos, 11 % albañiles, y mecánico



Figura 12. Tiña de la mano. Es común que los pies se encuentren con una tiña plantar hiperqueratósica.



Figura 13. La forma crónica de la tiña de la mano es la más frecuente, se presenta con hiperqueratosis difusa, aumento en el cuadriculado de la piel y prurito inconstante. Puede acompañarse de tiña de las uñas.

automotriz, florista, recamarista y veterinario con 5.4 % cada uno. Dos pacientes tenían también onicomycosis en la mano. No se observaron casos de *tinea pedis* simultánea. Se aisló *T. rubrum* en 33.5 % como el más frecuente, *M. canis* en 22.2 %, *T. gypsum* en 16.6 %, *T. verrucosum* en 16.6 % y *T. violaceum* en 11.1 % (115).

Se reporta una presentación conocida como síndrome “dos pies una mano” (39 %) con franca presencia de dermatofitos en el estudio directo a diferencia de las dermatofitides. En un estudio de 80 pacientes con este síndrome (90 % hombres y 10 % mujeres), se encontró que la tiña comenzaba en las plantas. En un estudio chino, 35.3 % de los pacientes con esta tiña tenían también tiña en los pies. La topografía dos pies y una mano no es exclusiva, también es posible la afección bilateral de las manos con tiña del pie bilateral. También se han informado asociaciones con *tinea capitis* y *tinea unguium*. Un estudio molecular, que incluyó 113 casos de este síndrome, mostró que 94.5 % de los pares aislados de los pies y la mano estaban compuestos por la misma especie y que el 80 % de estos pares tenían los mismos genotipos. Este síndrome se puede encontrar en pacientes con inmunocompetencia reducida, como los diabéticos, y la afección se asocia con frecuencia a *T. rubrum* (117).

Tiña de los pies

La tiña de los pies constituye uno de los problemas de salud más frecuente de la población mundial por su naturaleza contagiosa y recurrente. Su alta prevalencia se estima en aproximadamente 10 % y se considera que es uno de los diez principales motivos de consulta en México. 70 % de la población se infectará con pie de atleta o tiña de los pies, en algún momento de su vida. Actualmente se reporta que existe una transición epidemiológica: en países

occidentales aumenta la incidencia de tiña de los pies y onicomycosis, mientras que en países predominantemente tropicales hay un aumento de tiña en la cabeza y el cuerpo. Tiene mayor incidencia en pacientes entre 35 y 66 años, siendo *T. rubrum* el agente causal más aislado (15).

Aunque la tiña del pie ha afectado a la humanidad durante siglos, fue descrita por primera vez por Pellizzari en 1888. Un famoso dermatólogo del imperio Otomano en París llamado Dje'leddin-Moukhtar en 1892 estudió la infección dermatomycótica conocida hoy como *tinea pedis* et *manuum* o enfermedad de “Celal Muhtar”, describió su etiología, diagnóstico diferencial, pronóstico y tratamiento. Posteriormente en 1908 Whitfield junto con Sabouraud creyeron a la tiña de los pies como una infección rara causada por el mismo organismo que produjo la *tinea capitis*; sin embargo, el primero con frecuencia no se diagnosticaba y se trataba de manera inadecuada (9,118).

La también conocida *tinea pedis* en latín, es una infección dermatofítica de los pies, que puede afectar plantas, caras interdigitales y/o caras laterales de los pies, puede ser una afección crónica o recurrente. Los agentes etiológicos más frecuentes son los antropófilos, entre ellos *T. rubrum* sensu stricto, que es el más frecuente, seguido de *T. interdigitale*, *E. floccosum* y *T. tonsurans*. Aunque los hongos antropofílicos son los principales agentes, también se han recuperado zoófilos y geófilos de lesiones en los pies, aunque con menor frecuencia como *M. canis*, y *M. gypsum*. Un recorrido en el tiempo a fines de la década de 1960, las especies antropofílicas que causaban la *tinea pedis* estaban sólidamente establecidas. *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* han sido las dos especies causantes más prevalentes. La prevalencia más baja fue del 84.5 % solo a finales de los años 1960, pero las dos especies han representado entre 91.5 % y 98.1 % de los casos a partir de entonces

(33). Con los años *T. interdigitale* antropofílica ha sido reemplazada progresivamente por *T. rubrum* como el principal agente etiológico de la *tinea pedis* y la *tinea unguium*.

En las Islas Británicas, estas dos causas comunes de infección de los pies comprendían 80 % de todos los dermatofitos aislados en 1980 y 90 % de los aislamientos en el 2005. Esta tendencia también es típica en el Centro y Norte de Europa. En Alemania, *T. rubrum* aumentó del 41.7 % de todos los dermatofitos aislados en 1950 al 82.7 % en 1993. En el Reino Unido la prevalencia relativa de *E. floccosum* disminuyó 11 veces, de 7.3 % en el año 1980, hasta 0.6 % en el 2000. Sin embargo, se informó un espectro diferente de dermatofitos en un estudio iraní en el que *E. floccosum* fue la especie de dermatofito predominante (31.4 %) durante un periodo de tres años (1999–2001). En la última década se ha constatado el aumento de tiña de los pies de un 26 % hasta 45 - 52 %; en niños llega del 4 al 8 % (9).

La segunda mitad del siglo XX fue testigo de un aumento global de la *tinea pedis* y una diseminación clonal de su agente etiológico principal. Aunque las razones exactas del predominio de las especies antropofílicas siguen sin estar claras, su mayor prevalencia y dominio continuo pueden estar relacionadas con cambios genuinos en el estilo de vida, incluido el aumento de la urbanización y el fácil acceso a las instalaciones deportivas comunitarias, acondicionamiento físico, la creciente prevalencia de la obesidad y el envejecimiento de la población y no por razones de los agentes causales; a mayor condición local, mayor será el crecimiento fúngico. Su incidencia no está asociada con un grupo racial o étnico específico y la prevalencia aumenta con la edad, es más frecuente en adultos de 31 a 60 años, seguidos de adultos de >60 años. Se consideraba hace unos años como exclusiva en los adolescentes y adultos jóvenes pero la presentación en

niños ha ido en aumento esto puede ser debido al uso temprano de calzado cerrado y sintético en niños y hasta en lactantes. Los niños están expuestos a tres fuentes primarias de infección: familias, escuelas y piscinas (119). En un estudio en población pediátrica se informó que la tiña del pie tenía tasas de prevalencia del 6.6 % y 1.6 % en niños de 11 a 14 años, respectivamente, y del 2.2 % en niños de 7 a 10 años. Otro estudio demostró que la tiña de los pies (2.8 %) tenía una prevalencia más alta que la tiña de la cabeza (0.2 %) en niños de 3 a 15 años (9). Mientras en otros estudios la tiña de las uñas la reportan como la más frecuente en casos pediátricos en edad escolar, seguida de otras tiñas de la cabeza y de los pies, 57 y 25 % respectivamente, con aislamiento de por *T. tonsurans* (40 %), *T. rubrum* (20 %), *M. canis* (20 %) y *N. gypseum* (20 %) (120). Se ha demostrado que el riesgo es mayor en hombres que en mujeres y es más común en países desarrollados. En cuanto a la ocupación, está claro que ciertos grupos están expuestos a un riesgo particularmente alto de infección, por ejemplo, hasta 72.9 % de los mineros, 58 % de los soldados y 31 % de los corredores de maratón. La prevalencia de *tinea pedis* fue del 29.5 % en los asistentes a las mezquitas. Hoy en día la tiña de los pies se considera un padecimiento urbano debido al uso de zapatos cerrados, botas, botines, pero sobre todo el uso constante y prolongado de calzado con suela de plástico como los tenis.

El mecanismo de transmisión es por el contacto directo del microorganismo de pacientes enfermos, o indirecto a través de fómites como el calzado de personas enfermas o portadoras, calcetines, toallas, baños públicos, piscinas entre otros. Se presenta con frecuencia la aparición de pequeñas epidemias en centros en donde los individuos comparten un foco contaminado en común, por ejemplo: internados, seminarios, cuarteles,

reclusorios, correccionales, albergues, fabricas, etc. Los principales factores de riesgo son los relacionados con un clima cálido y húmedo de zonas tropicales y subtropicales aumenta la hiperhidrosis, creando en pacientes susceptibles un medio ideal para el desarrollo de la enfermedad. Las infecciones por dermatofitos son causadas por artrosporas o conidios que se reproducen asexualmente, sobre todo en presencia de altas temperaturas, un pH alcalino y humedad. Los factores del hospedero que pueden potenciar estas infecciones incluyen piel lesionada, maceración de la piel e inmunosupresión. Sin embargo, *Pseudomonas aeruginosa*, la transferrina, las células *Natural Killer* y los monocitos positivos para CD14 inhiben la invasión fúngica. Se puede mencionar que las infecciones por dermatofitos se favorecen con la ausencia de sebo, que es una secreción inhibitoria natural; el sebo no está presente en la región plantar debido a la ausencia de glándulas sebáceas (9).

Las infecciones asintomáticas o *tinea pedis* oculta son comunes, se reporta una prevalencia del 36-88 %, particularmente entre los atletas. Mientras que se describen portadores sanos en 13.5 al 19 %. Estos casos asintomáticos generalmente son considerados como factor de diseminación especialmente a uñas y a la región inguinal, además de ser foco infeccioso en su entorno social. Es frecuente encontrar estos focos en la familia como tiña de los pies o de las uñas en los padres o hermanos hasta en 57.7 % de los casos (121).

La importancia de la *tinea pedis* es doble: en primer lugar, es una infección común que se está extendiendo con el tiempo y, en segundo lugar, el pie es un reservorio fúngico desde el cual los hongos pueden propagarse a otros sitios anatómicos. Aproximadamente un tercio de los

pacientes con tiña de los pies tienen una infección ungueal concomitante. Incluso se ha informado que la *tinea pedis* es una dermatomicosis común encontrada en 33.8 % de todos los pacientes con onicomycosis de los pies. Existen estudios que ha informado una prevalencia del 40 % de *tinea pedis* en pacientes con maceraciones interdigitales de los pies, sin diferencia significativa cuando se comparan con participantes diabéticos y no diabéticos. Otros estudios han revelado que la práctica de deportes y el uso de duchas comunes aumentan el riesgo de *tinea pedis*, pero no la presencia de enfermedades concomitantes por ejemplo diabetes mellitus, psoriasis o enfermedades vasculares.

Ilkit, menciona que el diagnóstico fiable y el tratamiento eficaz de la tiña del pie son de gran importancia, primero la *tinea pedis* imita muchas enfermedades dermatológicas del pie. En segundo lugar, la tiña del pie también es un importante reservorio de dermatofitosis. Esta infección a menudo se transmite por autoinoculación, lo que provoca las condiciones adicionales de la *tinea manuum*, *tinea cruris* y *tinea unguium*. En tercer lugar, cuando se recibe un tratamiento inadecuado, puede provocar infecciones bacterianas secundarias y diversas enfermedades alérgicas. En cuarto lugar y por último, la *tinea pedis* es el punto de entrada más común de bacterias en la celulitis de la pierna y es la causa más común de reacciones *ides* (122).

Formas clínicas

Típicamente, la *tinea pedis* se presenta en cuatro formas diferentes: interdigital, vesicular (inflamatoria), hiperqueratósica crónica o en mocasín y la forma ulcerosa (123).

Tiña del pie interdigital

La forma más común a nivel mundial es la *tinea pedis* interdigital, se ubica en cualquier cara interdigital de dedos de los pies, pero principalmente afecta las caras interdigitales del cuarto y quinto dedo, observándose maceración, escamas, eritema y fisuras (**Figura 14**) probablemente por ser los sitios con mayor humedad. Es de evolución crónica, suele ocasionar prurito intenso, el olor es característico a “queso co-tija” y el ardor es raro; en portadores suele no ser pruriginosa y cursar sin mal olor con descamación crónica que se intensifica en las estaciones de primavera y verano con remisiones en épocas de frío.

Es frecuente que la bromhidrosis se asocie con la presencia de bacterias como agentes causales, (*corynebacterias*, *micrococcus* y algunos bacilos

Gram negativos) agregándose dolor tipo ardoroso, fisuras, erosión, incluso compromiso a la deambulación. Predomina *T. rubrum* seguida por *T. interdigitale*. *T. mentagrophytes sensu stricto* es muy raro en Europa occidental y no se han informado de ninguna asociación con mascotas comunes como perros, gatos o cobayos. *T. rubrum* es causa de las presentaciones simples, incluyendo los portadores asintomáticos, a diferencia de los cuadros con mayor sintomatología donde se aísla el complejo *T. mentagrophytes*. En el año 2021.

En México se analizó un total de 38 pacientes con tiña de los pies, correspondiendo la variedad interdigital en 94.7 % de los casos. El estudio, reveló una prevalencia en mujeres en 71 % de los casos y 29 % en hombres, con una media de edad de 44.5 años, con predominio a la edad adulta con 10 % de



Figura 14. Tiña de los pies variedad interdigital. Como inicia en las caras interdigitales con diseminación a los dedos.

la población. La diabetes mellitus fue la comorbilidad más frecuente en 28.9 % de la población estudiada. Los agentes etiológicos más comunes fueron: *T. rubrum* (23.6 %), *Candida* spp. (10.5 %) y *E. floccosum* (2.6 %) (124, 125).

Tiña del pie inflamatoria o vesicular (vesiculoampollosa)

Generalmente esta presentación es causada por *T. interdigitale antropofílica*, y se caracteriza por la formación de vesículas aisladas o agrupadas en forma de racimos que al romperse deja una escama fina perilesional, y en ocasiones costras meliséricas, también se pueden observar ampollas en las plantas. Cuando el cuadro afecta la región plantar anterior media (arco transversal) es común la presencia de vesículas y pústulas tensas; las lesiones vesiculares se asientan profundamente en la epidermis y típicamente varían en diámetro de 1 a 5 mm y si coalescen puede producir ampollas (25). El contenido de las ampollas es inicialmente transparente o de color citrino que con el tiempo puede tornar a contenido purulento con la superinfección por cocos gram positivos como *Staphylococcus* o *Streptococcus*. Si asientan en el arco plantar, costados de los pies, dedos, en las hendiduras y pliegues subdigitales, las ampollas se presentan a partir de vesículas arracimadas redondas, policíclicas, herpetiformes o serpiginosas con base eritematosa. Cuando el agente causal es *T. rubrum* también puede producir lesiones vesiculares, pero estas lesiones suelen asentarse en la superficie plantar gruesa de los pies que se desprenden fácilmente dejando al descubierto una superficie eritematosa y eccematosa rodeada por un anillo de escamas finas que se desprenden fácilmente. El dolor tipo ardoroso puede ser importante, con diversos grados de intensidad e inflamación y compromiso a la deambulación (9).

Tiña del pie hiperqueratósica crónica (mocasín)

Es causada por excelencia por *T. rubrum*, se caracteriza por un eritema plantar crónico que va desde una leve descamación hasta una hiperqueratosis difusa y gruesa. Por lo general, la descamación seca puede afectar a toda la superficie plantar, extendiéndose hasta la parte lateral del pie, mientras que la superficie dorsal del pie suele ser transparente con escama fina. Al inicio el eritema es leve y ocasionalmente prurito leve; afecta uno o ambos pies con predominio en sitios de presión, que con el tiempo va generalizando en su totalidad, desarrollándose una escama hiperqueratósica gruesa y asintomática. Debido a estas placas se forman fisuras que conllevan al dolor a la deambulación, mismas que también pudieran infectarse secundariamente. Esta presentación es probable de las más crónicas del resto, primero por su falta de sintomatología y segundo por la baja importancia que le da el paciente, no se remite ni se exagera en los diferentes climas ni estaciones del año como suele observarse en las demás variedades. Precisamente por la cronicidad de esta presentación, es común la invasión a las láminas ungueales (Figura 15).

El prurito puede estar ausente, leve y rara vez severo, esta última pudiera explicar la contaminación de la mano. Aproximadamente 50 % de estos pacientes tienen una palma afectada, lo que conduce al antes mencionado síndrome de “dos pies una mano”. La frecuencia de infecciones en las uñas de los pies aumenta con la duración de la enfermedad del pie, así como la infección de las uñas con la mano afectada. Puede extenderse a los bordes de las plantas, al dorso del pie (en mocasín) o más arriba de los maléolos (en calcetín), en la morfología esta invasión deja placas descamativas con un borde eritematoso “activo” regularmente definido que recuerda a la tiña de piel lampiña. Se



Figura 15. Tiña de los pies variedad hiperqueratósica crónica.

han descrito la presencia de dermatofitos en queratodermias como en un estudio que informó que la prevalencia de queratodermia palmoplantar en el síndrome de Sézary era de 61.6 % y la tiña del pie coexistente estaba presente en 52.9 %. En otro estudio de 109 muestras de pacientes con psoriasis demostró 19.2 % de asociación con agentes micóticos (*Candida* spp., *E. floccosum*, *T. tonsurans*) aunque en el estudio no señalan una exclusividad de una topografía plantar, es decir cualquier evento irritativo que curse con hiperqueratosis podrá sobre infectarse secundaria-mente por dermatofitos sin que estos estén relacionados desde un principio como causantes de la queratodermia (9).

Tiña del pie ulcerosa

La tiña de los pies ulcerosa suele estar causada por *T. interdigitale antropofílica*, típicamente comienza en las caras interdigitales del tercer y cuarto dedos, y

se extiende a la planta y dorso lateral; se caracteriza por lesiones vesículo pustulosas, erosiones y úlceras que se propagan rápidamente y, a menudo, se acompaña de una infección bacteriana secundaria. Las lesiones suelen estar maceradas y tienen bordes descamativos. En ocasiones, se pueden desprender grandes áreas, incluso toda la planta del pie. Este tipo de *tinea pedis* se observa comúnmente en pacientes inmunocomprometidos y diabéticos. Las complicaciones más frecuentes son celulitis, linfagitis, fiebre y malestar general (9).

Se menciona que el término “pie de atleta” deriva de que clásicamente se había considerado que sucede en deportistas, pues usaban calzado poco transpirable durante horas y experimentaban sudoración y maceración por el ejercicio. En la actualidad se puede considerar un concepto más amplio que el de tiña de los pies, ya que representa un cuadro sindrómico que engloba todas las micosis de los pies (incluidas las candidosis) y las infecciones bacterianas,

mientras que la tiña de los pies se refiere a una infección exclusiva por hongos dermatofitos.

En cualquiera de las presentaciones de la tiña de los pies si se trata por error con corticosteroides tópicos, estos suprimen la respuesta inmunitaria del hospedero, lo que reduce la inflamación y el prurito. Sin embargo, este estado inmunosupresor conduce a la propagación de la infección por hongos.

Complicaciones de la tiña del pie

Las complicaciones más frecuentes son la impetiginización secundaria, la dermatitis por contacto y las ides también conocidas como dermatofitides, que son una respuesta de hipersensibilidad a distancia, afectando las manos en forma de pequeñas vesículas pruriginosas. Ocasionalmente, la respuesta inflamatoria es incapacitante e incluye celulitis, adenopatía y linfangitis. El uso tópico de antiinflamatorios esteroideos pudiera propagar la extensión de la dermatofitosis a otras áreas corporales considerándose como complicación. El granuloma de Majocchi es una complicación debida al uso de corticoides tópicos y al rasurado observándose a partir de la tiña del cuerpo en las extremidades inferiores más que en la tiña de los pies (126).

Celulitis

Aunque los dermatofitos no causan celulitis, provocan descamación y fisuras, lo que deteriora la barrera cutánea y proporciona un nicho adecuado para la entrada de bacterias. El punto de entrada más común para las bacterias en la celulitis de las extremidades inferiores es la *tinea pedis*, particularmente del tipo interdigital. Los géneros asociados son *Pseudomonas*, *Proteus* y *Klebsiella*. Esta competencia de las bacterias Gram negativas pueden provocar que los cultivos fúngicos resulten negativos por lo que

es importante tomarlo en cuenta para corroborar el diagnóstico de la micosis.

Reacción Ides

Es un tipo de reacción inmunológica secundaria causada por una infección inflamatoria local en un sitio distante, en particular la tiña del pie como causa frecuente. Las infecciones locales activan los anticuerpos circulantes o los linfocitos T activados, lo que da lugar a diversas reacciones inflamatorias localizadas o generalizadas. Se ha informado que la incidencia de dermatofitides debido a *tinea pedis* es del 17 %. Posteriormente, aparecen pápulas o pústulas en un sitio secundario, típicamente los dedos o las superficies palmares y los espacios interdigitales. Raramente se han informado pápulas foliculares generalizadas (9).

Asma y enfermedades atópicas

Las infecciones fúngicas superficiales pueden inducir una respuesta T-helper tipo 2 que puede agravar la dermatitis atópica; por lo tanto, estas infecciones pueden complicar las alergias y el asma y pueden contribuir a la enfermedad atópica refractaria. Desde 1989 se describieron el “asma por *Trichophyton*” en 12 pacientes adultos con rinitis crónica y asma, demostrando una hipersensibilidad inmediata a *Trichophyton* spp. en 10 de los 12 pacientes. Se ha demostrado en estudios que las tasas de sensibilidad a *T. rubrum* son más altas en pacientes con asma intrínseca que en grupos control y sugirieron que estos pacientes deberían ser examinados en busca de signos de infección fúngica y evaluados para determinar su hipersensibilidad inmediata a los antígenos dermatofitos, con el fin de un buen manejo y control (9).

Tiña de las uñas

Se han realizado numerosos estudios en base a las onicomycosis, entidad clínica que asocia múltiples agentes etiológicos que afectan la lámina ungueal (filamentos dermatofíticos, levaduras y mohos o filamentos no dermatofitos). Cuando la infección es por dermatofitos, se llaman tiñas de las uñas o del latín *tinea unguium* (127). Es un problema de salud pública porque puede causar dolor local, parestesias, dificultades para realizar actividades de la vida diaria y afectar las interacciones sociales con todas las implicaciones que se agregan (128).

En el sur de Europa, predominan los dermatofitos como causales de tiña de las uñas en 40-68 % de los casos, seguido por 21-55 % por levaduras. En los países de Asia y Medio Oriente, los dermatofitos representan del 40 al 48 % de los casos, del 43 al 46 % debido a levaduras y del 8 al 11 % debido a infecciones relacionadas con filamentos no dermatofitos (129).

En la India se realizó un estudio epidemiológico de las onicomycosis en el 2007 reportando un número de 130 pacientes revelando al género masculino con 75.4 % de frecuencia y al femenino 24.6 % con un promedio de edad de 41.3 años. En el aislamiento de las muestras de las uñas de los pies, correspondieron 70 % para dermatofitos (*T. rubrum* 32.6 %, *T. mentagrophytes* 6.1 % y *T. verrucosum* 2.1 %) y en uñas de las manos levaduras y filamentos no dermatofitos en un 60 % (*C. albicans* 40.8 %, *Aspergillus* spp. 6.1 %) (130).

Comparativamente, en África, las infecciones relacionadas con la onicomycosis son causadas predominantemente por levaduras. En Grecia, se publicó un estudio de 12 años (2004-2015) obteniendo una prevalencia de onicomycosis del 16.9 % en Creta. 49.5 % tenía la infección en los pies y 50.1 % en las manos. Predominó en

el género masculino, 56.9 %, y en mayores de 60 años (34.9 %) y aislaron los dermatofitos en 56.3 %. El traumatismo ungueal, diabetes mellitus, psoriasis, insuficiencia circulatoria periférica e inmunosupresión fueron factores predisponentes y comorbilidades en los pacientes (131).

Otro estudio de onicomycosis se documentó en una población de Sao Paulo Brasil en el 2006 en donde reportaron al género femenino como el más afectado (80 %), con una edad promedio de 50 años. Los agentes etiológicos fueron los levaduriformes (69 %) por *C. parapsilosis* (47 %) y por *C. albicans* (20 %). De los hongos filamentosos se reportó en 47 % y por *T. rubrum* (38 %) y por filamentos no dermatofitos como *Fusarium* spp. (14 %). Otro estudio brasileño fue el que reportaron una prevalencia de 11.9 % de onicomycosis. *Trichophyton* spp. fue el agente causal más frecuente con 42.9 % (132).

En Ontario, Canadá se estimó la prevalencia de la onicomycosis en 6.7 %. Según este estudio, las personas mayores de 60 años pudieran estar particularmente en riesgo, siendo los hombres 2.1 veces más propensos a tener onicomycosis. Los dermatofitos (71.9 %) fueron los principales organismos causantes en la mayoría de los casos, seguidos de los hongos no dermatofitos (20.4 %) y las levaduras. (7.6 %). Se ha aproximado que del 2 al 14 % de los norteamericanos tienen onicomycosis con una prevalencia de 1.1 % con un predominio de *T. rubrum* en 91.3 % (133). En un estudio retrospectivo realizado en Serbia con 374 pacientes, 190 estudios micológicos confirmaron onicomycosis con un aislamiento de *T. rubrum* en 85.9 % de los casos (Tabla 5) (134).

En los países occidentales, 80-90 % de los casos de onicomycosis son causados principalmente por dermatofitos, 5-19 % por levaduras y 2 al 10 % por filamentos no dermatofitos. Las infecciones mixtas por dermatofitos y filamentos no dermatofitos

Tabla 5. Prevalencia de onicomicosis

Location	Years Included	Number of Participants	Prevalence of Onychomycosis	Most Common Causal Agent Reported
Canada ³⁵	1995-2002	32 193	2152/32 193 = 6.7% ^b	Dermatophytes (71.9%)
United States ⁴¹	2011-2013	36 634	399/36 634 = 1.1% ^c	<i>Trichophyton rubrum</i> (91.3%)
Brazil ³⁷	2013-2014	113 ^{d,e}	7/59 = 11.9% ^f	<i>Trichophyton</i> spp. (42.9%)
England ⁴⁰	2006-2014	1434 ^d	501/1434 = 34.9% ^f	<i>Trichophyton rubrum</i> (91.5%)
Greece ³⁶	2004-2015	3317	547/3317 = 16.9% ^b	Dermatophytes (56.3%)
Serbia ³⁹	2011-2015	761	137/761 = 18% ^g	<i>Candida albicans</i> (36.59%)
Serbia ³⁴	NR	374	190/374 = 50.8% ^c	<i>Trichophyton rubrum</i> (85.98%)
India ³⁸	2014	500	359/500 = 72% ^h 258/500 = 52% ^g	Dermatophytes (49.6%)
Estimated prevalence worldwide ^{34-36,38,39,41}		N = 74 279	4067/74 279 = 5.5%	Dermatophytes (eg, <i>T. rubrum</i>)

Fuente: Gupta A, Versteeg S, Shear N. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2017;21(6):525-539.133.

actualmente representan alrededor del 3 al 11 % de los casos de onicomicosis, sin embargo, esta tasa podría ser aún mayor. Algunos reportes llegan a 6.9 % con asociación dermatofitos y levaduras (129,135). Cuando se aíslan dos o más agentes micóticos que generan daño a nivel ungueal se llama onicomicosis mixta, los cuales han sido poco documentados en todo el mundo (136).

En México se realizó un estudio de 10 años para describir las dermatofitosis más comunes ocasionadas por *T. rubrum*. 63 % se presentó en las uñas, la más afectada fue la uña del primer dedo del pie (58.9 %) y la variante clínica más frecuente (50.7 %) fue la distrófica total (11). La mayoría de los estudios epidemiológicos actuales e históricos informan muestras de participantes en entornos hospitalarios o clínicos, lo que probablemente sobrestima la prevalencia real de la onicomicosis en la población general, haciendo difícil tener cifras exactas a nivel mundial. Por lo

anterior la tiña ungueal se considera otra dermatofitosis frecuente y de distribución mundial relacionada con la edad junto con la tiña de los pies. Se estima que la onicomicosis tiene una prevalencia mundial del <1 al 8 % con un promedio alrededor del 5.5 %. En América del Norte, las tasas de onicomicosis oscilan entre 8.7 % y 13.8 %, mientras que en Europa el rango es más amplio y se ha informado entre el 0.5 al 24 % y <1 % en África central; en los países occidentales la onicomicosis es causada predominantemente por dermatofitos, que representan del 50 al 72 % de los casos. Se presenta en 30 % de todas las tiñas y en 85 a 87 % de las onicomicosis, constituye hasta 50 % de todas las onicopatías (Figura 16) (129).

Un estudio retrospectivo reciente de 36,634 niños en San Diego entre las edades de 12 y 18 años encontró una prevalencia de onicomicosis del 1.1 %. Las estimaciones anteriores en todo el mundo fueron del 0.4 al 2.6 % en niños (137). En otro estudio

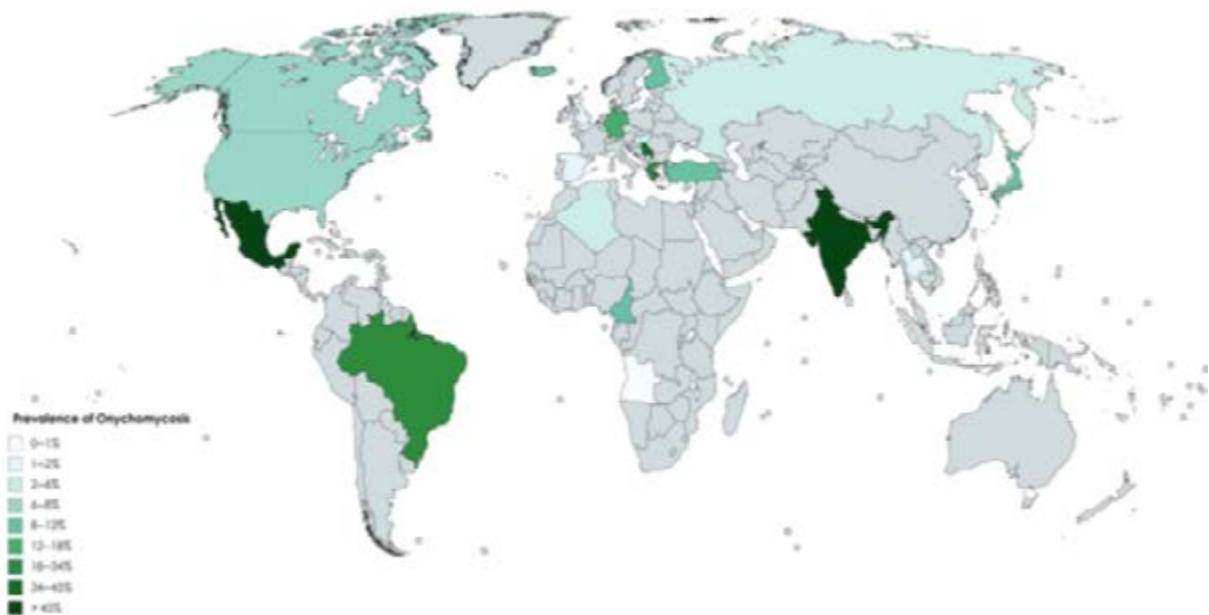


Figura 16. Prevalencia mundial de la onicomicosis. Fuente: Gupta A, Mays R, Versteeg S, Piraccini B, Takwale A, Shemer A, Babaev M, Grover C, *et al.* Global perspectives for the management of onychomycosis. *International Journal of Dermatology* 2019;58:1118–1129.129.

retrospectivo de 8,331 pacientes, la prevalencia fue del 20.7 % en adultos de 60 años (138).

Es propia en adultos, frecuente en población de la tercera edad y raro en niños, pero conforme aumenta la tiña de los pies en este último grupo seguramente aumentará la tiña de las uñas. La prevalencia de onicomicosis es alta desde 20.7 % hasta 40 % en individuos mayores de 60 años. Se considera tercer motivo de consulta en pacientes mayores de 65 años. Su aumento pudiera corresponder al lento crecimiento ungueal por lo que aumentaría como blanco a los agentes fúngicos, además un sistema circulatorio alterado propio de la edad contribuiría en el punto anterior, así como la malformación de la uña en su crecimiento y una respuesta inmune disminuida (139). En adultos con edad avanzada el tratamiento antimicótico pudiera influir en la unión, distribución y metabolismo de

las proteínas del fármaco, lo que alteraría los efectos terapéuticos del tratamiento de la onicomicosis, las comorbilidades pudieran contribuir también a una respuesta irregular. Con el envejecimiento de la población mundial, esta subpoblación crecerá, lo que influirá en la prevalencia de la onicomicosis y serán nichos ecológicos para familias sanas. En su contraparte la prevalencia de dicha infección aumentará con la edad (140). En Inglaterra se llevó a cabo un estudio sobre la onicomicosis infantil en menores de 17 años entre los años 2006-2014. Las muestras ungueales de los pies correspondieron a 89 %. Se encontró una prevalencia del 34.9 % y se aisló *T. rubrum* en 91.5 % de los casos. Otro estudio fue el de onicomicosis pediátrica en San Diego, durante los años 2011-2013, revelaron 1.1 % de prevalencia, 62.7 % correspondió entre 12 y 18 años. La onicomicosis en los pies fue la topografía

más común (93.7 %) igualmente *T rubrum* fue el agente causal más aislado (141). Estos resultados fueron muy similares a los reportados por otro estudio llevado a cabo en Colorado y Denver en donde se informó una mayor prevalencia de onicomicosis con 46.8 % de niños con sintomatología ungueal, aunque el autor no define cuales fueron los síntomas (142).

Los niños son menos susceptibles a la onicomicosis ya que sus uñas tienen una tasa de crecimiento rápido, es menos probable que soporten un trauma acumulativo y tienen superficies ungueales más pequeñas, por lo que se pensaría que la frecuencia de la onicomicosis pediátrica fuera baja (143). Los factores predisponentes como la separación de la lámina ungueal podría aumentar la susceptibilidad a la onicomicosis en niños infectados con onicomadesis, un mal corte de las uñas que propicien de manera constante el contagio, una convivencia familiar con onicomicosis, el uso común de calzado cerrado como tenis, botines entre otros, pudiera aumentar el riesgo. El género masculino es más común que en las mujeres 2:1 aunque varía en las diferentes fuentes de información (144). Predomina en uñas de pies (70 %) en especial los primeros dedos (95 %), en 27 % afecta las uñas de las manos y solo en 3 % ambas (127).

En general la onicomicosis se inicia casi siempre a partir de una infección de tiña de los pies pudiendo ser asintomática en pacientes portadores o sintomáticos mal tratados. Se estima que la prevalencia mundial aumentará a medida que los factores predisponentes sean cada vez más frecuentes. Estos factores son muy similares a los de la tiña de los pies, e incluyen el uso frecuente de zapato cerrado, la hiperhidrosis, el clima tropical, mala higiene, la ocupación, herencia, las agresiones físicas como pisotones, pedicura y manicura con material contaminado o el mal cuidado de las

uñas, onicocriptosis de repetición, los microtraumatismos repetidos con el uso de calzado ajustado o en el golpe constante del balón en los deportistas, es decir todos los eventos que sean capaces de romper la barrera de la lámina ungueal y tejido periungueal pudiera permitir la entrada de los diferentes microorganismos fúngicos sin olvidar que la capacidad de difusión de agua es de diez veces más rápido que la piel, lo que crea un ambiente húmedo propicio para su crecimiento. Otros factores predisponentes adicionales de esta infección son, obesidad, sedentarismo, tabaquismo y edad avanzada. Se habla de factores con inmunosupresión como la diabetes mellitus, síndrome de Down, enfermedades neoplásicas y otros, aunque en diversos estudios revelan que los hongos que aumentan son los de origen levaduriforme y no filamentosos como los dermatofitos (127).

Algunos autores consideran en el tema: la onicomicosis secundaria, la cual se define como la invasión fúngica que sigue a otra afección como psoriasis, liquen plano ungueal o traumatismo previo. Clínicamente, se asemeja tanto a las condiciones fúngicas como no fúngicas de las uñas.

En este grupo de pacientes la malformación ungueal predisponen la facilidad de infectarse. En pacientes con insuficiencia venosa con onicodistrofia se encontró una prevalencia de onicomicosis en 36 %. La prevalencia de onicomicosis en pacientes con psoriasis es alta se reporta hasta 62 % donde los dermatofitos corresponde a 67 %, levaduras 24 %, por mohos 6 % y mixtas 3 % de los casos (145). Otros estudios mencionan que van del 13 al 47 %. En una revisión sistemática se ha informado que los pacientes con psoriasis tienen 56 % más de posibilidades de desarrollar onicomicosis en comparación con pacientes sin psoriasis. En estudios actualizados los autores mencionan que los pacientes con psoriasis pueden mostrar una protección adicional contra las

infecciones fúngicas, como lo demuestra la alta tasa de recambio de la lámina ungueal distal, los efectos inhibidores del material de glicoproteína que se encuentra en las manchas psoriásicas y la regulación al alza de péptidos específicos. Aunque la relación exacta entre la infección y la psoriasis sigue sin estar bien esclarecida (146).

A pesar de los diferentes estudios relacionados con los factores de riesgo, se considera que a mayor factor de inmunosupresión mayor riesgo de adquirir una infección micótica ungueal. Respecto de la relación entre esta micosis y diabetes, los autores proporcionan distintos datos de frecuencia. En un estudio reciente llevado a cabo en Turquía en el 2015, informaron que los pacientes diabéticos tipo 2, tenían tasas significativamente más altas de onicomycosis en comparación con los pacientes no diabéticos, además con edad avanzada y de género masculino. En Pakistán, 35 % de los pacientes diabéticos fueron diagnosticados con onicomycosis (133). La mala circulación (macro y microangiopatía), el deterioro de la cicatrización de heridas y la disminución de la neuropatía sensorial asociada con la diabetes también pueden conducir a complicaciones secundarias de la onicomycosis (147).

Se realizó un estudio comparativo con un grupo de pacientes con diabetes mellitus y dermatofitosis y otro grupo de pacientes control con dermatofitosis sin diabetes, con relación a la infección ungueal reveló al primer grupo 84 y 87 % en el segundo, en cuanto a la relación tiña ungueal y tiña de los pies aumento 3.5 veces mayor del grupo con diabetes que el control. El paciente diabético descompensado, el riesgo si es mayor que el controlado, también la edad del hospedero entre mayor edad mayor riesgo de onicomycosis para ambos grupos. El agente causal sigue siendo el *T. rubrum* en pacientes diabéticos y población general, 78 y 56-63 % respectivamente (148).

Otro estudio encontraron en pacientes ambulatorios 31.5 % de onicomycosis relacionada con diabetes mellitus tipo 2; en cambio, en Canadá estudiaron la onicomycosis en 550 diabéticos ambulatorios y reportaron 26 % de casos (149). En la India, estudiaron la onicomycosis en 400 diabéticos y obtuvieron una frecuencia de 17 %, y en el grupo control 6.8 %. La relación dermatofitos - levaduras ha sido reportada la misma que en la población general no diabética. La tiña de las uñas en las manos es menos frecuente y es más común las infecciones por levaduras. Las uñas de las manos fue reportada en 82.1 % y con paroniquia 72.9 %, con aislamiento de *C. albicans* 69.1 % y *Candida parapsilosis* 11.8 % (150,151).

En una población con pacientes hemodializados y diabetes mellitus se realizó un estudio buscando la prevalencia de onicomycosis. Se encontró 68.9 % en diabéticos y 26.6 % en hemodializados ambos grupos sin alteraciones ungueales. En los casos con onicodistrofia clínica aumento 81 % en diabéticos y 57.7 % en hemodializados. La duración de la diálisis y la presencia de diabetes fueron consideradas como factores de riesgo asociados o predictivos para el desarrollo de onicomycosis. Reportaron un grupo de 108 pacientes ancianos en Portugal con onicomycosis, los cuales 59.3 % eran diabéticos. La onicomycosis subungueal distal y lateral fue la más común, seguido de la forma distrófica. En 21.3 % de los casos, todas las uñas de ambos pies tenían un aspecto anormal. En 86 % el primer dedo fue el más afectado del grupo. Se aislaron principalmente *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*. Concluyen que los geriátricos solo perciben la gravedad de su afección cuando experimentan complicaciones como infección bacteriana y dolor (152, 153).

En un estudio se evaluó la prevalencia de la onicomycosis de los pies confirmada por cultivo en poblaciones de pacientes de alto riesgo, como los

pacientes con diálisis en enfermedad renal, y en portadores seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De estas poblaciones de alto riesgo, la diálisis se informó que los pacientes tenían la prevalencia más alta de onicomycosis por dermatofitos (12 %), seguidos de cerca por los pacientes con VIH (11 %). Los agentes inmunosupresores que toman los pacientes con VIH pueden inducir alteraciones en la fisiología de las uñas e inflamación, lo que aumenta la probabilidad de infección. La comorbilidad también puede desempeñar un papel, ya que la diabetes suele estar presente (52 %) en los pacientes en diálisis (154).

Por otra parte, la predisposición familiar y/o genética podría aumentar la susceptibilidad del individuo al riesgo de infección. Las enfermedades fúngicas como las onicomycosis pueden tener patrones de dominancia autosómica. Los polimorfismos genéticos en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) pueden aumentar dicha susceptibilidad a la infección. HLA-DR8, un MHC, se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con tiña de las uñas en comparación con individuos históricamente sanos. El antígeno leucocitario humano DR8 es más común en personas con onicomycosis que en controles normales. Además, se ha encontrado que estos pacientes revelan un aumento en la expresión de células T reguladoras en comparación con individuos sanos, lo que dificulta la capacidad del cuerpo para eliminar la infección, sin mencionar los individuos con defectos en el sistema inmunitario innato y adaptativo o inmunodeficiencias específicas a ciertos microorganismos fúngicos. En cuanto a la predisposición familiar el riesgo de transmisión a otros miembros de la familia cuando un miembro está afectado es del 44 al 47 % (155).

En general por su etiología se divide la onicomycosis en tres grupos a) Por dermatofitos llamadas tiñas ungueales, b) Por hongos mohos no

dermatofitos y c) Por levaduras tipo *Candida*. Seguramente más del 60 al 70 % de estas infecciones son causadas por dermatofitos, predominantemente por *T. rubrum* (50 %) y *T. mentagrophytes* (20 %), y las infecciones restantes son causadas por *E. floccosum*, *Microsporum* spp., *T. violaceum*, *T. verrucosum*, *Trichophyton kraidenii* y *Arthroderma* spp. Los hongos mohos no dermatofitos son responsables de aproximadamente 20 % de las infecciones fúngicas de las uñas y los organismos más comunes son *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* spp., *Acremonium* spp., *Fusarium* spp., *Alternaria alternata* y *Neoscytalidium*. Las levaduras, incluida *Candida* spp., representan del 10 % al 20 % de los casos de onicomycosis. En otros estudios revelan que las tiñas ungueales son ocasionadas por *T. rubrum* en 87 %, *T. mentagrophytes* 9 % y por etiología mixta con *T. rubrum* y *Candida* se observa 2 a 3.5 % (156).

En un estudio realizado en la Ciudad de México del total de pacientes (5,221) con onicomycosis comprobada en un periodo de 12 años, los casos de onicomycosis dermatofítica fue 83.5 %, por hongos levaduriformes (*Candida* sp y *Trichosporon* sp) 11.13 % y por hongos mohos el 1.51 % entre los cuales destacaron especies como: *Scopulariopsis*, *Scybalidium*, *Fusarium*, *Aspergillus* y *Acremonium*, *Naetrassia mangiferae* entre otros (157). Las alteraciones en la uña originadas por los hongos (dermatofitos, levaduras y mohos) son prácticamente indistinguibles. Presentan clínicamente decoloración de las uñas (blancas, amarillas, anaranjadas o, cuando el hongo es denso, marrón), onicólisis, fragilidad, engrosamiento de las uñas y acumulación subungueal de escamas. Los casos más graves pueden presentar onicocriptosis. Estos síntomas empeoran progresivamente, hasta que la uña se desmorona. Se puede observar una decoloración roja, marrón o negra en casos de traumatismo ungueal. Los mohos no dermatofitos y las infecciones

por levaduras se presentan como una decoloración blanco-amarillenta con inflamación y secreción purulenta, y las infecciones bacterianas de la uña por *Pseudomonas* aparecen de color verdosa. Una infección por mohos no dermatofitos, puede haber afección de la matriz ungueal, lo que puede provocar sensibilidad e inflamación periungueal (158).

Las diferencias clínicas estriban en la preferencia de unos u otros por la zona a parasitar. Existe evidencia reciente que respalda la formación de biopelículas (comunidades multicelulares) como las bacterias rodeadas de matriz extracelular, estas biopelículas les darían a los hongos además de la resistencia a los medicamentos antifúngicos, exhibir una mayor virulencia y evadir el sistema inmunitario, aumentando la adherencia a las superficies biológicas como la superficie de la uña aumentando su supervivencia, además les permite difundir los nutrientes necesarios. Los microorganismos que forman biopelículas in vitro son *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*, incluido *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium* spp., y *C. albicans* (128).

La clasificación de las onicomicosis dependen de las alteraciones ungueales, sus manifestaciones clínicas y su manera de invasión de los microorganismos. Se ha descrito que puede causar dolor local, parestesias y dificultades para realizar las actividades de la vida, aunque no son sintomatología frecuente. Es necesario mencionar que las onicomicosis tienen efectos físicos y consecuencias sociales, la vergüenza tiene un impacto negativo en la calidad de vida, así como cuadros depresivos, soledad y trastornos en el comportamiento (159,160).

- 1) La onicomicosis subungueal distal y/o lateral (OSDL) es la presentación más común a nivel mundial aproximadamente en el 90 %. Generalmente comienza con onicólisis distal y la lámina puede ser friable. La evolución es crónica con invasión lenta y progresiva,

puede evolucionar en franja en uno o en ambas caras laterales de la uña o en su totalidad desde el borde libre a la matriz ungueal. Lo más frecuente es observarse onicólisis distal, engrosamiento y opacificación en el borde distal y/o lateral. El rango de decoloración va del blanco, amarillo, grisáceo al café/marrón y la invasión al tejido periungueal (onix y la paroniquia) es infrecuente. El agente causal más común es el dermatofito *T. rubrum*. (Figura 17).



Figura 17. Tiña ungueal por *T. rubrum*. Se presenta como una onicomicosis subungueal distal. Nótese la cromoniquia y la descamación fina en el dedo.

- 2) La onicomicosis subungueal proximal (OSP) es poco frecuente. La alteración inicial es en la parte proximal de la lámina junto al eponiquio por debajo de la cutícula y progresa de forma distal, favorecida por el crecimiento ungueal. Se describe una variedad llamada onicomicosis subungueal blanca proximal en la cual se observa una mancha blanca difusa o un patrón estriado transversal

localizada por debajo de la uña, y puede extenderse distalmente envolviendo la uña en la profundidad hasta afectarla toda. Con frecuencia su reporte se relaciona en la actualidad en personas que cursan un cuadro de inmunodepresión como por ejemplo pacientes trasplantados y con SIDA, sobretodo cuando progresa rápidamente.

- 3) La onicomicosis superficial blanca (OSB) también es poco común. En estos casos la superficie del plato ungueal en su porción superior es el sitio de invasión inicial y predomina en la primera uña del pie. El organismo produce en la lámina una superficie blanca con aspecto polvoso o aterciopelada en parches o de forma total que se raspa fácilmente. Algunas presentaciones de bajo reporte son parches negros, transversales, patrones estriados e invasivos. Se origina por *T. mentagrophytes* o *T. rubrum*, pero también puede producirse por *Acremonium*, *Aspergillus* y *Fusarium*.
- 4) Onicomicosis *endonix*, (OE) la afección es de las partes media y distal de la lámina ungueal y el hiponiquio se encuentra respetado, toma un aspecto laminar sin alteración del tejido subungueal, y con presencia de parches lechosos de la placa, con invasión superficial y profunda de la uña ocasionada por *T. soudanense* y *T. violaceum* como causas.
- 5) La onicodistrofia total (ODT) representa el daño total del aparato ungueal y es la evolución de los cuatro tipos previos de onicomicosis, es común en la población general con evolución crónica como en pacientes de la edad adulta. Hay invasión en la lúnula y en general el plato ungueal se engruesa, da un aspecto trilaminar o en veces destruida, Es común que al corte de la uña se desmorone,

dejando caer solamente polvo de la tonalidad de la uña afectada. Se observa una melanoniquia, cloroniquia o cromoniquia de aspecto opaco. (Figura 18) (159,160).



Figura 18. Onicomicosis distrófica total. Hay invasión en la lúnula, engrosamiento, da un aspecto trilaminar o a veces destruida.

Buscando la frecuencia de las variedades clínicas se realizó un estudio con 40 pacientes con sospecha clínica de onicomicosis y examen micológico directo positivo en el 2022 y su relación con los patrones dermatoscópicos. Se informó que la variedad predominante fue la OSDL en 55 %, ODT 30 % y OSB 15 %. En México no se encuentran reportes de la OE por su infrecuencia de los agentes relacionados. Tampoco se reportó en este estudio la OSP (161).

El dermatofitoma es el término utilizado para señalar a las micosis con presencia de bolas fúngicas observadas en el laboratorio; se reportan tanto ungueales o extra ungueales.

El dermatofitoma subungueal fue descrito por primera vez por Roberts y Evans. Es un fenómeno microscópico que consiste en una masa de hifas o hifas y conidios generalmente por dermatofitos densamente agrupados. Se desconoce su frecuencia en

la literatura internacional, de hecho, no existen estudios epidemiológicos que señalen tal frecuencia. Clínicamente es frecuente observar una raya longitudinal de color blanco-amarillenta, naranja-marrón densa o una macula redonda blanco-amarillentas en el plato ungueal (**Figura 19**). Es probable que dicho fenómeno se trate de un mecanismo de defensa ya que dificulta la penetración de los antifúngicos con disminución de una concentración óptima. En un estudio con un total de 1,892 casos de onicomiosis se analizaron 100 dermatofitomas ungueales, una frecuencia del 5.3 %. El tiempo de evolución de la onicomiosis fue 6.1 años promedio. En cuanto al resultado de la clasificación de la onicomiosis, 51 % de los casos correspondió a la ODT, 47 % OSDL, 1 % la combinación de ODT con onicogriposis y 1 % OSDL con melanoniquia. 56 % estaban formados por dermatofitos y 3 % fueron causados por hongos filamentosos no dermatofitos. El dermatofito más frecuentemente aislado fue *T. rubrum*, seguido de *T. mentagrophytes*, lo cual coincide con lo publicado. Es raro *M. canis*. Los hongos no dermatofitos más frecuentemente involucrados son *S. brevicaulis*, *Aspergillus* sp y *Acremonium* sp (85, 162).



Figura 19. En el dermatofitoma clínicamente se observa una raya longitudinal de color blanco-amarillo o maculas blanco-amarillentas en el plato ungueal.

El onicomatricoma es un tumor raro de la matriz ungueal, que puede complicarse con infecciones fúngicas ocultando y retrasando el diagnóstico tumoral. La paroniquia micótica crónica (PMC) se asocia a la infección por levaduras tipo *Candida*. Muestra eritema y edema en el pliegue proximal y lateral de la uña. Consecuentemente la uña afecta el eponiquio, además puede dar coloración que va del gris amarillento, verde oscuro hasta el negro. *Scytalidium dimidiatum* y *Aspergillus niger* producen pigmentación de la lámina ungueal que van del marrón difuso al negro. *T. rubrum* var. *nigricans* causa melanoniquia longitudinal en la que la banda suele ser más ancha distalmente y se estrecha proximalmente. Una melanoniquia longitudinal también puede ser causada por especies de *Candida* (163).

Mientras aumenten día con día los factores predisponentes como la diabetes mellitus y la edad avanzada, se prevé que también aumentará la prevalencia de la onicomiosis, por lo que la epidemiología de la tiña de las uñas es dinámica y poco exacta. Ha aumentado en países como España, Islandia, Polonia, Israel y Turquía y seguramente seguirá en ascenso en las cifras y en el número de países.

Otras formas clínicas por dermatofitos

Las tiñas atípicas son aquellas micosis que aún sin estar expuestas a corticoesteroides varían su morfología clásica de una tiña, algunos autores describen el uso de otros medicamentos como son los inhibidores de la calcineurina con efectos inmunomoduladores, pero sin ser corticoides ya que si no sería una tiña incógnita. Se describen ciertas variables que puede observarse en las tiñas atípicas, como: la capacidad invasiva del dermatofito, sitio de invasión, susceptibilidad individual y algunas condiciones exógenas como exposición solar o aseo excesivo. Las formas clínicas que mimetizan estas tiñas atípicas

son impétigo, eccema, lupus eritematoso, erupción lumínica polimorfa, psoriasis y rosácea. Los agentes encontrados corresponden en primer lugar por *M. canis*, seguido de *T. rubrum*. Existen otras formas clínicas de las dermatofitosis que se presentan de acuerdo con las diferentes variedades de inmunosupresión específica, comúnmente vista con deterioro en la inmunidad celular y menos humoral y llegan a ser muy extensas y crónicas (**Figuras 20 y 21**). Los reportes de estas dermatofitosis son aislados (pero cada vez más frecuentes) y la sospecha será en la presentación clínica: reacciones inflamatorias limitadas a un sitio anatómico con una respuesta inmune moderada y capacidad del hongo a diseminarse lento y por vía contigua con formación de gomas.



Figura 20. Dermatitis diseminada en paciente bajo tratamiento oncológico, con afectación en cara, cuello y tronco.

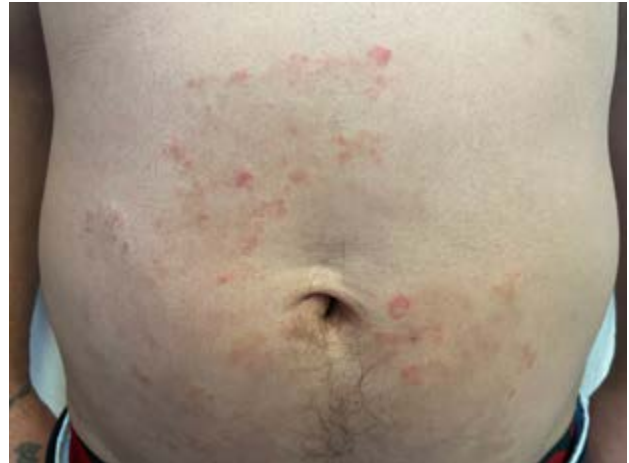


Figura 21. Dermatitis diseminada en paciente con inmunocompromiso, con afectación a tronco en cara abdominal.

Se han informado formas verrugosas y pustulosas. Se reportó el caso de un niño de 8 años con *tinea pedis* verrucosa causada por *E. floccosum*. Las lesiones se produjeron inicialmente en el talón derecho, pero se extendieron hasta afectar las extremidades inferiores (164). Otro caso fue el de un masculino de 68 años con *tinea pedis* pustulosa debido a *T. rubrum* que a pesar de que no es rara la presentación, lo que llamó la atención la inmunosupresión del paciente por ser de la tercera edad (165).

El micetoma o seudomicetoma por dermatofitos, presentan nódulos eritematosos, gomas abscesos y úlceras como en las dermatofitosis profundas y en contraparte a la diseminación superficial, ganglionar o hasta sistémica, con cronicidad y sintomatología variada o nula. Se reconoce que la forma de diseminación sistémica del hongo es por vía hematógena o vía linfática.

La causa de las formas profundas se desconoce, pero va de la mano con factores de inmunosupresión, como pacientes trasplantados, enfermedades hematológicas como leucemia y linfomas, infección por VIH, o terapias inmunosupresoras como terapia reumatológica, y uso de corticoesteroides. Los

agentes implicados documentados son en primer lugar el *T. rubrum*, seguido de *T. mentagrophytes*, *T. violaceum*, *M. canis* y *T. verrucosum*.¹⁶⁶ Este es el caso de una mujer de 57 años con presencia de nódulos subcutáneos en la región del pubis de 6 meses de evolución. Con antecedente de hepatitis autoinmune y diabetes mellitus tratada con inmunosupresores e insulina. Se intervino quirúrgicamente con el retiro de los quistes aislándose *T. rubrum* de las tumoraciones. Presentaba como foco primario infeccioso una tiña de las uñas de las manos como probable fuente de infección (63).

Se reporta un caso de granuloma por *T. mentagrophytes* diseminado por vía linfática, afectando ganglios linfáticos, testículos, vértebras y sistema nervioso central. Los autores atribuyen esta diseminación a que el paciente tenía como factor inmunosupresor un déficit de transformación blastoide que se relacionaba con respuesta nula a las intradermoreacciones comunes (167). Desde 1957, Hadida, en Argelia, describió la enfermedad dermatofítica como una infección granulomatosa que se disemina y generaliza de manera extensa a todos los órganos y que habitualmente afecta a pacientes inmunosuprimidos, siendo por lo regular de evolución mortal. En México, se tienen reportados más de 20 casos. Se reporta en la literatura solamente un caso de una entidad dermatofítica diseminada que afecta solamente la piel y anexos llamada dermatofitosis hiperqueratósica, se trata de un caso con una inmunodeficiencia celular primaria específica con fagocitosis preservada a *M. gypseum* con aparición de cuernos cutáneos con aspecto de coral, múltiples placas hiperqueratósicas, tiña de la cabeza con pelo tonsurado y con uñas engrosadas y pulverulentas (168). Se presenta otro caso con una dermatofitosis diseminada crónica con afección a tronco, extremidades superiores e inferiores, ambos huecos axilares, cara anterior de brazo derecho, hemi-cintura derecha, tórax posterior, regiones inguinales,

pubis, piernas y dorso de ambos pies, constituida por placas anulares, eritemato-escamosas, de bordes bien definidos y de diferente tamaño. En plantas y pliegues interdigitales se observa abundante maceración y descamación asociada a fagocitosis deficiente con 21 años de evolución con cuadros recidivantes ocasionada por *T. rubrum* (169).

La infección fúngica de las uñas es muy frecuente entre los pacientes con VIH/SIDA, con prevalencias que oscilan entre 15 y 40 %. Las dermatofitosis en la población con inmunosupresión como los pacientes con serología positiva para VIH son comunes y muestran múltiples formas clínicas. Los pacientes presentan formas clínicas extensas, con mínimos síntomas como prurito y ardor, y con compromiso de grandes áreas anatómicas. Hay diferentes estudios en los que se documenta el conteo de linfocitos T CD4 presente en estos pacientes con dermatofitosis. Algunos autores reportan promedios de 437 ± 177 células CD4/ μ l, mientras otros reportan conteos entre 300 y 400 células por mm^3 . Las onicomicosis son causadas por múltiples hongos, como dermatofitos y otros mohos ambientales y pueden estar asociadas a otras tiñas en el mismo paciente, como *tinea pedis* (31.6 %), *tinea manuum* (8.3 %), *tinea corporis* (16.6 %) y *tinea cruris* (11.6 %) (170).

En un estudio reciente se incluyeron 80 pacientes con SIDA y con una edad media de 40 años. 87 % tenían recuentos de CD4 < 200 cél/ mm^3 y 85 % tenían carga viral $> 100,000$ copias. La micosis más frecuente fue la candidosis diseminada en 49.5 % seguido de la criptococosis con 23 %. De las dermatofitosis solo se documentó un caso con tiña del cuerpo en 1.25 % de los casos reportados (171).

En otro estudio la prevalencia fue del 22.2 %, con un 3:11 en el género masculino sobre el femenino, la edad promedio de reporte es de 30.7 años. En este grupo de pacientes la tiña del cuerpo es la presentación clínica más reportada (53.7 %),

observándose grandes y múltiples placas, hiperqueratósicas en ocasiones con pápulas y vesículas. La tiña inguinal (49.9 %), se presenta con extensión a la región glútea y abdominal, en ocasiones con compromiso escrotal.

La tiña de los pies (17.1 %) se comunica con afección interdigital y la variedad hiperqueratósica como lo más común de los casos. Se puede extender al dorso de los pies e incluso la diseminación, en pacientes con el VIH y en pacientes con trastornos de la función de las células T como algunas enfermedades linfoproliferativas. La *tinea pedis* también puede volverse resistente a la terapia antimicótica en estos pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos y pacientes que reciben corticosteroides tópicos, las lesiones pueden extenderse por la superficie dorsal del pie. La tiña de la cara (14.7 %) semeja una dermatitis seborreica con daño a la piel cabelluda y por último la tiña de la mano (2.45 %). La tiña incognito en pacientes con VIH no es común y cuando se presenta ofrece dificultad por la similitud a otras entidades como, psoriasis, dermatitis de contacto, rosácea y lupus eritematoso (172). La onicomycosis se considera una manifestación temprana y su prevalencia es de 15 a 40 %. En un estudio de 60 pacientes con serología positiva para VIH reveló al género masculino como el más común (67 %) con un rango de edad de 31-40 años. Se reportó onicomycosis en pies en 63.3 % y 20 % en manos, 55 % tenían

ODT, 35 % OSDL, 8.3 % OSP y solo 1.6 % la OSB. Se aislaron dermatofitos en 40.6 % (*T. rubrum* 84.6 % y *T. mentagrophytes* 15.4 %). Levaduras del género *Candida* spp. (37.5 %) y mohos no dermatofitos en 21.8 % (*Aspergillus niger* 42.8 % y con 14.2 % cada uno *Cladosporium* spp., *Scytalidium hyalinum*, *Penicillium* spp. y *Gymnoascus dankaliensis* (173).

Otro estudio brasileño de 100 pacientes con VIH, 32 % presentaron algún tipo de onicodistrofia, no hubo diferencia de sexos, a la edad de 27–59 años. Las tiñas en pacientes con VIH son causadas por agentes muy parecidos a los de la población seronegativa, por ejemplo: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *E. floccosum* y *M. gypseum*. Las dermatofitosis de las uñas se reportan por *T. rubrum* seguido de *T. mentagrophytes* y la presentación clínica es la OSP blanca junto con la OSDL siendo la primera por algunos autores como patognomónica para serología positiva para VIH. La ODT la reportan frecuente como presentación clínica y se asocia a conteos de linfocitos T CD4 alrededor de 450 células por mm (174).

Los aumentos en todo el mundo en la aparición de dermatofitosis y el descubrimiento de infecciones recalcitrantes han causado preocupación mundial. A medida que aumentan los factores predisponentes de estas micosis también aumentará la prevalencia de estos. Se enfatiza que las modificaciones del estilo de vida dirigidas a controlar el peso, beber menos alcohol y mantener el cuerpo limpio y seco después del ejercicio podrían contribuir a la prevención de la dermatofitosis.

Referencias

1. *Actinomicetos patógenos*. 3ª ed. Philadelphia Interamericana McGraw-Hill W B Saunders. 1988:1-14.
2. Arenas R. *Micología médica ilustrada*. México Interamericana McGraw-Hill. 2003:61-81.
3. Aguilera A, Valcárcel L, Carauche Y, Reyes L. Prevalencia y factores relacionados a onicomicosis y tinea pedis en futbolistas de Casanare, Colombia. *DermatologíaCMQ*. 2021;19(4):327-332.
4. Begum J, Mir N, Lingaraju M. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. *J Basic Microbiol*. 2020;1-11.
5. Rubio M, Rezusta A, Gil J, Benito R. Perspectiva micológica de los dermatofitos en el ser humano. *Rev Iberoam Micol*. 1999;16:16-22.
6. Rodriguez-Cerdeira C, Martinez-Herrera E, Szepietowski J.C, Pinto-Almaza R, Frias-De-Leo M.G., Espinosa-Hernandez V.M., Chavez-Gutierrez E, Garcia-Salazar E, *et al*. A systematic review of worldwide data on tinea capitis: analysis of the last 20 years *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):844-883.
7. Leung A, Lam J, Leong K, Hon K. Tinea corporis: an updated review. *Drugs in Context*. 2020;9:1-12.
8. Warren N. *taxonomía e Introducción. Clínicas Dermatológicas. Micología Cutánea*. Elgart M. McGraw – Hill. Interamericana, Edición original, México D.F., México,1996:1-7.
9. Macit Ilkit & Murat Durdu. Tinea pedis: The etiology and global epidemiology of a common fungal infection. *Crit Rev Microbiol*. 2015;41(3):374-388.
10. Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Macotela-Ruiz E, Manzano-Gayosso P, Serrano-Jaen L, Carmona-Castañón A, *et al*. Variación en la frecuencia de micosis en México. *Rev Argen Microbiol*. 1999;31:1107-1113.
11. Hernández-Salazar A, Carbajal-Pruneda P, Fernández R, Arenas R. Dermatomycosis por *Trichophyton rubrum*. Experiencia de 10 años (1996- 2005) en un servicio de dermatología de un Hospital general de la Ciudad de México *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:1122-1124.
12. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, Austen F. *Dermatología en Medicina General*. Tomo 3. 4ª Panamericana 1997: 2519-2540.
13. Bonifaz. *Micología Medica Básica*. Editorial Méndez Cervantes. México 2000;35-95.
14. Elgart M. *Clínicas dermatológicas. Micología cutánea*. Interamericana McGraw-Hill. 1996:1-7.
15. Jiménez-Olvera H, Briseño-Gascón G, Vázquez-del Mercado E, y Arenas R. Tinea pedis y otras infecciones podales: datos clínicos y microbiológicos en 140 casos *DermatologíaCMQ*. 2017;15(3):156-161.
16. Boncompte E, Algueró M, Videla S, Forn J. Contribución al estudio de las dermatomycosis en Cataluña. *Rev Iberoam Micol*. 1997;14:26-28.
17. García-Morán J, Jarabo-García M. Estudio de 87 casos de tiñas en una zona rural Cuenca España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26(33):1179-1183.
18. Segundo C, Martínez A, Arenas R, Fernández R Cervantes R. Dermatomycosis por *Microsporum canis* en humanos y animales *Rev Iberoam Micol*. 2004;21:39-41.
19. Martínez N, Campuzano I, González M, Arevalo M, Fernandez R, Fonseca E. Nuevos hallazgos epidemiológicos en la tinea capitis

- antropófila, un estudio de una serie de casos en el Noroeste de España. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(1): T74-T77.
20. Takenaka M, Murota H, Nishimoto K. Epidemiological survey of 42 403 dermatophytosis cases examined at Nagasaki. University Hospital from 1966 to 2015. *J. Dermatol.* 2020;47(6):615-621.
 21. Baaldesté R, Fernández N, Mousqués N, Xavier B, Arteta Z, Mernes M, *et al.* Dermatofitosis en población asistida en el Instituto de Higiene. *Rev Med Uruguay.* 2000;16:2232-2242.
 22. Pérez J. Aspectos actuales sobre las dermatofitosis y sus agentes etiológicos. *Biosalud.* 2005;14:1105-1121.
 23. Zuluaga A, Cáceres DH, Arango K, De Bedout C, Cano LE. Epidemiología de la tinea capitis: 19 años de experiencia en un laboratorio clínico especializado en Colombia. *Infectio.* 2016;20(4)225-230.
 24. Cermeño J, Hernández I, Godoy G, Cabello I, Orellán Y, Blanco Y. Casuística de las micosis en el Hospital Universitario "Ruiz y Páez". Ciudad Bolívar, Venezuela, 2002. *Invest Clin.* 2005;46(11):337-342.
 25. Aldama A, Rivello V, Correa J, Mendoza G. Tiña de la cabeza. Comunicación de 54 casos. *Arch Pediatr Urug.* 2004;75(22):1195-1199.
 26. Cortez AC, De Souza JV, De Oliveira JA. Frequency and a etiology of dermatophytosis in children age 12 and under in the state of Amazonas, Brazil. *Rev Iberoam Micol.* 2012 Mar 9. (Epub a head of print).
 27. Nardin M, Pelegri D, Manias V, Méndez E. Agentes etiológicos de micosis superficiales aislados en un Hospital de Santa Fe, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2006;38:225-227
 28. Bonifaz A. *Dermatofitosis. Micología Médica Básica.* Bonifaz A. 3a. Edición McGraw-Hill Inc., , México D.F., México. 2010:59-99.
 29. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. Dermatophytoses in Mexico City. *Mycoses.* 1994;37:449-452.
 30. Rios LP, Súchil P, Reynoso S, Lavallo P. Incidencia de micosis en el servicio de Micología del Centro Dermatológico Pascua en el año 1991. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 1993;2:774-781.
 31. Welsh O, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Gómez M, Vera-Cabrera L. Dermatophytosis en Monterrey, México. *Mycoses.* 2000;49:1119-1123.
 32. Mayorga J, Muñoz F, Barba J, *et al.* Dermatofitosis: Estudio epidemiológico en el Instituto Dermatológico de Jalisco (1984-1993) *Dermatol Rev Mex.* 1995;39:118-121
 33. García A, Carrillo F, Cheves S, Mayorga J. Micosis más frecuentes en pediatría. Análisis de 2,227 casos. *Dermatol. Rev Mex* 1999; 43(Suppl): S6-9.
 34. Arenas R. Dermatofitosis en México. *Rev Iberoam Micol.* 2002;19:663-667.
 35. López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Bazán-Mora E, Méndez-Tovar J. Dynamics of dermatophytosis frequency in Mexico: an analysis of 2084 cases. *Med Mycol.* 2010;48(33):4476-4479.
 36. Padilla-Desgarenes MC, Quintana- Acevedo JI, Méndez-Alvarado RM, Peláez-Ballestas I, Reynoso-Rangel S, Morales-Sánchez M, Jurado-Santa Cruz F, Lavallo-Aguilar P. Aspectos epidemiológicos, clínicos y micológicos de la tiña del cuerpo durante 63 años en un centro de referencia de la Ciudad de México. *Dermatol Rev Mex.* 2022;66(1):5-15.

37. Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(2):77-86.
38. Qadim HH, Golphoroushan F, Azimi H, Goldust M. Factors leading to dermatophytosis. *Ann Parasitol.* 2013;59(2):99-102.
39. García-Romero MT, Arenas R. New insights into genes, immunity, and the occurrence of dermatophytosis. *J Invest Dermatol.* 2015;135:655-657.
40. Gürcan S, Tikveşli M, Eskiocak M, Kiliç H, Otkun M. Investigation of the agents and risk factors of dermatophytosis: a hospital-based study. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(11):995-1002.
41. Joon Ho Son, Jee Yun Doh, Kyungdo Han, Yeong Ho Kim, Ju Hee Han, Chul Hwan Bang, Young Min Park & Ji Hyun Lee. Risk factors of dermatophytosis among Korean adults. *Scientific Reports.* 2022;12:13444.
42. Miyasato H, Yamaguchi S, Taira K, Hosokawa A, Kayo S, Sano A, *et al.* Tinea corporis caused by *Microsporum gallinae*: first clinical case in Japan. *J Dermatol.* 2011;38(55):4473-4478.
43. Martin A, Kobayashi. Enfermedades micóticas con compromiso cutáneo. *Dermatología en Medicina General.* Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, Austen K. Editorial Médica Panamericana, 4a Edición, Buenos Aires, Argentina, 1997:2519-2540.
44. Kechia FA, Kouoto EA, Nkoa T, Nweze EI, Fokoua DC, Fosso S, Somo MR. Epidemiology of tinea capitis among school-age children in Meiganga, Cameroon. *J Mycol Med.* 2014;24(2):129-134.
45. Restrepo S Chaparro J. Tiña capitis en Niños: Pandemia aún no erradicada. 2022. <https://revistapediatria.org/rp/article/download/353/226/3163>
46. Abdel-Rahman SM, Farrand N, Schuenemann E, *et al.* The prevalence of infections with *Trichophyton tonsurans* in schoolchildren: the CAPITIS study. *Pediatrics.* 2010;125:966-973.
47. Brito A, Marcano C, Rivas G, Rodríguez F. Dermofitos causantes de Tinea capitis en niños y adolescentes. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2001;21(22):11-18.
48. Jaspers GJ, Werrij BG, Jagtman BA, Loza B. Severe kerion celsi due to *Trichophyton mentagrophytes*: a case report. *Acta Paediatr.* 2011;100(110):1181-1183.
49. Palacio A, Cuétara M, Valle A, González A, Almondarain I. Cambios epidemiológicos observados en un decenio en las dermatofitosis del Hospital Universitario "12 de Octubre" de Madrid: Nuevas especies emergentes. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16:1101-1106.
50. Aguirre J, Tarango V, Vera L. Kerion celsi caused by *Trichophyton tonsurans* in an adult. *An Bras Dermatol.* 2022;97(5):637-640.
51. Zaráá I, Hawilo A, Aounallah A, Trojjet S, El Euch D, Mokni M *et al.* Inflammatory Tinea capitis: a 12-year study and a review of the literature. *Mycoses.* 2013;56(2):110-116
52. López-Martínez R, Mariat F, Domínguez L. Aislamiento de dermatofitos de piel cabelluda sana. *Bol Soc Mex Mic.* 1978;12:103-109.
53. López-Martínez R, Rivera-Lona M. Investigación de dermatofitos en la piel sana de diversas regiones corporales. *Rev Latinoamer Microbiol.* 1984;26:293-298.
54. Mayorga J, Espinoza R, Villarreal I, García A. Tiña de la cabeza. Observaciones clínico-micológicas en 30 pacientes. *Dermatol Rev Mex.* 1999;43:2264-2267.

55. Morán D, Tarango-Martínez V, González L, Mayorga J. Tiña de la cabeza en un adulto. A propósito de un caso. *Rev Iberoam Micol.* 2005;22:554-556.
56. Morell L, Fuente MJ, Boada A, Carrascosa JM, Ferrándiz C. Tinea capitis en mujeres de edad avanzada: descripción de 4 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(22):1144-1148.
57. Rallis E, Koumantaki-Mathioudaki E, Papadogeorgakis H, *Microsporum canis* tinea capitis in a centenarian patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(55):6626.
58. Rodríguez M, Del Carmen M, Martínez J. Tiña inflamatoria de la cabeza por *Trichophyton tonsurans*. Comunicación de 5 casos dentro de un mismo núcleo familiar. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2006;15(11):226-230.
59. Rebollo N, Lopez-Barcenas A, Arenas R. Tiña de la cabeza. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(22):991-1000.
60. Ayanbimpe GM, Taghir H, Diya A, Wapwera S. Tinea capitis among primary school children in some parts of central Nigeria. *Mycoses.* 2008;51:3336-3340.
61. Gharib S, Ibrahim D, Abdullah S. Molecular Identification of two Isolates of *Nannizia Fulva* Causing Tinea Capitis in Iraq. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences.* 2022; 16(01):735-738.
62. Del Boz-González J. Tinea Capitis: Trends in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(44):2288-2293.
63. Michaels B, Del Rosso J. Tinea Capitis in Infants Recognition, Evaluation, and Management Suggestions. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012; 5(22):449-459.
64. Blömer RH, Keilani N, Faber A, Rodeck B, Krüger C, Uhrlaß S *et al.* Tinea capitis profunda due to *Trichophyton verrucosum* with cMRSA superinfection in an infant. *Hautarzt* 2012; Mar 11. (Epub ahead of print).
65. Soria X, Sanmartín V, Martí RM, Baradad M, Casanova JM, Erythema nodosum associated with inflammatory tinea capitis (kerion celsi) *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(44):3319-3321.
66. Khaled A, Mbarek B, Kharfi M, Zeglaoui F, Bouratbine A, Fazaa B, *et al.* Tinea capitis favosa due to *Trichophyton schoenleinii*. *Acta Dermato Ven APA* 2007;16(11):334-336
67. Barton J, Bahram S, Gaspari A, Deng A. Acne keloidalis: A novel presentation for tinea capitis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(44):6699-6701.
68. García-Vargas A, Mayorga-Rodríguez J, Sandoval-Tress C. Scalp demodicidosis mimicking favus in a 6-year-old boy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):S19-S21.
69. Yee G, Al Aboud AM. Tinea Corporis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.
70. Mulholland A, Casey T, Cartwright D. Case report. *Microsporum canis* in a neonatal intensive care unit Patient. *Australasian J of Dermatol.* 2008;49:25-26.
71. Lee WJ, Song CH, Lee SJ, Kim do W, Jun JB, Bang YJ. Decreasing prevalence of *Microsporum canis* infection in Korea: through analysis of 944 cases (1993-2009) and review of our previous data (1975-1992). *Mycopathologia.* 2012;173(44):2235-2239.
72. Terragni L, Marelli MA, Oriani A, Cecca E. Tinea corporis bullosa. *Mycoses.* 1993;36(3-4):135-137.

73. Peral M, Arenas R. Dermatofitosis en la zona del pañal. Presentación de cinco casos. *Dermatol Rev Mex*. 2001;45(1):4-7.
74. Morales-Cardona CA, Bermúdez-Bula LF, Disseminated tinea incognita mimicking pustular psoriasis. *Rev Iberoam Micol*. 2012; 29(11):447-448.
75. Ive FA, Marks R. Tiña de incógnito. Hno. *Medicina. J*. 1968; 3 :149–152. doi: 10.1136/bmj.3.5611.149.
76. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Tinea Incognito-A Great Physician Pitfall. *J Fungi* (Basel). 2022;8(3):312.
77. Atzori L, Pau M, Aste N, Aste N. Dermatophyte infections mimicking other skin diseases: a 154-person case survey of tinea atypica in the district of Cagliari (Italy) *Int J Dermatol*. 2012;51(4):410-415.
78. Ziemer M, Seyfarth F, Elsner P, Hipler UC Atypical manifestations of tinea corporis. *Mycoses*. 2007;50 Suppl 2:331-335.
79. Polilli E, Fazii P, Ursini T, Fantini F, Di Masi F, Tontodonati M, *et al*. Tinea incognito Caused by *Microsporum gypseum* in a Patient with Advanced HIV Infection: A Case Report. *Case Rep Dermatol*. 2011;4;3(11):555-559.
80. Kawakami Y, Oyama N, Sakai E, Nishiyama K, Suzutani T, Yamamoto T Childhood tinea incognito caused by *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* mimicking pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(66):7738-7739.
81. Ansar A, Farshchian M, Nazeri H, Ghiasian SA. Clinico-epidemiological and mycological aspects of tinea incognito in Iran: A 16-year study. *Med Mycol J*. 2011;52(1):25-32.
82. Dhaher S. Tinea incognito: Clinical perspectives of a new imitator. *Dermatol Reports*. 2020;12(1):8323.
83. Zalewski A, Goldust M, Szebietowski JC. Tinea Gladiatorum: Epidemiology, Clinical Aspects, and Management. *J Clin Med*. 2022;11(14):4066.
84. Kermani F, Moosazadeh M, Hosseini SA, Bandalizadeh Z, Barzegari S, Shokohi T. Tinea Gladiatorum and Dermatophyte Contamination Among Wrestlers and in Wrestling Halls: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Microbiol*. 2020;77(4):602-611. doi:10.1007/s00284-019-01816-3.
85. Martínez E, Pérez F, Alas R, Rivas E, Escalante K, Valencia C, *et al*. Dermatofitoma extraungueal. Comunicación de 15 casos. *Dermatol Rev Mex*. 2010;54(11):110-113
86. Gupta AK, Wang T, Cooper EA. Dermatophytomas: Clinical Overview and Treatment. *J Fungi* (Basel). 2022;8(7):742.
87. Leung A, Leong K, Lam J. Tinea Imbricata: An Overview. *Current Pediatric Reviews*. 2019;15:170-174.
88. Bhagyashree M, Shilpashree P. A Clinico Mycological Study of Tinea Pseudoimbricata. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(1):73-77.
89. Suzuki T, Sato T, Horikawa H, Kasuya A, Yaguchi T. A Case of Tinea Pseudoimbricata Due to *Trichophyton tonsurans* Induced by Topical Steroid Application. *Med Mycol J*. 2021; 62(4):67-70.
90. Kumar N. Tinea Pseudoimbricata: A Striking “Ring-Within-a-Ring” Form of Corticosteroid-Modified Dermatophytosis. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(3):354-355.
91. Khaled A, Chtourou O, Zeglaoui F, Fazaa B, Jones M and Kamoun R. Tinea faciei: a report on four cases. *Acta Dermato Ven*. 2007;16(44):1170-1173.

92. Vázquez E, Arenas R. Epidemiología y causas de la tiña del cuerpo. Experiencia de cinco años. *Dermatol Rev Mex*. 1999;43:2260-2263.
93. Yamada A, Noguchi H, Sakae H, Ogawa Y, Hiruma M. Tinea faciei caused by *Trichophyton verrucosum* in a 20 - month - old female: Case report and summary of reported cases in Japan. *J Dermatol*. 2011;4. (Epub a head of print).
94. Concha M, Nicklas C, Balcells E, Guzmán AM, Poggi H, León E, *et al*. The first case of tinea faciei caused by *Trichophyton mentagrophytes var. erinacei* isolated in Chile. *Int J Dermatol* 2012; 51(33):2283-2285.
95. Alteras I, Sandbank M, David M, *et al*. 15 - year survey of tinea faciei in the adult. *Dermatológica*. 1988;177:665-669.
96. Tchernev G, Cardoso JC, Ali MM, Patterson JW. Primary onychomycosis with granulomatous Tinea faciei. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(55):5546-5547
97. Szepletowski JC, Matusiak L. *Trichophyton rubrum* autoinoculation from infected nails is not such a rare phenomenon. *Mycoses*. 2008; 51:3345-3346.
98. del Boz J, Crespo V, de Troya M. Pediatric tinea faciei in southern Spain: a 30-year survey. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(3):249-253.
99. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Ponce R. Majocchi's Granuloma. *Gac Méd Méx*. 2008;144(55):427-433.
100. Bressan AL, Silva RS, Fonseca JC, Alves M de F. Majocchi's granuloma. *An Bras Dermatol*. 2011;86(44):797-798.
101. Brod C, Benedix F, Röcken M, Schaller M. Trichophytic Majocchi granuloma mimicking Kaposi sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(77):5591-5593.
102. Magaña M, Bonifaz A. Granulomas dermatofíticos. *Dermatol Rev Mex*. 1988;32:227-233
103. Chang P, Fernández V, Logemann H. Granuloma dermatofítico. Informe de 4 casos. *Dermatol Rev Mex*. 1994;38:224-226.
104. Moreno J. Nuevos aspectos clínicos de las dermatomicosis. *Rev Iberoam Micol*. 1999;16:SS22-S25,
105. Grau C, Pont V, Sánchez-Carazo J, Dilata J Aliaga A. Tiña inflamatoria diseminada: presentación inusual. *Rev Iberoam Micol*. 1998; 15:1100-1102
106. Gupta A, Prussick R, Sibbald RG, Knowles SR. Terbinafine in the treatment of Majocchi's granuloma. *Int J Dermatol*. 1995;34(7):489.
107. Sahu P, Dayal S, Mawlong PG, Punia P, Sen R. Tinea corporis bullosa secondary to *Trichophyton verrucosum*: a newer etiological agent with literature review. *Indian J Dermatol*. 2020;65(1):76-78.
108. Kim HS, Cho BK, Oh ST. A case of tinea corporis purpurica. *Mycoses*. 2007;50(44):3314-3316.
109. Pippin M, Madden M, Das M. Tinea Cruris. StatPearls.(Internet) 2022;5.
110. Gomez M. Tiña inflamatoria de la ingle en una mujer por *T. mentagrophytes var interdigitale*. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;93(7):461-463
111. Pielop J, Rosen T, Penile dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(55):8864-8867.
112. Dekio S, Qin L M, Jidoi J. Tinea of the glans penis: report of a case presenting as a crop of papules. *J Dermatol*. 1991;18(11):552-555.
113. Aridogan IA, Izol V, Ilkit M. Superficial fungal infections of the male genitalia: a review. *Crit Rev Microbiol*. 2011;37(33):2237-2244.

115. Vega-Sánchez D, Vega-Nava C, Arenas R. Tiña de ingie en 114 pacientes. Estudio en un hospital general en el periodo 1994 a 2014. *DermatologíaCMQ*. 2016;14(2)
116. Veraldi S, Schianchi R, Benzecry V, Gorani A. Tinea manuum: A report of 18 cases observed in the metropolitan area of Milan and review of the literature. *Mycoses*. 2019;62:604-608.
117. Arenas R. Micosis superficiales. *Gac Méd Mex*. 2004;140(22):1185-1186.
118. Daniel CR 3rd, Gupta AK, Daniel MP, Daniel CM. Two feet-one hand syndrome: a retrospective multicenter survey. *Int J Dermatol*. 1997;36(9):658-660.
119. Pérez M, Batista M, López D, Siam N, Raventós A. Consideraciones actualizadas sobre la patogenia de la tiña pedís. *MEDISAN*. 2010;14(11):103-108.
120. Kyoung-Ae J, Doo-Hyun C, Jee-Ho C, Kyung-Jeh S, Kee-Chan M. Tinea pedis in Korean children. *Int J Dermatol* 2000;39:25-27
121. Hernández S, Sánchez-Cárdenas C, Vega-Sánchez D, Peralta O, Frías-De-León M, Martínez-Herrera1 E y Arenas-Guzmán R. Micosis en niños: datos epidemiológicos en 28 pacientes. *DermatologíaCMQ*. 2017;15(4)
122. Moreno J, García-Nieto A. Tinea pedis. *Revista Piel*. 1998;13(7):347-350.
123. Ilkit M, Tanir F, Hazar S, Gümüşay T, Akbab M. Epidemiology of tinea pedis and toenail tinea ungium in worshippers in the mosques in Adana, Turkey. *J Dermatol*. 2005;32(9):698-704.
124. Alvarado BAM, Castillo RJM, Vega SDC, et al. Intertrigo interdigital: estudio de 38 pacientes en un hospital general. *DermatologíaCMQ*. 2021;19(3):241-244.
125. Leyden JJ, Kligman AM. Interdigital athlete's foot: new concepts in pathogenesis. *Postgrad Med*. 1977;61(6):113-116.
126. Miranda A, Castillo J, Vega D, Juárez-Durán E, Arenas R. Intertrigo interdigital: estudio de 38 pacientes en un hospital general. *DermatologíaCMQ*. 2021;19(3):241-244
127. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea pedis: an updated review. *Drugs Context*. 2023;12:2023-5-1.
128. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, et al. Onychomycosis: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020;14(1):32-45.
129. Lipner S, Scher R. Onychomycosis Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:835-851
130. Gupta A, Mays R, Versteeg S, Piraccini B, Takwale A, Shemer A, Babaev M, Grover Ch, Di Chiacchio N, Taborda P, Taborda V, Shear N, Piguet V, Tosti A. Global perspectives for the management of onychomycosis. *Int J Dermatol*. 2019;58(10):1118-11299.
131. Gupta M, Sharma N, Kanga A, Mahajan V, Tegta G. Onychomycosis: Clinico-mycologic study of 130 patients from Himachal Pradesh, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:3389-3392.
132. Maraki S, Mavromanolaki VE. Epidemiology of onychomycosis in Crete, Greece: a 12-year study. *Mycoses*. 2016;59(12):798-802.
133. Alves E, Vieira L, Cássia K, Costa M e Gottardo M. Onicomucose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto Onychomycosis: clinical, epidemiological and mycological study in the municipality of São José do Rio Preto. *Rev da Sociedade e Brasileira de Medicina Tropical*. 2007;40(55):5596-5598.

134. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):525-539.
135. Dubljanin E, Džamić A, Vujčić I, et al. Epidemiology of onychomycosis in Serbia: a laboratory-based survey and risk factor identification. *Mycoses*. 2017;60(1):25-32.
136. López-Martínez R, Sánchez-Paredes E, Hernández-Hernández F, Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ. Aportaciones al estudio epidemiológico de las dermatofitosis. *Rev Med IMSS* 2000;38:4455-4458.
137. Sáez M, Monroy E, Arenas R. Onicomycosis mixtas. *Dermatol Rev Mex*. 1999;43(55):2208-2212.
138. Totri CR, Feldstein S, Admani S, Friedlander SF, Eichenfield LF. Epidemiologic Analysis of Onychomycosis in the San Diego Pediatric Population. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(1):46-49.
139. Alves NCP, Moreira TA, Malvino LDS, et al. Onychomycosis in Psoriatic Patients with Nail Disorders: Aetiological Agents and Immunosuppressive Therapy. *Dermatol Res Pract*. 2020;2020:7209518.
140. De Unamuno PP, Hernández Ma. Diagnóstico diferencial de las infecciones ungueales. *Revista Piel*. 1999;14:3367-3372.
141. Gupta AK, Sibbald RG, Lynde CW, et al. Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(3 Pt 1):395-402.
142. Wlodek C, Trickey A, de Berker D, Johnson E. Trends in Pediatric Laboratory-Diagnosed Onychomycosis Between 2006 and 2014 in the Southwest of England. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(6):e358-e359.
143. Young LS, Arbuckle HA, Morelli JG. Onychomycosis in the Denver pediatric population, a retrospective study. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):106-108.
144. Kim DM, Suh MK, Ha GY. Onychomycosis in children: an experience of 59 cases. *Ann Dermatol*. 2013;25(3):327-334.
145. Arenas R, Rosales C. Onicomycosis y tiña de los pies. *Dermatol Rev Mex*. 1997;41(44):1139-1142.
146. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Mateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis—a multicentre study. *Mycoses*. 2012;55(2):143-147.
147. Chularojanamontri L, Pattanaprichakul P, Leeyaphan C, Suphatsathienkul P, Wongdama S, Bunyaratavej S. Overall Prevalence and Prevalence Compared among Psoriasis Treatments of Onychomycosis in Patients with Nail Psoriasis and Fungal Involvement. *Bio-med Res Int*. 2021;2021:9113418.
148. Akkus G, Evran M, Gungor D, Karakas M, Sert M, Tetiker T. Tinea pedis and onychomycosis frequency in diabetes mellitus patients and diabetic foot ulcers. A cross sectional - observational study. *Pak J Med Sci*. 2016;32(4):891-895.
149. Garcia-Humbría L, Richard-Yegres N, Pérez-Blanco M, Yegres F, Mendoza M, Acosta A, Hernández R y Zarraga E. Frecuencia de micosis superficiales: estudio comparativo en pacientes diabéticos tipo 2 y en individuos no diabéticos. *Invest Clin*. 2005;46(11):664-674.
150. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol*. 1998;139(4):665-671.

151. Dogra S, Kumar B, Bhansali A, Chakrabarty A. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *Int J Dermatol*. 2002;41:647-51.
152. Abad - González J, Bonifaz A, Ponce RM. Onicomycosis por *Candida* asociada con diabetes mellitus. *Dermatol Rev Mex*. 2007;51(44):1135-1141.
153. Dias N, Santos C, Portela M, Lima N. Toenail onychomycosis in a Portuguese geriatric population. *Mycopathologia*. 2011;172(11):555-561.
154. Kuvandik G, Cetin M, Genctoy G, et al. The prevalence, epidemiology and risk factors for onychomycosis in hemodialysis patients. *BMC Infect Dis*. 2007;7:102
155. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. The prevalence of culture-confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1039-1044.
156. García-Romero MT, Granados J, Vega-Memije ME, Arenas R. Análisis del polimorfismo genético de los loci HLA-B y HLA-DR en pacientes con onicomycosis dermatofítica y familiares en primer grado (Analysis of genetic polymorphism of the HLA-B and HLA-DR loci in patients with dermatophytic onychomycosis and in their first-degree relatives). *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(1):59-62.
157. Gupta A, Stec N, Summerbell R, Shear N, Piguet V, Tosti A, Piraccini Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1972-1990.
158. Villanueva J, Alcalá D, Vega M, Arenas R. Onicomycosis y dermatomycosis por *Nattractasia mangiferae*. Comunicación de un caso en México. *Dermatol Rev Mex*. 2009;53(33):1141-1144.
159. Bonifaz A, Cruz-Aguilar P, Ponce RM. Onychomycosis by molds. Report of 78 cases. *Eur J Dermatol*. 2007;17:770-772.
160. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2003;149 (Suppl 65):1-4.
161. Baran R, Hay R J. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 1998; 139:567-571.
162. Miranda J, Carballo G, Cippitelli L. Patrones dermatoscópicos en pacientes con diagnóstico clínico de onicomycosis y examen micológico directo positivo. *Piel*. 2022;37(4):199-204.
163. Martínez E. Alas R, Escalante K, Miller K, Arenas R. Dermatomycosis Subungueal. Estudio Epidemiológico de 100 Casos. *Rev. Chilena Dermatol*. 2010;26(1):22-24.
164. Guevara R, Castellanos C, López M, Ysita A. Onicomatricoma: reporte de un caso. *DermatologíaCMQ*. 2012;10(11):225-227.
165. Qiangqiang Z, Limo Q, Qixian Q. Case report. Disseminated tinea of the verrucous type due to epidermophyton floccosum. *Myco-ses*. 2001;44(7-8):326-329.
166. El-Segini Y, Schill WB, Weyers W. Case Report. Bullous tinea pedis in an elderly man. *Myco-ses*. 2002;45(9-10):428-430.
167. Warycha MA, Leger M, Tzu J, Kamino H, Stein J, Deep dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. *Dermatol Online J*. 2011;17(110):221.
168. Hironaga M, Okazaki N, Saito K, Watanabe S. Trichophyton mentagrophytes granulomas. Unique systemic dissemination to lymph nodes, testes, vertebrae, and brain. *Arch Dermatol*. 1983;119(6):482-490.

169. Garcia A, Islas A, Barba R y cols. Dermato-
fitosis hiperqueratósica con inmunodeficiencia celular primaria. Tratamiento con factor de crecimiento fibroblástico básico bovino y antimicóticos. *Dermatol Rev Mex.* 1993;37(5):405-407.
170. Serrano-Jaen L, Mendez-Tovar L, Almeida-Arvizu V y cols. Dermatofitosis diseminada crónica asociada a fagocitosis deficiente tratada con antimicóticos e inmunestimulación fagocitaria. *Gac. Med. Mex.* 2006;142(5):415-417.
171. Calle J, Cardona N. Micosis más prevalentes en pacientes con VIH/SIDA, correlación con el estado inmunológico del hospedero. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2009;17:2211-2220.
172. Zárate D, Ortega E. Micosis diseminadas en pacientes con SIDA en un hospital de referencia. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2022; 9(2):104-112.
173. Kaviarasan PK, Jaisankar TJ, Thappa DM, Sujatha S. Clinical variations in dermatophytosis in HIV infected patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;68(4):213-216.
174. Surjushe A, Kamath R, Oberai C, Saple D, Thakre M, Dharmshale S, *et al.* A clinical and mycological study of onychomycosis in HIV infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:3397-3401.
175. Cambuim II, Macêdo DP, Delgado M, Lima Kde M, Mendes GP, Souza-Motta CM, *et al.* Clinical and mycological evaluation of onychomycosis among Brazilian HIV/AIDS patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(11):440-442.

Dermatofitosis: diagnóstico y tratamiento

Patricia Manzano Gayosso

El diagnóstico micológico es importante para establecer la etiología y el tratamiento antifúngico adecuado. Por las manifestaciones clínicas de las diversas formas de dermatofitosis se puede orientar hacia el diagnóstico clínico de las dermatofitosis. Al basarse únicamente en las características clínicas de esta micosis, es posible el mayor número de errores en el diagnóstico y en ocasiones confundirse con otras patologías, sobre todo en aquellas que presentan características atípicas (**Figura 1**) (**Cuadro 1**) (1).

En el consultorio un método útil para el diagnóstico en el consultorio, de algunas formas clínicas de las dermatofitosis es el uso de la lámpara de Wood (**Figura 2**) (emite radiaciones ultravioletas de longitud de onda de 366 nm), principalmente en la forma localizada a la piel cabelluda, por la evidencia de fluorescencia. La fluorescencia del tejido se presenta cuando se absorbe la luz de longitud de onda más corta inicialmente emitida por la lámpara de Wood; esta es absorbida y posteriormente es emitida la luz de longitud más larga. La fluorescencia verde brillante es característica de las infecciones causada por *Microsporum canis* y la verde pálida orienta hacia las infecciones por *Trichophyton schoenleinii*.

Las especies que no presentan fluorescencia son *T. tonsurans* y *T. violaceum*. La desventaja es el incremento en la frecuencia de especies de dermatofitos que no emiten fluorescencia. La pteridina es la sustancia química responsable de la fluorescencia. Algunas sustancias contenidas en las cremas (petrolato) pueden dar fluorescencia falsa (2,3,4).

La confirmación del diagnóstico se basa en la combinación de las características clínicas y el estudio micológico en el que se observarán las estructuras parasitarias de los dermatofitos en los especímenes biológicos y las formas de conidiación para su identificación en los cultivos. Es fundamental la toma adecuada de las escamas de piel, uñas o pelos parasitados (2,3,4,5).

Recientemente se ha introducido la utilización del dermatoscopio como herramienta en el diagnóstico presuntivo de algunas formas clínicas de dermatofitosis, por ejemplo la piel cabelluda la observación de los pelos en coma y en espiral (6). Y las onicomicosis ha descritos tres patrones dermatoscópicos: 1) Borde proximal en sierra, en la zona con onicólisis; 2) Estrías longitudinales, semejando una “aurora boreal”; 3) Terminación distal irregular semejando la apariencia “derruida”.

Cuadro 1. Formas clínicas de las dermatofitosis o tiñas y su diagnóstico diferencial	
Forma clínica	Diagnóstico diferencial
Tiña de la cabeza	Lupus eritematoso discoide, tricotilomania, dermatitis seborreica, alopecia areata, psoriasis, liquen plano, impétigo secundario a pediculosis
Tiña del cuerpo	Dermatitis seborreica, psoriasis, dermatitis numular, eritema figurado, lupus subagudo, pitiriasis rosada de Gilbert (Figura 1)
Tiña de los pies	Eritrasma, candidosis, dermatosis plantar juvenil, psoriasis pustular, pitiriasis rubra pilaris
Tiña de las manos	Dermatitis por contacto, psoriasis pustular, pitiriasis rubra pilaris, sífilis secundaria
Tiña de la ingle	Intertrigo candidósico o bacteriano, eritrasma, psoriasis, eccema seborreico.
Tiña de las uñas	Onicomycosis por hongos filamentosos no dermatofitos y por levaduras, psoriasis, liquen plano, paquioniquia congénita.



Figura 1. Placas anulares, margen eritematoso, centro aclarado (pitiriasis rosada de Gilbert).



Figura 2. Lámpara de Wood.

Estudio micológico

Examen directo

Se realiza de las escamas de piel, uñas o de pelos sospechosos de estar parasitados. Se utilizan sustancias como el hidróxido de potasio (KOH) e hidróxido de sodio (NaOH) a diferentes porcentajes (10, 15, 20 %), son soluciones que aclaran y digieren el material de queratina, sin dañar la estructura parásita del dermatofito, de tal manera que facilita la visualización de las hifas hialinas, ramificadas y septadas (**Figura 3**) (7,8,9).

Los pelos parasitados pueden mostrar parasitación ectotrix, endotrix y fávica. La parasitación

ectotrix, el exterior del tallo del pelo está cubierto por conidios, formando una vaina (*M. canis*). En la parasitación endotrix, la masa de conidios o artroconidios se encuentran en el interior del pelo (*T. tonsurans*) (**Figura 4**). En el tipo fávica se observa hifas largas intrapilares, por acción del KOH se liberan burbujas de aire a lo largo del axis del pelo, fenómeno que no se presenta con el uso de azul de algodón (*T. schoenleinii*).

Otra sustancia que también podría ser de utilidad es adicionar dimetilsulfóxido (DMSO) a la preparación de KOH 10 % o 20 %, para aumentar la rapidez y efectividad del aclaramiento y tinta

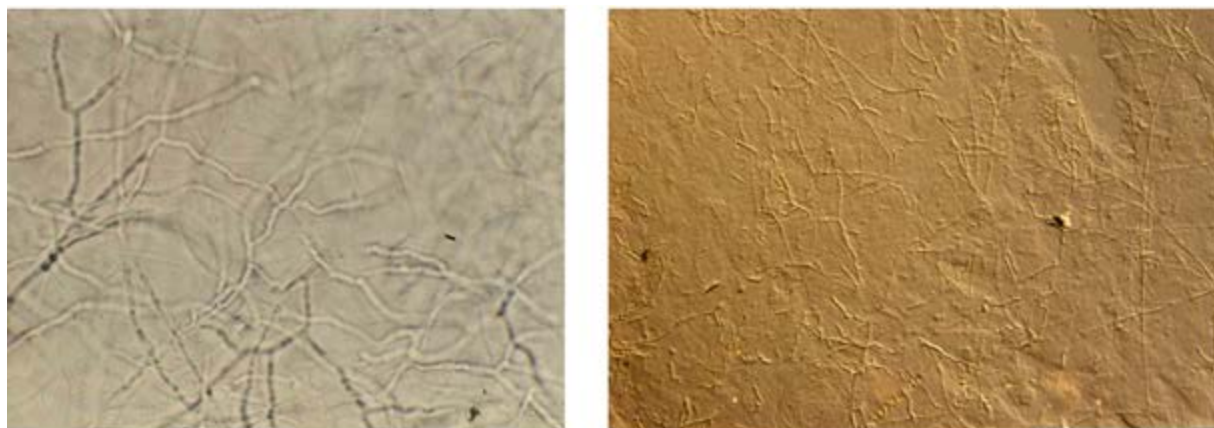


Figura 3. Izq. Estructuras tubulares, alargadas, hialinas y ramificadas. Der. Mismas estructuras en contraste de fases.

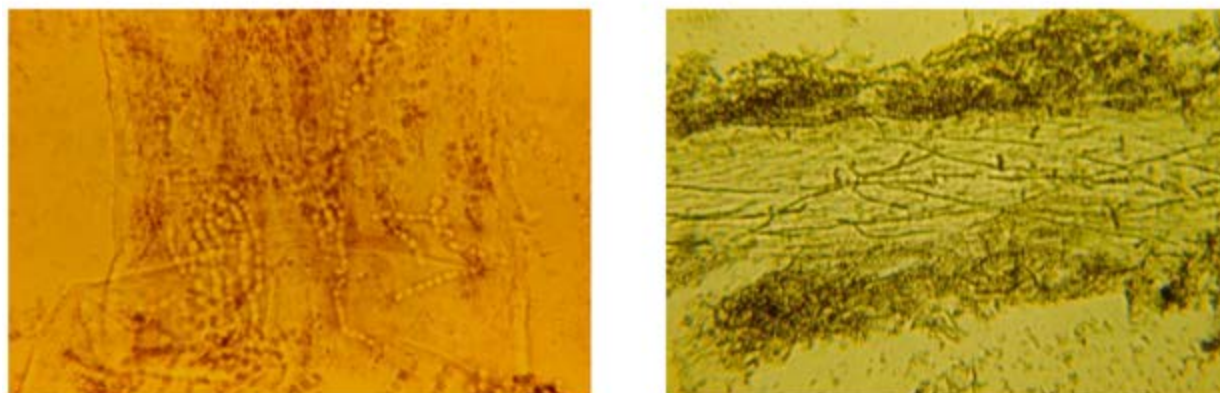


Figura 4. Izq. Parasitación endotrix. Der. Parasitación ecto-endotrix

azul de “Parker” (**Figura 5**). El negro de clorazol más KOH al 5 %, este colorante tiene afinidad por la quitina, de tal manera que las estructuras parasitarias se tiñen de una coloración oscura.



Figura 5. Hifas ramificadas de color azul en el examen directo de las escamas de piel con KOH al 15 % más DMSO y azul de “Parker”.

Técnica: Los fragmentos de pelos o escamas se colocan en un portaobjeto, se agrega una gota de KOH y se coloca un cubreobjeto. Se puede hacer un calentamiento ligero sobre la flama del mechero o bien dejar reposar por 5 a 10 minutos. Esto permitirá visualizar las estructuras parasitarias.

El examen negativo en caso de los pelos no excluye la posibilidad de una tiña, sobre todo si no se tuvo la precaución de la realización del estudio en los pelos cortos.

Ventajas: En estudios previos se ha demostrado la sensibilidad y especificidad de la técnica de KOH en del 86.5 % y 80.9 %, respectivamente. El negro de Clorazol es altamente específico por su afinidad a la quitina y disminuye los resultados falsos positivos, al confundir las hifas con estructuras celulares en mosaico (“mosaico fúngico”) (**Figura 6**), que son cristales de colesterol que se parecen a los arthroconidios de los dermatofitos, los diferenciamos debido a que son irregulares y se disponen a lo largo del borde de la célula epidérmica.



Figura 6. Estructuras hialinas denominadas “mosaico fúngico”.

En especímenes, donde las estructuras parasitarias son escasas, fácilmente se reconocen por el contraste producido. Con la solución de KOH, DMSO y el colorante se acelera el aclaramiento del espécimen y se aumenta el contraste, pero hay que observarlo de inmediato por la destrucción fácil del material biológico.

Cultivo

El diagnóstico definitivo de la dermatofitosis requiere del aislamiento de los dermatofitos, el cual se obtiene al inocular las escamas o pelos parasitados en agar dextrosa Sabouraud (ADS) o ADS adicionando con cloranfenicol y cicloheximida, para la inhibición del desarrollo de algunas bacterias y hongos que son sensibles a la cicloheximida (*Penicillium* y *Aspergillus*).

Cuando los especímenes proceden de áreas rurales es conveniente utilizar el agar púrpura de bromocresol (BCP)-leche sólida-extracto de levadura por la posibilidad de aislar a *T. verrucosum*. Los cultivos se incuban a 28 °C durante tres semanas.

Para algunas de las especies de dermatofitos es mejor la temperatura de incubación de 37 °C (*T. verrucosum*, *T. violaceum*) (9,10,11,12,13,14).

Para la identificación de las diferentes especies se base en las características macroscópicas y microscópicas de las colonias. La velocidad de crecimiento y la extensión de la colonia dependerán de la especie de dermatofito. El crecimiento es rápido en complejo *T. mentagrophytes* y *N. gypsea* y de crecimiento lento en *T. violaceum* y *T. schoenlani*. Otras características de las colonias que deben tomarse en cuenta son el aspecto (algodonoso, vellosito, aterciopelado, pulverulento, glabro), superficie (plana, elevada, plegada, crateriforme) y color (anverso y reverso de la colonia). Las estructuras microscópicas (macroconidios, microconidios, clamidoconidios, hifas en espiral, raqueta, pectinadas, cuerpos nodulares) se estudiarán mediante exámenes directos o micro cultivos de las colonias de 7 días de crecimiento.

Técnicas auxiliares

Cuando no se realiza una identificación definitiva del dermatofito se recurre a estas técnicas. Para lo cual los medios de cultivo útiles para estimular la conidiación o poner en evidencia algunas de las estructuras microscópicas son agar lactimel, agar tierra-pelos, agar avena, agar cloruro de sodio al 5 %. Y las pruebas fisiológicas son de utilidad para confirmar la identificación de algunas de las especies, en agar glucosa-leche-bromocresol-púrpura (**Figura 7**), agar urea de Christensen (producción de ureasas) y la prueba de perforación en pelo (10).



Figura 7. Crecimiento y alcalinidad de la colonia del complejo de *Trichophyton mentagrophytes* en agar BCP.

Tratamiento

Para elegir el tratamiento más adecuado dependerá de la forma clínica, severidad de la dermatofitosis y del hospedero. El tratamiento de las dermatofitosis localizadas y moderadas del cuerpo, ingule y pies, responden a los fármacos antifúngicos tópicos (**Figura 8**).

Las tres formas clínicas de dermatofitosis en las que debe indicarse tratamiento sistémico son las dermatofitosis de la cabeza, de las uñas y en las formas diseminadas y extensas (15, 16, 17).

La griseofulvina es un antifúngico que sigue siendo de utilidad en la dermatofitosis de la piel cabelluda. La dosis es de 10 mg/kg/día, sobre todo cuando el agente causal es *M. canis*. Este antimicótico se tolera bien y alcanza altas concentraciones



Figura 8. Izq. dermatofitosis en el dorso del pie. Der. Misma imagen después de tres semanas de tratamiento con miconazol.

en la capa córnea. Otras alternativas son fluconazol, itraconazol y terbinafina, a las siguientes dosis de 150 mg/semana, de 3-10 mg/kg/día y de 3-6 mg/kg/día, respectivamente. Cualquiera de los medicamentos se administra al menos durante 6 semanas.

En las dermatofitosis de las uñas, los mejores resultados del tratamiento se obtienen con el uso de dosis intermitente o pulsos de terbinafina e itraconazol. Estos esquemas son los siguientes: para itraconazol 200 mg c/12 h, durante una semana, con una pausa de tres semanas sin tratamiento y reiniciar nuevamente, dos pulsos más. Para terbinafina son 250 mg /día, durante 4 semanas, con una pausa en el tratamiento durante 3 semanas, seguido de 4 semanas adicionales a la misma dosis. Fluconazol 150 mg/ semana/ 6 semanas. El beneficio de este esquema es disminuir las interacciones con otros fármacos y las complicaciones, así como menor costo de tratamiento (Figura 9).

El empleo de tratamientos tópicos como ciclopiroxolamina solución al 8 % 1 aplicación días alternos durante 1 mes y posteriormente disminuir el número de aplicaciones por semana (a una vez por semana) durante 3-6 meses y amorolfina al 5 % en

laca 2 aplicaciones/semana/6-12 meses, o bifonazol combinado con urea al 40 %, para producir la avulsión química de la uña. Los resultados son variables y generalmente están indicados en caso de que solo estén afectadas 1 o 2 uñas y que la parasitación de la lámina ungueal no sea onicomycosis distrófica total. La administración de estos medicamentos en la variedad de onicomycosis blanca superficial conduce a la curación. Lo ideal es que sean usados como coadyuvantes en el tratamiento sistémico.

En las dermatofitosis del cuerpo, ingle y pies, se prefiere tratamiento tópico. Los diferentes preparados pueden ser del grupo de los azoles como: miconazol, clotrimazol, econazol, isoconazol, bifonazol, butaconazol, eberconazol, flutrimazol, ketoconazol, oxiconazol, sertaconazol, tioconazol; alilaminas principalmente la terbinafina y finalmente del grupo de las morfolinas tenemos la amorolfina. Los antifúngicos, se aplican diariamente durante tres semanas.

Diversos autores han descrito guías de tratamiento de primera y segunda elección, las cuales se pueden indicar dependiendo de la forma clínica (Cuadro 2).



Figura 9. Izq. Onicomycosis subungueal distal. Der. Imagen después de recibir tratamiento con fluconazol.

Cuadro 2. Guía terapéutica de primera y segunda elección en las dermatofitosis

Dermatofitosis	Tratamiento primera elección	Tratamiento segunda elección	Coadyuvante
Piel cabelluda	Griseofulvina	Itraconazol	Champú imidazólico
Cuerpo	Azol tópico	—	—
Ingle, pies	Azol tópico	—	—
Extensas	Terbinafine oral	Itraconazol	Azol tópico
Inflamatorias	Azol tópico		
Onicomycosis	Terapia secuencial Ciclopirox + itraconazol + terbinafina	Terapia secuencial Itraconazol + terbinafina + ciclopirox	Avulsión ungueal, Terapia fotodinámica

Referencias

- Atzori L, Pau M, Aste N, Aste N. Dermatophyte infections mimicking other skin diseases: a 154-person case survey of tinea atypica in the district of Cagliari (Italy). *Int J Dermatol*. 2012;51:410-415.
- Chander J. Dermatophytosis. En *Medical Mycology*. 4ª ed, The Health Science Publisher, New Delhi. 2018. pp 162-200.
- Arenas R, Torres E. Dermatofitosis. En *Micología Médica Ilustrada*. 6a ed. McGraw-Hill Interamericana, México. 2019. pp. 69-100.
- Bonifaz A. Dermatofitosis. En *Micología Médica Básica*. 6a ed. McGraw-Hill Interamericana, México. 2020.

5. Crespo Erchiga V, Delgado Florencio V. *Atlas de Micología Cutánea*. El laboratorio en las micosis cutáneas. Loki y Dimas, Madrid. 2007.
6. Simón-Díaz P, Jesús-Silva A, Arroyo-Camarena S, Barragán-Estudillo Z, Gutiérrez S, Martínez-Velasco A, et al. Aplicaciones y uso del dermatoscopio en la dermatología general. Una revisión. *Dermatol CMQ*. 2016;14:299-317.
7. Atzori L, Pizzatti L, Pau M, Aste N. Mycological examination. En Katsambas AD, Lotti TN, Dessinioti C, D'Erme AN. (eds), *European Handbook of Dermatological treatments*. Springer, Cham.2023. doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9123.
8. Levitt JO, Levitt BH, Akhavan A, Yanofsky H. The sensitivity and specificity of potassium hydroxide smear and fungal culture relative to clinical assessment in the evaluation of tinea pedis: a pooled analysis. *Dermatology Research and Practice*. 2010 doi:10.1155/2010/764843.
9. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. *Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*. 3a. ed, Trillas, México, D.F. 2012.
10. Kane J, Summerbell R, Sigler L, Krajden S, Land G. *A clinical guide and laboratory handbook dermatophytes and other filamentous fungi from skin, hair, and nails*. USA. Publishing Company. 1997.
11. Badillet G. *Dermatophyties et Dermatophytes. Atlas Clinique et biologique*. Varia, Paris. 1991.
12. Kwon-Chung KJ, Bennet JE. Dermatophytoses. En *Medical Mycology. Lea and Febiger*. Philadelphia 1992, 105-161.
13. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F. *Principios de Micología Médica. Clínica, Diagnóstico y Terapéutica*. Méndez Editores, México, D.F. 2009.
14. Rippon JW. *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*, 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1988.
15. Ferreirós Jr MP, García-Martínez FJ, Alonso-González J. Actualización en el tratamiento de las micosis cutáneas. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:778-783.
16. Gupta AK, Lynch LE, Cooper EA. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:256-262.
17. Elewski BE, Cáceres HW, DeLeon L, El Shimy S, Hunter JA, Korotkiy N, et al. Terbinafine hydrochloride oral granules versus oral griseofulvin suspension in children with tinea capitis: Results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trials. *J Am Acad dermatol*. 2008;59:41-53.

Tiña negra

Marina Romero Navarrete

Definición

Micosis superficial causada por *Hortaea* (*Exophiala werneckii* o *Phaeoannellomyces*) *werneckii*, que afecta la capa córnea, generalmente localizada en las palmas, plantas, caracterizada por manchas hiperpigmentadas de color café (marrón) oscuro o negras, bien delimitadas, no inflamatorias, cubiertas por escamas muy finas, asintomática y de evolución crónica (1,2,3).

Sinonimia

Feohifomicosis superficial, *tinea nigra*, cladosporiosis epidérmica, queratomicosis *nigricans palmaris*, *pitiriasis nigra*, exofialosis epidérmica, tiña negra palmar, queratomicosis *nigricans*, *pitiriasis nigricans*, microsporiosis *nigra*, cladosporiosis *nigra*, feoanelomicosis.

Antecedentes

En 1891 Alejandro Cerqueira, en Brasil identificó el padecimiento como *queratomicosis nigricans palmaris*, publicado con otros ocho casos por Cerqueira Pinto en 1916. En 1921, Ramos e Silva reportó otro caso en Río de Janeiro, del cual Horta aisló ese mismo año el agente etiológico denominándolo *Cladosporium werneckii*. En 1984 K. Nishimura y M. Miyaji propusieron el género *Hortaea* (nombre que se acepta en la actualidad). En 1992, Zalar y de Hoog identificaron a este hongo como halofílico, lo que indica el hábitat específico del hongo. En 2008 Bonifaz, Badali, de Hoog y colaboradores en 10 de 22 casos estudiaron las secuencias de las regiones del espaciador interno transcrito (ITS) (4). Actualmente la amplificación de un fragmento de 306 pares de bases de ADN, mediante los iniciadores (*primers*) Hor-F y Hor-R permiten identificar con certeza *H. werneckii*. En 2012 Romero, Castillo, Sánchez y Arenas compilaron 126 casos en la literatura internacional y 33 mexicanos (5).

Taxonomía. Reino: Fungi, Phylum: Ascomycota, Clase: Dothideomycetes, Orden: Capnodiales, Género: *Hortaea*.

Epidemiología

Es de distribución universal, se observa más en regiones tropicales y subtropicales, con temperatura media de 20 °C. No es de notificación obligatoria por el sector salud, se cuenta con incidencia de 0.26 % en Brasil y de 0.085 % en el Hospital General de México. Su conocimiento es a través del reporte y compilación de casos, se han descrito en Asia: India, Japón; África: Etiopía, República Democrática del Congo; Oceanía: Australia. Europa: Alemania, Italia, Francia, Países Bajos y Reino Unido (6, 7).

En América del Norte en Estados Unidos, Canadá; América Central: Costa Rica, El Salvador, Panamá; América del Sur: Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Uruguay, Paraguay, Surinam, Venezuela; Caribe: Cuba (8,9,10,11).

En México, a pesar de tener grandes litorales y zonas húmedas, solo se han documentado 41 casos en la Ciudad de México (17), Guerrero (6), Veracruz (3), Jalisco (3), Tamaulipas (3), Tabasco (2), Yucatán (1), Chiapas (1), Baja California (1), Oaxaca (1), en tres no se refiere residencia (4,12,13).

Afecta a personas de ambos sexos con predominio del femenino (63.2 %) en relación con el masculino (36.8 %). El intervalo de edad es de 1 a 83 años, con moda de 3 y media de 18.78.

Fuente de infección y vía de entrada

Hortaea werneckii, se ha aislado en regiones costeras en plantas de manglares (*Aegiceras comiculatum*), desalinizadoras, charcos de desecación, recientemente en la madriguera de un cuyo que presentó la enfermedad, en equipo de buceo, mascarillas de silicona y boquillas esnórquel. Es un macroorganismo halofílico, con osmo-adaptación. La vía de entrada no se conoce; probablemente se adquiere a través del contacto directo con el hongo en el medio acuoso o

pequeños traumatismos, lo que explicaría por qué la topografía palmar es la más frecuente y en personas que corren descalzos sobre la arena de la playa (1).

Factores de predisposición

Bonifaz ha observado hiperhidrosis de manos y pies, en más del 50 % de los casos de tiña negra (4).

Etiopatogenia

Hortaea werneckii es un hongo negro pleomórfico; inicialmente es una levadura y después se transforma en un moho.

Hortaea werneckii crece en forma de hifas y esporas de color café, se mantiene exclusivamente en capa córnea.

Se han reportado otros agentes etiológicos: *Cladosporium castellanii* (anteriormente *Stenella araguata*). *Phoma hibernica* y *Cladophialophora saturnica* (sp. nova) este último es considerado estrictamente como un parásito.

Cuadro clínico

El periodo de incubación no está determinado, puede ser de 10 a 20 días. Afecta principalmente palmas 75 %, casi siempre la izquierda, puede ser bilateral, también plantas 22.5 %, cuello, tronco, brazos, piernas, espacios interdigitales de pies, de manera excepcional cuero cabelludo y uñas. Caracterizado por placas y manchas hipercrómicas café (marrón) oscuro o negro, de límites bien definidos y más pigmentados, con contornos policíclicos. Hay descamación fina y poco notoria. Las manchas se asemejan a las que se producen por contacto con nitrato de plata (**Figura 1**). De evolución crónica y asintomática, a veces hay prurito leve, es posible que haya curación espontánea (3,9).



Figura 1. Aspecto clínico de una lesión típica de tiña negra en palma. Cortesía del Dr. Javier Eduardo Reyes Fernández.

Estudio micológico

Previo a la toma de muestras, se realiza limpieza de la piel con alcohol al 70 %, posteriormente se efectúa un raspado de las placas con un bisturí.

Examen directo

Se realiza con cinta adhesiva transparente o hidróxido de potasio (KOH), se observan hifas de color café (marrón) o verde oscuro, ramificadas, tabicadas, con extremos delgados y hialinos; miden de 1.5 a 3 micrómetros de diámetro y producen blastosporas con tabiques o sin ellos, el diagnóstico se confirma con la imagen clínica y el examen directo con KOH positivo.

Cultivo

Previamente se realiza limpieza de la piel con alcohol al 70 %, las escamas se siembran en gelosa glucosada de Sabouraud con y sin antibióticos (cloranfenicol y cicloheximida) incubados entre 25 °C y 28 °C en 3-4 semanas crecen colonias levaduriformes negras y brillantes, que después se tornan verdosas o grises y aparecen hifas aéreas.

Dermatoscopía

Es práctica y no invasiva, se observa la mancha hiper-crómica de forma irregular con pigmento, 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 (14).

Histopatología

No es necesaria, se encuentra engrosamiento de la capa córnea. Con hematoxilina y eosina se observan hifas pigmentadas, cortas o ramificadas y blastosporas, hay acantosis leve.

Diagnóstico diferencial

Nevos pigmentados, melanoma, lentigo maligno, enfermedad de Addison, dermatitis por contacto, eritema pigmentado fijo, liquen plano palmar, hiperpigmentación acral por artrópodos (clase *Diplopoda*) pigmentación por nitrato de plata, mancha de tintes, tiña de la mano, nevo de unión, en los casos que afectan cuello y tronco con pitiriasis versicolor hiperpigmentante, infección superficial por *Neoscytalidium dimidiatum*, dermatitis neglecta, dermatitis por foto sensibilizantes (de Berloque), melanoma maligno acral (13).

Tratamiento

Tratamiento tópico a base de ungüento de Whitefield, ácido retinoico, tintura de yodo 1 y 2 %, soluciones con ácido salicílico al 2 %, azufre al 3 %, tiabendazol suspensión y crema al 10 %, ciclopiroxolamina crema o gel al 1 %, disulfuro de selenio al 2 %, terbinafina o imidazoles tópicos al 1 a 2 %, una o dos veces al día hasta que desaparezcan las lesiones, incluso las lesiones se pueden desprender con cinta adhesiva transparente.

A veces se pueden utilizar azoles por vía oral como ketoconazol 200 mg, itraconazol 100 mg, e incluso terbinafina 250 mg, diario por 3 semanas. Algunos han confirmado la curación al suprimir la sudoración palmar con cimetidina (3).

Pronóstico

Solo hay incomodidad estética, puede durar años o curar sola.

Referencias

1. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 6ª edición. Editorial McGraw-Hill. México D.F., 2019: pp: 122-116.
2. Bonifaz A. *Micología Médica Básica* 5ª edición. Editorial McGraw-Hill. México D.F., 2015: pp: 180-186.
3. Arenas R. *Dermatología Atlas diagnóstico y tratamiento*. 7ª edición. McGraw-Hill Interamericana. México 2019: 533-35.
4. Bonifaz A, Badali H, de Hoog GS, Cruz M, Araiza J, Cruz MA, et al. Tinea nigra by *Hortaea werneckii*, a report of 22 cases from Mexico. *Stud Mycol*. 2008; 61:77-82.
5. Romero NM, Castillo SA, Sánchez AF, Arenas R. Tiña negra. Revisión de la literatura internacional y énfasis en casos publicados en México. *DCMQ*. 2012.; 10(3): 205-11.
6. Uezato H, Gushi M, Hagiwara K, Kayo S, Hosokawa A, et al. A case of tinea nigra palmaris in Okinawa, Japan. *J Dermatol*. 2006;33(1):23-9.
7. Perez TR, Zarco OC, Fortes AJ, Prieto PL, Cabello A, Ramos RJM, Cuadros J, Górgolas M. Tinea nigra palmaris: a clinical case in a rural Ethiopian hospital. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2018;60:e52.
8. Merwin CF. Tinea nigra palmaris. Review of literature and case report. *Pediatrics*. 1965; 36(4):537-41.
9. Alvarado R, Rodríguez H,. Tiña negra en el laboratorio de micología del servicio de dermatología del Hospital Universitario de Caracas 1959-1986 (casuística). *Dermatología Venezolana*. 1987;25(1-2):47-50.
10. Rosseto AL, Cruz RC. Tinea nigra in geographical forms of "heart" and "parrott beak". *An Bras Dermatol* 2011;86(2):389-90.
11. Chávez LMG, Estrada ChG, Estrada CR, Bonifaz A. Tiña negra. Comunicación de cinco casos en Acapulco. *Dermatología Rev Mex*. 2013; 57: 473-478.
12. Macotella RE, Lopez MR, González MA, Soberanes VG, Suares De la TR. Tinea Nigra. A propósito de un caso diagnosticado como melanoma de diseminación superficial. *Pensa Med Mex*. 1978; 43(3-4): 110-2.
13. Pilouras P, Allison S, Rosendahl C, Buettner PG, Weedon D. Dermoscopy improves diagnosis of tinea nigra: a study of 50 cases. *Australas J Dermatol*. 2011;52(3):191-4.
14. Perez C, Colella MT, Olaizola C, de Capriles CH, Magaldi S. Tinea nigra: Report of twelve cases in Venezuela. *Mycopathologia*. 2005;160:235-238.

Piedras

Marina Romero Navarrete

Piedra blanca

Definición

Micosis superficial, crónica y asintomática del pelo, causada por diversos hongos levaduriformes del género *Trichosporon* sp. especies *T. inkin*, *T. asahii*, *T. mucooides*, *T. ovoides*, *T. cutaneum*, se distingue por nódulos blandos, blanquecinos, adheridos a los tallos pilosos principalmente de piel cabelluda y en menor proporción genital, perianal, barba, bigote, cejas y axilas (1,2).

Sinonimia

Enfermedad de Beigel, *tinea nodosa*, tricosporonosis genitocrural, *trichosporia nodosa*, piedra nostra y piedra alba.

Antecedentes

El primer caso fue descrito en Londres en 1865 por H. Beigel, en un chongo postizo, mediante observación directa; preciso la naturaleza fúngica, pero no logro aislar el microorganismo, llamo al agente causal *Champignon des chignons*. Behrend en 1890, propuso el género *Trichosporon*. En 1902, J.P. Vuillemin denominó a la piedra blanca *trichosporia nodosa* y al agente causal *Trichosporon beigelia* (1).

Con el advenimiento de la biología molecular el género *Trichosporon* se reordeno, sustituyéndose a *T. beigelia* por seis especies: *T. asahii*, *T. cutaneum*, *Tasteroides*, *T. mucooides*, *T. inkin* y *T. ovoides*; en América latina la única especie que no se ha aislado es *T. asteroides* (3,4).

Epidemiología

Micosis cosmopolita, principalmente de áreas tropicales, no es de reporte obligatorio en el sector salud, afecta ambos sexos, predominio femenino y en menores de 18 años (5). Se desconoce su incidencia y

prevalencia, la frecuencia en piel cabelluda en Brasil es 6 % en menores de 5 años y de 0.45 % de 2 a 43, Colombia 0.7 % de 6 a 13, Venezuela 0.8 % en población general y 0.3 % en indígenas (6); en México de 1.04 en población de 2 a 40 años y 1.16 de 7 a 31 años (7). Se ha reportado en Arabia Saudita, España, India, Israel, Kuwait y Qatar; en las Américas: Argentina, Brasil, Colombia, Cuba, Chile, Estados Unidos, Guatemala, Honduras, Guyana Francesa, Perú y Venezuela (6,8,9). En México, se han registrado casos en Acapulco, Ciudad de México, Culiacán, Guadalajara, Nayarit, Nuevo León, Tamaulipas y Puerto Vallarta (7,10,11,12,13,14).

Se han descrito casos en familias de la India, Brasil y recientemente en Acapulco, Guerrero, México. También casos de piedra blanca y negra o asociados a pediculosis *capitis* (4,7,10).

De la presentación genital casos en Gabón, China, Finlandia, España, Inglaterra, Tailandia, en la región de las Américas en Argentina, Brasil, Estados Unidos, Honduras y Venezuela, con predominio del sexo masculino (9).

Factores predisponentes

El cabello largo, trenzado o atar el cabello húmedo, uso de velo en mujeres musulmanas que limita la exposición a la luz solar y favorece la humedad, aplicación de aceite de coco, gel, espuma y aerosol fijador (4,7,15,16). En personas con diabetes y

probablemente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En la transmisión parecen intervenir fómites como: peines, brochas, recipientes para lavarse el pelo y cosméticos (15).

Patogenia

Se cree que el solo contacto de las esporas del hongo con el pelo es suficiente para que se presente la parasitación, sin embargo, algunos autores señalan que son necesarios pequeños traumatismos. Los conidios se adhieren a la cutícula del pelo a través de una sustancia aglutinante.

Cuadro clínico

Afecta el pelo de la piel cabelluda; y en menor frecuencia el de la barba, bigote, axilas y región genitopubiana; rara vez cejas y pestañas (8,17). Se caracteriza por “nódulos” adheridos al pelo, 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, asintomáticos por lo que no constituyen un motivo de consulta, se presentan en número de 1 a 10 a lo largo del pelo, al tacto dan la sensación de rugosidad y pueden desprenderse con facilidad (**Figuras 1 y 2**) (18,19).



Figura 1 y 2. Pelos de piel cabelluda parasitados.

Diagnóstico

Examen directo. A los pelos parasitados se les agrega hidróxido de potasio (KOH) 10-20 %, puede teñirse con azul de algodón, tinta Parker azul o Giemsa, al microscopio se observa parasitación *ectothrix*, concreciones formadas por masas de filamentos tabicados y zonas densas de arthroconidios y en ocasiones blastoconidios (**Figuras 3 y 4**) (1,2,20).

Cultivo

En medio de agar dextrosa Sabouraud simple o adicionado con cloranfenicol, a temperatura ambiente (25 °C), el crecimiento es óptimo de 27 °C a 37 °C. En 10 a 12 días las colonias miden 1 cm de diámetro, son lisas, 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 (**Figura 5**).



Figura 3 y 4. Parasitación pelo piel cabelluda.

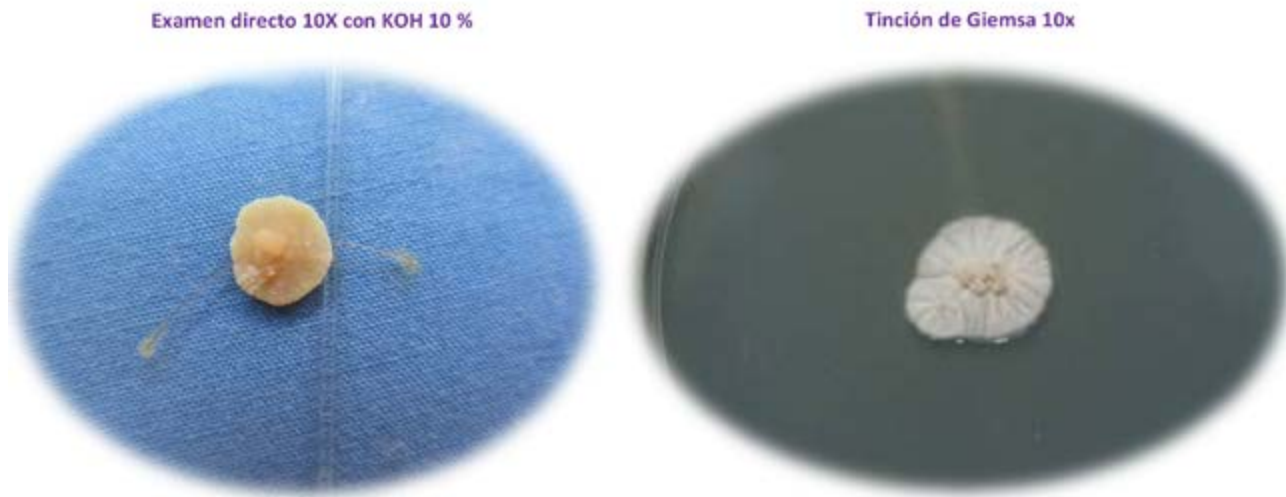


Figura 5. Colonia color crema, rugosa, cerebriforme.

En el estudio al microscopio hay pseudofilamentos o filamentos septados de 2 a 4 micrómetros, artrosporas rectangulares y blastosporas redondas u ovals que nacen de manera unilateral o a partir de los ángulos de las artrosporas; puede haber clamidosporas. En etapas tardías aparecen órganos de fijación (*appressorium*), ramificaciones en forma de coliflor con brazos cortos constituidos por dicotomías sucesivas.

La identificación de especies puede ser en base a la morfología macroscópica y microscópica del cultivo, pruebas bioquímicas de asimilación de carbohidratos VITEK® 2YST ID Card, identificación proteómica con sistema de identificación de MALDI-TOF (Vitek-MS®) y biología molecular.

Diagnóstico diferencial

Pediculosis de la cabeza y pubis, trichorrhexis nodosa, *monilethrix*; pili torti, tricomycosis axilar variedad flava, cilindrosis pilosa o moldes de queratina (*hair caps*) tiña de la cabeza, foliculitis y dermatitis seborreica.

Complicaciones

No se han descrito en las dos variedades clínicas.

Tratamiento

Se recomienda higiene adecuada, lo más sencillo es el rasurado o el corte de pelo. De manera tópica toques yodados al 1-2 %, soluciones con ácido salicílico al 5- 50 %, glutaraldehído al 2 %, azufre al 6 %, disulfuro de selenio al 2 %, tintura de Castellani, solución de clorhexidina, shampoo de piritionato de cinc, ciclopiroxolamina o cualquiera de los derivados azólicos (18,20).

En infecciones resistentes o recurrencias se administra itraconazol o fluconazol vía oral por un mes, solos o combinados con tratamiento tópico.

Referencias

1. Arenas R., Torres GE. *Micología Médica ilustrada*. 6ª Edición, McGraw-Hill, México, 2019:115-21.
2. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 6ª. Edición McGraw-Hill México 2020:215-218.
3. Guarro J. Taxonomy and biology of fungi causing human infection. *Enfer Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(1):33-9.
4. Romero-Navarrete, M., Hernández-Hernández, F., Arenas, R., Castillo-Solana, A., Herrera-Ramírez, B.S. and Córdova-Martínez, E. Familial White Piedra Caused by *Trichosporon inkin*. *Advances in Microbiology*. 2022; 12, 379-385.
5. Mayorga RJ, Gómez GBA, Uriarte MDF, Navarro HCA, De León RRM, Barba GJF. Piedra blanca: características clínico-epidemiológicas. *Dermatol Rev Mex*. 2019; 63(4):367-372.
6. Ramírez SMC, Andagua CJ, Quispe MA, Aguilar AEG. Cases of white piedra of the hair on the American continent: a case report and a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 33:e1-e4B.
7. Romero NM, Arenas GR, Castillo SA, Fernández MR. Piedra blanca revisión de los casos mexicanos y estudio de prevalencia y factores de riesgo en cien pacientes atendidas en la consulta externa de dermatología del Hospital General de Acapulco, Guerrero. *Dermatología Rev Mex*. 2011; 55(1): 3-8.
8. Fernández AC, González CS, López GJ. Piedra blanca genital. *Rev Cubana Med Trop*. 2009; 61(2):1-9.
9. Stenderup A, Shonhcyder H, Ebbsen P, Melbye M, White piedra and *Trichosporon beigellii* carriage in homosexual men. *J Med Vet Mycol*. 1986; 24:401-406.
10. Romero NM, Arenas GR, Castillo SA. Piedra blanca. Informe de tres casos en Acapulco, Guerrero, México. *Dermatología CMQ* 2009;7(2): 109-112.
11. De La Cruz S, Córtes F, Pereda O, Aleman I. Piedra blanca en pelo de cuero cabelludo. *Folia dermatol Perú*. 2008; 19 (3):134-137.
12. Muñoz EV, Díaz CE, González CJ, Trejo AJ. Piedra blanca en una paciente pediátrica: Reporte de un caso. *Rev Iberoam Micol*. 2009; 26(04):252-254.
13. Ruiz-Orozco IM, Hernández- Arana MS, Quiñónez-Venegas R, Mayorga J, Tarango-Martínez VM. Piedra blanca. Presentación de tres casos. *Piel*. 2004; 19(5):239-241.
14. Torres GS, Padilla MC, Paulino-Batista R, Sánchez DL. Piedra blanca. Comunicación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2005; 14(2):108-111.
15. Estrada G, Arenas R. Piedra blanca atípica relacionada con cosméticos capilares. Comunicación de tres casos. *Dermatol Rev Mex*. 2002; 46:224-226.
16. Méndez Tovar LJ, Rangel Piza T, Vega-López F. Piedra blanca: caso clínico. *Med Cutan Iber Lat Am*. 1996:24-26.
17. Vásquez –Tsuji O, García CG, Campos RT, Camacho MR, Martínez BI, Jiménez DR. Piedra blanca de localización inusual en un paciente pediátrico. *Rev Mex Patol Clin*. 2000; 47(3):146-149.
18. Bonifaz A, Tirado SA, Araiza J, Rodríguez LA, Guzmán SD, Gutiérrez MS Castrejón L. White Piedra: clinical, mycological, and therapeutic experience of fourteen cases. *Skin Appendage Disord*. 2019; 5 (3): 135-41.
19. Sandoval TC, Arenas GR, Guzmán SDA. Hair shaft yellow nodules in a pediatric female patient. *Skin Appendage Disord*. 2015;1(2):62–4.
20. Arenas R. *Dermatología Atlas diagnóstico y tratamiento*. McGraw-Hill Interamericana, 7ª edición. México 2019: 735-37.

Piedra negra

Definición

Micosis benigna, superficial, crónica, asintomática, causada por un hongo ascosporado, *Piedraia hortae*, que afecta por lo regular los tallos pilosos de la piel cabelluda en forma de nódulos negros y duros (1,2).

Sinonimia

Piedra nigra, enfermedad de Horta, trichonodosis nigra.

Etiología

Causada por un hongo dematiáceo, ascosporado, llamado *Piedraia hortae*.

Antecedentes

En 1911 W. Horta diferencio piedra blanca de piedra negra. En 1913 E. Brumpt clasificó al hongo como *Trichosporon hortae*. En 1928 F. Fonseca y Arêa Leão demostraron la fase teleomórfica o sexuada (ascosporas) y crearon el nombre de *Piedraia hortae*.

Epidemiología

No es de notificación obligatoria en el sector salud, por lo que no se conoce su incidencia y prevalencia global, su conocimiento es por la publicación de casos, el mayor número se reportó en Brasil con 205, en un estudio en la etnia Zoró representó el 56.9 %, después Venezuela con 159, Malasia 31, 58 % del sexo masculino y 42 % en el femenino, Colombia cinco casos, con un caso Sudáfrica y Guyana Francesa (3,4,5,6,7,8). En México se reportó un caso en Acapulco, Guerrero en una peluca. Se han señalado como factores de predisposición la humedad, falta de aseo y sudoración (9).

Patogenia

Se inicia con el contacto de las esporas del hongo con el tallo piloso, al cual se adhieren sobre su cutícula sin perforarla. La concreción se forma por el desarrollo de esporas e hifas, que se mantienen unidas por un cemento mucilaginoso que produce el hongo. El pelo puede ser hábitat natural del hongo, por eso conserva su estado teleomórfico, se comporta más como un saprófito (10).

Clínica

La enfermedad es asintomática, su topografía más habitual es en pelos de piel cabelluda (tercio distal del pelo), barba y de manera esporádica en vellos axilares y púbicos.

Su morfología se caracteriza por nódulos únicos o múltiples de 0.5 a 4 mm de diámetro de color café (marrón) oscuro o negro, fusiformes, cónicos o duros y firmemente adheridos al pelo, al pasar el peine dan la sensación de arena. No presentan fluorescencia con luz de Wood (**Figura 1**) (11).



Figura 1. Pelo mostrando los nódulos característicos de piedra negra.

Estudio micológico

Examen directo. Los pelos se colocan entre porta y cubreobjetos, se agrega hidróxido de potasio al 20 %, se puede percibir la sensación de “arenitas” a la presión del cubreobjetos, al microscopio se observa parasitación ectothrix, entre las células de la cutícula hay filamentos fragmentados que adoptan el aspecto de células poliédricas, se pueden observar ascas aisladas o agrupadas, que tienen ascosporas fusiformes y un filamento terminal, son fusiformes y miden 10 por 30 micrómetros (1,2).

Cultivo

En medio de agar Sabouraud, las colonias crecen muy lentamente en 2 a 3 semanas, son de color café (marrón), verde o negro, lisas, con centro acumulado y plisado, pueden adoptar un aspecto cerebriforme, sólidas, están adheridas al medio de cultivo y difunden un color oscuro o rojizo.

Microscópicamente se observan filamentos pigmentados, cortos, de pared gruesa, ramificados

y tabicados, hay clamidosporas y en ocasiones peritecios globosos y ovoides con ascas y ascosporas. La tiamina 0.01 mg/ml estimula el crecimiento. Si la colonia se siembra en medios pobres como zanahoria con agua peptonada o agar V-8 incubándose a 28 °C durante 10 días, se pueden observar su forma sexuada de ascosporas.

Diagnóstico diferencial

Tricomycosis axilar variedad negra, *triconexis nodosa*, *monilehrix*, pediculosis de la cabeza y del pubis, foliculitis, *tricoptilosis*, dermatitis seborreica (12).

Tratamiento

Rasurado o el corte de pelo de la zona afectada, son útiles los toques de yodo al 1-2 %, soluciones con ácido salicílico del 5 a 50 %, glutaraldehído al 2 %, azufre al 6 %, disulfuro de selenio al 2 %, tintura de Castellani, solución de clorhexidina, piritionato de cinc, ciclopiroxolamina, o cualquiera de los derivados azólicos por vía oral, crema o champú (11,13).

Referencias

1. Arenas R., Torres GE. *Micología Médica ilustrada*. 6ª Edición, McGraw-Hill, México, 2019:115-21.
2. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 5ª Edición, McGraw-Hill, México, 2015:193-96.
3. Coimbra Junior CE, Santos RV. Black piedra among the Zoró indians from Amazonia (Brazil). *Mycopathologia*. 1989;107(1):57-60.
4. de Aguirrezabala BM, Volcán G. Tricopatías micóticas (piedras) en el estado Bolívar Venezuela *Dermatología Venezolana*. 1984; 22(3 y 4):54:67.
5. Adam BA, Soo-Hoo TS, Chong KC. Black piedra in West Malaysia. *Aust J Der*. 1977;18(1):45-7.
6. Brede HO, Marshall J. Black piedra in South Africa. 1st. description in a child with bamboo hair, *pilli torti* and congenital erythroderma ichthyosiforme. *Hautarzt*. 1962; 13:168-71.
7. Floch H, Mailloux M. Case of black piedra from Cayenne. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1957;50(5):649-52.
8. Bourgain P. Black piedra in a worker of the naval dockyard at Lorient. *Rev Med Nav Metrop-O-M*. 1955;10(1):29-30.

9. Chávez LG, Estrada R, Estrada G, Bonifaz A. Piedra negra, una curiosidad micológica. *Dermatol Rev Mex*. 2014;58:482-4.
10. Takashio M, Vanbreuseghem R. Production of ascospores by *Piedraia hortai* in vitro. *Mycologia*. 1971; 63 (3) :612-8.
11. Arenas R. Dermatología *Atlas diagnóstico y tratamiento*. McGraw-Hill Interamericana, 7ª edición. México 2019: 735-37.
12. Morales CCA, Jaimes RAD, Vargas HC. Piedra negra y piedra blanca: aspectos diferenciales. *Infection*. 2013; 17(2)106-10.
13. Gip L. Black piedra the first case treated with terbinafine: *Br J Dermatol*. 1994;130 Suppl 43:26-8.

El género *Malassezia* y patologías asociadas

Francisca Hernández Hernández

Antecedentes históricos

En muchas patologías en el humano, lo primero que se conoce es la enfermedad y después su agente causal. Se considera que en 1801 Robert Willan, conocido como el fundador de la Dermatología Británica, describió la pitiriasis versicolor, enfermedad que hoy se sabe es causada por el género *Malassezia*. En 1846 Eichstedt observó levaduras y filamentos en escamas de un paciente afectado de pitiriasis versicolor, fundamentando así la naturaleza fúngica de la enfermedad. Desde entonces, se han reportado muchos casos de infección por esta levadura causante no solamente de la pitiriasis versicolor, sino asociada a otras patologías como la dermatitis seborreica, la psoriasis y la pitiriasis *capitis* (caspa). Con el transcurso de los años, se produjeron también cambios complejos sobre todo en la nomenclatura del agente causal de la pitiriasis versicolor, que era la única enfermedad que se conocía asociada a *Malassezia*. (1)

En 1853, Robin asignó el nombre de *Microsporon furfur* al agente causal de la pitiriasis versicolor; las levaduras fueron observadas en piel por

Rivolta en 1873 y las clasificó como *Cryptococcus*. En 1874, Malassez describió al organismo como una “espora” y unos años después se le clasificó como *Saccharomyces ovalis* debido a la presencia de células esféricas y la ausencia de hifas. En una revisión hecha por Sloof se estableció la diferenciación entre las levaduras que habitan normalmente la piel y las que causan la dermatitis seborreica o pitiriasis *capitis*; él creó la especie *Malassezia furfur* para el agente de la pitiriasis versicolor (2). En 1904, Sabouraud consideró que el organismo era diferente de *Saccharomyces* y nombró a la levadura *Pityrosporum malassezii* atribuyendo a este organismo el origen de la pitiriasis *capitis* (caspa) y de la dermatitis seborreica. Sabouraud concluyó que las dos micosis eran prácticamente idénticas; el hongo se desarrollaba en el mismo estrato córneo de la piel y respondía de manera similar al mismo tratamiento.

En 1925, Weidman describió a *Pityrosporum pachydermatis*, levadura aislada a partir de las escamas de la piel inflamada de un rinoceronte de la India.

En 1927 Acton y Panja observaron hifas en cultivos de escamas de pacientes con pitiriasis versicolor y de pacientes con pitiriasis capitis. Debido a que las colonias aisladas de ambos padecimientos eran idénticas, concluyeron que *Pityrosporum* era un sinónimo de *Malassezia* y nombraron al hongo de la pitiriasis capitis *Malassezia ovalis*. Panja fue el primero en obtener a *Pityrosporum ovale* y a *Malassezia furfur* en cultivo puro en el medio de Petroff modificado (1).

En 1935, Dodge reclasificó a *Pityrosporum pachydermatis*, como *Malassezia pachydermatis*. En 1951 Gordon, con el deseo de cultivar el agente causal de pitiriasis versicolor, aisló el tipo esférico de *Pityrosporum* denominando a la especie *Pityrosporum orbiculare* con células esféricas y usualmente responsable de la pitiriasis versicolor.

En 1966 Keddie, y posteriormente Simmons y Ahearn (1987), estudiaron la ultraestructura de la pared celular de *Malassezia* spp. y observaron la presencia de multiestratificaciones, como característica típica de *Pityrosporum* y *Malassezia*.

Las especies mencionadas anteriormente fueron clasificadas en el género *Malassezia* división Basidiomycota, familia Cryptococcaceae, por Yarrow y Ahearn en 1984 (1).

Hasta entonces las especies aceptadas eran *Malassezia furfur* (Baillon, 1889) y *M. pachydermatis* (Dodge, 1935). En 1990 Simmons y Guého (3) agregaron una nueva especie llamada *M. sympodialis*, que se diferenciaba de *M. furfur* por la gemación simpodial ocasional y también fue la primera especie de este género a la que se le aplicaron técnicas moleculares para su identificación. Guého *et al.* (4) realizaron nuevos estudios basados en la morfología, ultraestructura, fisiología y biología molecular, los cuales condujeron a la descripción de cuatro nuevas especies: *Malassezia globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta* y *M. slooffiae*. En

2002 Sugita *et al.* (5) describieron una nueva especie mediante el análisis de secuencias de DNA ribosomal denominada *M. dermatis*. En los últimos años se han descrito nuevas especies basadas también en técnicas moleculares: *M. japonica* (6), *M. nana* (7), *M. caprae*, *M. equi* (8), *M. cuniculi* (9) y *M. arunalokei* (10), *M. brasiliensis* y *M. psittaci* (11) y *M. vespertiolionis* (12).

Características generales

Malassezia tiene algunas características útiles para su diferenciación de otras levaduras. Las células pueden ser esféricas, ovales o cilíndricas, dependiendo de la especie. Los blastoconidios se desarrollan por un proceso de gemación entero-blástica, monopolar o simpodial, dejando una prominente cicatriz en el lugar de la gemación en la célula madre. Algunas especies pueden desarrollar pseudomicelio *in vivo* e *in vitro* (13). La pared celular es muy gruesa y multi-estratificada (~0.12 µm, 26 a 37 % del volumen celular); sus principales componentes son azúcares (~70 %), proteínas (~10 %), lípidos (15-20 %) y pequeñas cantidades de nitrógeno y azufre (14).

Desde el punto de vista fisiológico, la característica principal de estas levaduras es la lipofilia; casi todas las especies requieren de lípidos para su crecimiento como fuente de carbono. Con excepción de *M. pachydermatis*, las especies tienen un absoluto requerimiento *in vitro* e *in vivo* de ácidos grasos (4). La dificultad para aislar y mantener a estas levaduras en cultivo ha sido uno de los factores principales que limitan su estudio (13, 15). El mejor método para conservar las cepas ha sido a -70 °C (16).

Para ninguna de las especies se ha descrito el estado teleomórfico; sin embargo, la aplicación de las técnicas moleculares, especialmente la amplificación y secuenciación de DNA ribosomal, llevó a la inclusión de estas levaduras dentro de los

Ustilagomycetes, una subclase dentro del phylum Basidiomycota (clase Malasseziomycetes) que abarca patógenos comunes de plantas. Hasta la fecha en el género se han descrito 18 especies.

Características morfológicas y fisiológicas de las especies (4, 5, 17, 18)

La identificación de las diferentes especies por cualquiera de los procedimientos disponibles es limitado y laborioso, particularmente porque los primeros aislamientos a partir de personas sanas o de lesiones, evidencian la asociación de especies (**Figura 1A, 1B y 1C**). Por lo tanto, para identificar de forma confiable un aislado, es necesario asegurarse de tener colonias con características homogéneas.

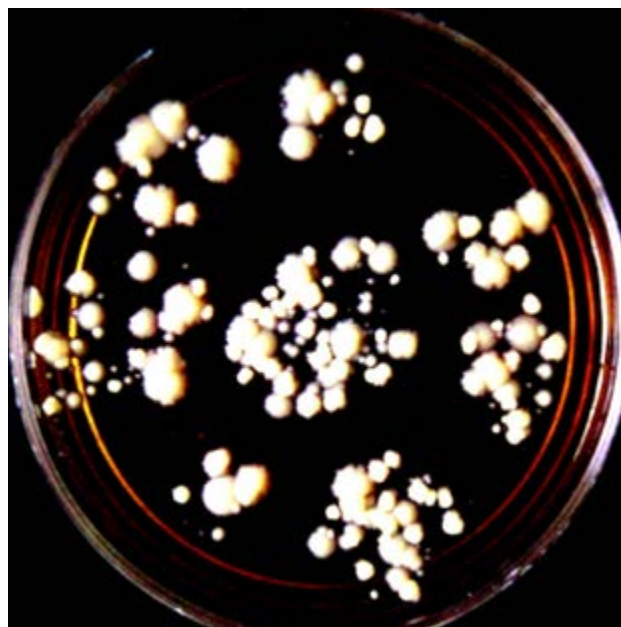


Figura 1A. Primoaislamiento de levaduras de *Malassezia* en el que crecieron colonias mixtas: blanca y de superficie lisa y crema de superficie rugosa y aspecto húmedo. Por pruebas bioquímicas, las primeras fueron compatibles con *M. furfur* y las segundas con *M. globosa*.



Figura 1B. Colonias de aspecto brillante y superficie lisa bioquímicamente compatible con *Malassezia furfur*.



Figura 1C. Colonias estrechamente agrupadas que dan un aspecto opaco y una superficie rugosa. Las pruebas bioquímicas no fueron definitivas para determinar la especie, por lo que en el momento solo permaneció determinada a nivel de género.

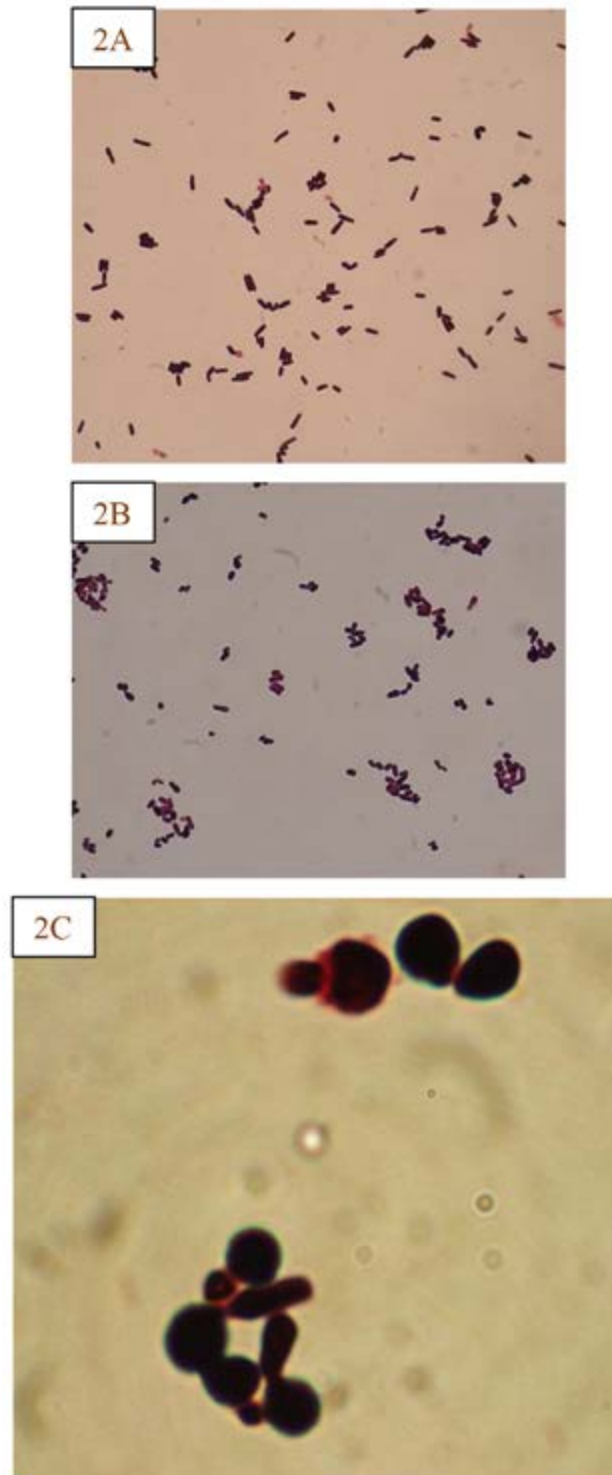


Figura 2. Examen microscópico de tres especies de *Malassezia* (tinción de Gram a partir de cultivo en caldo Dixon): Figura 2A: *M. furfur*, mostrando células cilíndricas; Figura 2B: *M. pachydermatis*, se observan levaduras ovoides. Figura 2C: *M. globosa*, caracterizada por formar levaduras redondas.

Malassezia furfur (Robin, Baillon, 1889)

Después de siete días de incubación en agar Dixon modificado (ADm) las colonias son opacas, lisas, umbonadas (con una elevación central en la colonia) o ligeramente plegadas con una elevación convexa (5 mm en promedio). El tamaño y la forma de las células es variable: comprende células ovales, cilíndricas ($1.5-3.0 \times 2.5-8.0 \mu\text{m}$) o esféricas ($2.5-5.0 \mu\text{m}$). Las gemas se forman en una base ancha. Puede formar filamentos en cualquier punto de la superficie celular (**Figura 1A y Figura 2A**).

Malassezia pachydermatis (Weidman, Dodge 1935)

Después de siete días de incubación en ADm, las colonias son de aspecto mate, convexas y algunas veces umbonadas, de color crema (5 mm en promedio). Las células son pequeñas, ovaladas ($2.0-2.5 \times 4.0-5.0 \mu\text{m}$). Las gemas se forman en una base ancha (la más grande de todas las especies) dejando una cicatriz de gemación prominente (**Figura 2B**).

Malassezia sympodialis (Simmons and Guèho, 1990)

Después de siete días de incubación en ADm a 32°C , las colonias son brillantes, lisas, planas o con una ligera elevación central (5 mm en promedio). La micromorfología comprende células ovales a globosas ($1.5-2.5 \times 2.5-6.0 \mu\text{m}$). La base de gemación es más estrecha que la célula madre pero igual de ancha que la gema. Presenta gemación repetitiva o simpodial.

***Malassezia globosa* (Guého E., Midgley G, Guillot J 1996)**

Después de siete días de incubación en ADm, las colonias son elevadas, plegadas y rugosas. Las células son esféricas (2.5-8.0 μm). Las gemas se forman en una base estrecha. Las cicatrices de gemación no son prominentes. Algunas veces forma filamentos cortos en el origen de la gema (**Figura 1A y 2C**).

***Malassezia slooffiae* (Guého E., Midgley G, Guillot J, 1996)**

Después de siete días de incubación en ADm a 32 °C, las colonias son rugosas, pero usualmente con pequeñas aserraciones en el borde (3 mm en promedio). Las células son cilíndricas, cortas (1.0-2.0 x 1.5-4.0 μm). Las gemas se forman en una base ancha.

***Malassezia restricta* (Guého E., Midgley G, Guillot J, 1996)**

Después de siete días de incubación en ADm, las colonias son opacas, rugosas o lisas en los bordes (3 mm de diámetro). Sus células son esféricas a ovales (1.5-2.0 x 2.5-4.0 μm). Las gemas se forman en una base relativamente estrecha.

***Malassezia obtusa* (Guého E., Midgley G, Guillot J, 1996)**

Después de siete días de incubación en ADm las colonias son lisas y planas (4 mm en promedio). Las células son grandes y cilíndricas (1.5-2.0 x 4.0-6.0 μm). Las gemas se forman en una base ancha. Puede formar filamentos en cualquier punto de la célula madre.

***Malassezia dermatis* (Sugita T., Takashima M., Shinoda T., Suto H., Unno T., Tsuboi R., Ogawa H., Nishikawa A, 2002)**

Después de siete días de incubación en ADm las colonias son convexas, con margen continuo o lobulado. La micromorfología es variable, comprende células esféricas, ovales y elipsoidales (2.0-8.0 x 2.0-10.0 μm).

***Malassezia japonica* (Sugita T., Takashima M., Kodama M, Tsuboi R, Nishikawa A, 2003)**

Después de 6 días de crecimiento en LNA (agar Leeming y Notman modificado) a 32 °C, se observa una colonia amarillo pálido, semi-brillante a opaca, plegada, de borde completo a lobulado. Las células son esféricas, ovales o elipsoidales, (2-5 x 2-7 μm), con gemación simpodial.

***Malassezia nana* (Hirai A, Kano R, Makimura K, Robson Duarte E, Soares Hamdan J, Lachance MA, Yamaguchi H, Hasegawa A. 2004)**

Después de una semana de incubación en agar Dixon modificado, las colonias son cremas a amarillas, brillantes a opacas, lisas, convexas, con un diámetro promedio de 2 mm. La textura de las colonias es suave y viscosa. Las células son ovales a globosas, (1.5-2.0 x 2.5-3.0 μm) con gemación monopolar en una base estrecha.

***Malassezia yamatoensis* (Sugita T, Tajima M, Takashima M, Amaya M, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A, 2004)**

En LNA, después de 6 días a 32 °C, las células son ovales a elipsoidales (2-4.5 x 22-7.5 µm), con gemas formadas en una base estrecha. Las colonias son blanco-amarillentas, semi brillantes, plegadas o parcialmente plegadas, con un margen lobulado completo.

***Malassezia caprae* (Cabañes FJ, Teheelen B, Castellá G, Boekhout, 2007)**

Después de 7 días en agar Dixon modificado a 32 °C, colonias pequeñas (<0.5 – 1.8 mm) blanquecinas a cremas, lisas, mate o brillantes, moderadamente convexas, con margen completo. Células ovoides a esféricas (2.7-4.5 X 1.7-4.5), gemas unipolares de base estrecha. Catalasa, b-glucosidasa y Cremophor-EL positivas; no crece en Tween 20; el crecimiento es pobre en Tween 40, 60 y 80. Su diferenciación con otras especies fue establecida por procedimientos moleculares (PCR, secuenciación, fingerprinting).

***Malassezia equina* (Cabañes FJ, Teheelen B, Castellá G, Boekhout, 2007)**

Después de 7 días en agar Dixon modificado a 32 °C, colonias pequeñas (0.5–2 mm) blanquecinas a cremas, lisas, mate o brillantes, moderadamente convexas, con margen completo. Células ovoides (2.8–4.7 X 1.2-3.1 µm), con gemas monopolares de base estrecha, catalasa-positivas, b-glucosidasa y Cremophor-EL negativas; no crece en Tween 20; el crecimiento es pobre en Tween 40, 60 y 80. Su diferenciación con otras especies fue establecida por procedimientos moleculares (PCR, secuenciación, fingerprinting).

***Malassezia cuniculi* (Cabañes FJ, Vega S, Castellá G, 2011)**

Esta especie aislada de conejos macho blancos Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*), no crece en ADS adicionado de lípidos y en ADm su crecimiento es muy pobre. Muestra un crecimiento limitado pero aceptable en agar Leeming-Notman. Después de 7 días a 32 °C forma colonias puntiformes, de color blanco a crema, de consistencia cerosa, moderadamente convexas y de márgenes completos. No crece a 45 °C. Microscópicamente forma células esféricas, de 2-5 µm, con gemas de base estrecha y algunas elongadas.

***Malassezia arunalohei* (Honnavar, Rudramurthy, 2016)**

Aislada de pacientes con dermatitis seborreica, con pitiriasis capitis y de individuos sanos. Después de 7 días en ADm a 37 °C, forma colonias de 2 a 3 mm de diámetro, blanquecinas a cremas, planas, moderadamente convexas, con margen completo. Forma células ovoides a globosas, de 2-6 por 2.5-4 µm. Las gemas se forman en un solo polo, sobre una base estrecha. Esta especie forma precipitado en forma de anillo en medios que contienen Tween 20, 40 y 60, y Cremophor EL, pero no crece en ninguno de esos medios. Catalasa y beta-glucosidasa negativas.

***Malassezia brasiliensis* (Cabañes FJ et al 2016)**

Aislada de loro. En ADm, después de 7 días a 32 °C forma colonias de 2.5 mm, blanquecinas a crema, lisas, ligeramente elevadas en el centro, de margen completo. Sus células son ovoides a elipsoidales, de 2.8-3.9 µm x 1.9-3.3 µm, con gemación unipolar sobre una base ancha.

Cuadro 1. Características fisiológicas de las especies de *Malassezia*

Especie	Catalasa	ADS 32°	ADm 32°	ADm 37°	ADm 40°	Tween 20	Tween 40	Tween 60	Tween 80	% G + C
<i>M. furfur</i>	+	—	+	+	+	+	+	+	+	66.4
<i>M. pachydermatis</i>	+ / ±	+	+	+	+	—	+	+	+	55.6
<i>M. sympodialis</i>	+	—	+	+	+	—	+	+	+	54.0
<i>M. globosa</i>	+	—	+	±	—	—	—	—	—	53.5
<i>M. obtusa</i>	+	—	+	+ / ±	—	—	—	—	—	60.7
<i>M. restricta</i>	—	—	+	+	—	—	—	—	—	59.9
<i>M. slooffiae</i>	+	—	+	+	+	+ / ±	+	+	—	68.7
<i>M. dermatitis</i>	+	—	+	+	+	+	+	+	+	66.0-66.7
<i>M. japonica</i>	+	—	+	+	—	—	±	+	—	60.4
<i>M. nana</i>	+	—	?	?	+ ó —	+ ó —	+	+	+ / —	NR
<i>M. yamatoensis</i>	+	—	+	+	—	+	+	+	+	NR
<i>M. equina</i>	+	—	+	—	—	—	+ / —	+ / —	+ / —	NR
<i>M. caprae</i>	+	—	+	—	+ / —	—	+ / —	+ / —	+ / —	NR
<i>M. cuniculi</i>	+	—	+ / —	+	+	—	—	—	—	NR
<i>M. arunalokei</i>	—	—	+ (34°C)	+	—	pp	pp	pp	+ / —	NR
<i>M. brasiliensis</i>	+	—	+	+	+	+	+	+	+	NR
<i>M. psittaci</i>	+	—	+	—	—	+	+	+	+	NR
<i>M. vespertilionis</i>	—	—	+	+	+	+ / —	+	+	+ / —	56.62

Abreviaturas: +, crece; —, no crece; + / — crece o no crece; + / ±, crece o crece débilmente; NR, dato no reportado; ADS, agar dextrosa Sabouraud; ADm, agar Dixon modificado; pp, precipitado.
Fuente: modificado y complementado de diversos autores (4-9, 32).

Malassezia psittaci (Cabañes FJ et al 2016)

Aislada de loro. En ADm después de 7 días a 32 °C forma colonias de 2.6 mm, blanquecinas a crema, lisa, moderadamente convexas y ligeramente elevadas en el centro, márgenes completos. Células globosas a ovoides, de 2.5-4.4 x 2.2-3.4 µm, con gemación unipolar de base ancha.

Malassezia vespertilionis (Lorch et al. 2018)

En agar Leeming y Notman a 24 °C y a los 10 días, forma colonias de 1.0 mm de diámetro, y de 2-5 mm a los 40 días. Crece en un amplio rango de temperatura: de 7 a 40 °C, con una temperatura óptima

de 24 °C. Por lo tanto, esta especie tiene la característica diferenciar de soportar el frío (7 °C) para su crecimiento. A los 10 días forma colonias color crema, planas a ligeramente convexas, ligeramente brillantes, de margen completo y de consistencia cerosa. A los 40 días el margen es irregular, con una papila prominente en el centro. Las células son elipsoidales, ovoides o globosas, de 2-3 x 2-4 µm, con gemación unipolar de base estrecha.

Identificación de especies

La identificación de *Malassezia* spp. incluye las pruebas bioquímicas indicadas en la Cuadro 1. Además, se han utilizado dos pruebas adicionales: la utilización del Cremophor EL (aceite de castor PEG-35) para el crecimiento de la levadura y la actividad de

b-glucosidasa sobre la esculina dando una coloración negra al medio por la liberación de sales férricas solubles. Son pocas las especies diferenciables con estas pruebas: *M. furfur* y *M. caprae* asimilan el Cremophor EL; y *M. sympodialis*, *M. caprae* y en menor grado *M. furfur* fragmentan la esculina (19). Los métodos actuales para identificar las especies de este género también incluyen métodos moleculares muy diversos como la cariotipificación (20), análisis por RFLP (21), comparaciones de la secuencia del gen del rRNA (22, 23), PCR-REA (24), PCR-RFLP (25-27) y PCR Tiempo Real (28).

En los últimos años, el estudio basado en la espectroscopía de masas (MALDI-TOF) ha demostrado ser una herramienta muy valiosa en la identificación de la mayoría de las especies reportadas de *Malassezia* (29-31). Sin embargo, es un procedimiento de costos elevados, lo que limita su uso en la mayoría de los laboratorios hospitalarios.

Ecología y epidemiología

Desde hace mucho tiempo se conoce que las levaduras lipofílicas forman parte de la biota cutánea de los animales de sangre caliente. La presencia de las especies de *Malassezia* en piel humana sana, fue detectada desde los inicios de la segunda mitad del siglo XIX. De las especies aquí descritas, se ha confirmado que *M. pachydermatis* está claramente adaptada a animales domésticos y ocasionalmente puede ser aislada de humanos (33). En cambio, las especies lípido-dependientes pueden estar presentes tanto en humanos como en otros animales. En diferentes estudios se ha observado que *M. globosa* y *M. sympodialis* son las especies aisladas con mayor frecuencia en diferentes partes del cuerpo como piel cabelluda, frente, tronco y espalda tanto en personas sanas como en pacientes con diferentes afecciones cutáneas. La frecuencia de *M. restricta* varía según

el autor; en nuestro laboratorio encontramos a esta especie predominante en individuos sanos (34). Otras especies también obtenidas, pero en mucho menor frecuencia son *M. slooffiae*, y *M. furfur*, así como la asociación de *M. globosa* con *M. sympodialis* y con *M. slooffiae*. De todas las especies *M. obtusa* es la que se obtiene con menor frecuencia (35, 36). En cuanto a *M. dermatitis*, de un estudio de 19 pacientes con dermatitis atópica, en tres casos se demostró su presencia (5).

La frecuencia y densidad de la colonización de estas levaduras se encuentra relacionada con la edad de la persona y la actividad de las glándulas sebáceas del área en estudio (37). La diferencia entre los estudios realizados podría ser explicada por las técnicas de muestreo, el medio de cultivo utilizado y posiblemente también a factores geográficos y étnicos (38). En un estudio realizado por Paulino *et al.* (39), establecieron que el microbiota de *Malassezia* es "hospedero-específica" y además su aislamiento es estable con el tiempo.

Patologías asociadas a *Malassezia*

A pesar de que las levaduras de *Malassezia* forman parte de la biota cutánea normal del ser humano (y de otros animales de sangre caliente), bajo la influencia de factores predisponentes que permiten el crecimiento masivo del hongo, pueden tornarse patógenas y asociarse a un gran número de padecimientos. Dentro de las enfermedades causadas o asociadas a este género se encuentran la pitiriasis versicolor y la dermatitis seborreica (40) como padecimientos más frecuentes. Con menor frecuencia se presentan la foliculitis (41), la septicemia (42) la pustulosis neonatal (43), la papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Carteaud (44, 45), la onicomycosis (46); la dermatitis atópica (47); la psoriasis (48, 39), etc. Considerando que la pitiriasis versicolor será tratada en otro capítulo, en próximos párrafos se describen

algunos de los padecimientos que con menor frecuencia son motivo de consulta dermatológica.

Foliculitis

Es un padecimiento benigno que se caracteriza por pápulas y pústulas foliculares localizadas en la espalda, pecho, parte superior de los brazos, algunas veces cuello y raramente en la cara. La condición comúnmente se diagnostica erróneamente como acné. Pero la presencia de prurito y la ausencia de comedones y lesiones faciales hacen que se distingan ambos padecimientos. Es más frecuente en personas que viven en zonas tropicales, y en verano en zonas templadas. La oclusión local de la piel parece jugar un papel importante en este padecimiento, pero también ha sido asociado a tratamiento con antibióticos, corticosteroides e inmunosupresión por trasplante de órganos. Bajo la influencia de estos u otros factores predisponentes, la foliculitis por *Malassezia* puede ser explicada por un crecimiento abundante de levaduras en el folículo. (Figura 3). El proceso inflamatorio puede deberse a la producción de metabolitos propios de la levadura o a la liberación de ácidos grasos como resultado de su actividad enzimática.

Los estudios histopatológicos y de microscopía directa muestran la presencia de abundantes levaduras en el folículo pilosebáceo. Algunas de las especies encontradas han sido *M. globosa*, *M. furfur* y *M. pachydermatis*.

Una patología clínicamente difícil de diferenciar de la foliculitis por *Malassezia* es el acné; en esta patología se propone también una asociación con la presencia de levaduras lipofílicas (49).

Pustulosis neonatal

La colonización de la piel grasa en los niños es progresiva. Algunos estudios demuestran que al



Figura 3. Foliculitis generalizada. Se observaron numerosas pústulas en gran parte del cuerpo; aquí solo se muestra un acercamiento del tórax. En el examen directo de las lesiones se observaron abundantes levaduras de *Malassezia* sp. (Proporcionada por la Dra. Rocío Orozco).

nacimiento esta levadura no se encuentra en la piel, pero a partir del quinto día ya se puede aislar. Los neonatos o niños que por alguna razón son hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos, aumentan el riesgo de colonización, particularmente si son sometidos a ventilación mecánica, a instalación de catéter venoso central, estancia hospitalaria prolongada o a tratamiento con antifúngicos (50).

La pustulosis neonatal se caracteriza por la presencia de pápulas y pústulas no foliculares localizadas en cara y cuello en recién nacidos. No presenta una distribución folicular obvia. El examen microscópico muestra levaduras típicas de *Malassezia*. Dos entidades clínicas con las que frecuentemente se confunden son el acné neonatal y la miliaria sebácea (rubra).

Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot-Carteaud

Este padecimiento se caracteriza por pápulas hiperqueratósicas confluentes, que tienen una pigmentación marrón-grisácea y se localizan predominantemente en el tronco. La etiología o asociación

fúngica de este padecimiento se basa en la presencia de levaduras lipofílicas en el estrato corneo observadas por microscopía directa y por histopatología. En 1969, Roberts y Lachapelle (45) sugirieron que tanto la papilomatosis confluyente como la reticulada podrían representar una forma peculiar de reacción del hospedero a la colonización por levaduras de este género. En algunos casos se ha observado la presencia de *M. furfur* y *M. sympodialis*. Es posible que este problema dermatológico sea multicausal y que las levaduras de *Malassezia* estén involucradas en la patogenia de algunos casos con patrones clínicos similares a la pitiriasis versicolor.

Infecciones sistémicas

Las primeras enfermedades extracutáneas relacionadas con esta levadura se describieron a partir de la década de los 70, en pacientes con mastitis y sinusitis crónica. Actualmente las especies de *Malassezia* se consideran patógenos emergentes que pueden causar sepsis asociada a catéteres en la población pediátrica que recibe alimentación lipídica parenteral prolongada, especialmente cuando se trata de prematuros de bajo peso internados durante largos periodos en unidades de cuidados intensivos. Esta es la menos frecuente de las infecciones provocadas por estos hongos; sin embargo, es la más importante debido al alto porcentaje de mortalidad.

La primera aparición nosocomial de *M. pachydermatis* se describió en 1980. Esta especie, que hasta ese momento solo se había aislado como causante de infecciones en animales, se aisló más adelante en varias ocasiones a partir de infecciones nosocomiales en salas de cuidados intensivos de neonatos donde, a través de métodos moleculares, pudo comprobarse la transmisión nosocomial. Posteriormente, se describieron especies lipofílicas de *Malassezia* recuperadas de formas invasivas en

pacientes pediátricos, considerándose todas ellas *M. furfur* (33, 42). Sin embargo, con la descripción de las nuevas especies y la heterogeneidad genética de los aislamientos clínicos, se podría considerar la capacidad de cada una de ellas para producir infecciones sistémicas.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es un padecimiento hereditario, crónico y recurrente de la piel, que se caracteriza por lesiones eritematosas, con prurito intenso, descamación y frecuentemente resequeidad en diferentes partes del cuerpo. Se presenta en brotes agudos por tiempos e intensidad variables. Además, se caracteriza por manifestar una reactividad muy alta de la piel a estímulos físicos e irritantes directos como sustancias ambientales, alérgenos y estrés. Tiende a agudizarse cuando la temperatura es extremadamente alta o baja, cuando el paciente sufre una infección bacteriana o cuando la piel resulta irritada por el contacto con cierto tipo de tejidos o detergentes. Entre los niños que padecen de esta enfermedad, 60 % muestra signos en el primer año de vida y 85 % en los cinco primeros años.

Afecta principalmente a los niños pequeños, y puede persistir hasta que el niño alcanza la adolescencia o la edad adulta. La distribución de las lesiones puede variar con la edad; en los niños pequeños, suelen localizarse en la cara, la parte externa de los codos y en las rodillas. En los niños mayores y adultos tiende a manifestarse en manos, pies, brazos y en la parte posterior de las rodillas.

Poco se conoce sobre el papel real de *Malassezia* en la dermatitis atópica; sin embargo, la mejoría de los pacientes con los tratamientos antifúngicos hace pensar en estas levaduras como agentes causales, las cuales actuarían como un importante alérgeno que provoca la reacción cutánea especialmente en

pacientes con dermatitis atópica localizada en piel cabelluda, cara y cuello. En nuestra experiencia, hemos encontrado a *M. sympodialis* y *M. slooffiae* como principales especies asociadas a esta patología (34).

En el 2001, durante el examen de la colonización cutánea de especies de *Malassezia* en 19 pacientes con dermatitis atópica en Tokio, por análisis de secuencias de DNA ribosomal, se encontró una nueva especie, *M. dermatis*, en la superficie de la piel de los pacientes. (5)

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica que evoluciona en brotes y que puede ser causada por factores genéticos, inmunológicos, infecciosos, psicológicos, físicos o bioquímicos. Dentro de los factores infecciosos involucrados se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp. y actualmente se considera la posible participación de *Malassezia* spp. Es una dermatopatía que está dentro de las 15 enfermedades de la piel más frecuentes en México y tiene un alto potencial heredofamiliar.

Esta patología se caracteriza por placas eritemato-escamosas en diferentes partes de la piel, de tamaño y número variables. Por lo general las placas son bien limitadas, de bordes definidos, no activos, muy blancas, con aspecto de yeso y gruesas. Se presenta igual en hombres y en mujeres de todas las edades, predominando en jóvenes y más frecuentemente en personas de piel blanca (parece que la presencia de melanina protege contra la enfermedad). Los sitios predominantes para la aparición de las lesiones son las salientes

óseas como codos y rodillas, la región sacrocoxígea y la piel cabelluda. En un estudio de pacientes con psoriasis realizado en nuestro laboratorio, encontramos que las especies predominantes asociadas son *M. sympodialis* y *M. furfur* y, en 60 % de los casos se presentó asociación de especies (34 Hernández-Hernández *et al.*, 2003).

Onicomycosis

La relación entre *Malassezia* y onicopatía fue reportada desde 1982 (51). Aunque en estos casos sea difícil de comprender la fisiopatogenia de la enfermedad debido a la característica lipofílica del agente causal, más de un autor han fundamentado esta entidad clínica con el examen microscópico de escamas de uña y con el cultivo. Clínicamente ha sido reportada como hiperqueratosis subungueal distal. La presencia de *Malassezia* en uñas como causante de onicomycosis es más frecuente de lo que se cree y en algunos casos se encuentra en asociación con *Candida* sp. o con dermatofitos (52).

Un aspecto muy interesante y útil que recientemente ha sido incluido en el estudio de las especies de *Malassezia* es la sensibilidad a los antifúngicos. Rincón S. *et al.* (53) demostraron que las especies *M. globosa* y *M. restricta* son más resistentes a ketoconazol, itraconazol y en menor grado a voriconazol que las otras especies, en particular que *M. furfur*. En estudios más recientes se ha observado que los aislados caninos de *M. pachydermatis* son multirresistentes (54). Estos estudios son de interés para el tratamiento de los casos de infecciones graves en las que estas especies están involucradas.

Referencias

1. Kwong-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia-London. 1992.
2. Sloof W. 1970. Genus 6: *Pityrosporum* Sabouraud. In Lodder J (Ed): *The Yeasts, a Taxonomic Study* 2nd ed. (pp. 1167-1186). North-Holland, Amsterdam.
3. Simmons RB, Guého E. A new species of *Malassezia*. *Mycol. Res.* 1990; 94:1146-1149.
4. Guého E, G. Midgley, J. Guillot. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie van Leeuwenhoek*. 1996; 69: 337-355.
5. Sugita T., Takashima M., Shinoda T., Suto H., Unno T., Tsuboi R., Ogawa H., Nishikawa A. New yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol.* 2002; 40:1363-1367.
6. Sugita T., Takashima M., Kodama M, Tsuboi R, Nishikawa A. Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 4695-4699.
7. Hirai A, Kano R, Makimura K, Robson Duarte E, Soares Hamdan J, Lachance MA, et al. *Malassezia nana* sp. nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals. *Int J System Evol Microbiol.* 2004; 54:623-627.
8. Cabañes FJ, Teheelen B, Castellá G, Boekhout T. Two new lipid dependent *Malassezia* species from domestic animals. *FEMS Yeast Res* 2007; 7: 1064-1076.
9. Cabañes FJ, Vega S, Castellá G. *Malassezia cuniculi* sp. nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin. *Med Mycol.* 2011; 49:40-48.
10. Honnavar P., Prasad GS, Ghosh A, Dogra S, Handa S, Rudramurphy SM. *Malassezia arunalokei* sp. nov., a Novel yeast species isolated from seborrheic dermatitis patients and healthy individuals from India. *J. Clin Microbiol* 2016; 54:1826-1834.
11. Cabañes FJ, Coutinho SD, Puig L, Bragulat MR, Castellá G. New lipid-dependent *Malassezia* species from parrots. *Rev Iberoam Micol.* 2016;33:92-9.
12. Lorch JM, Palmer JM, Vanderwolf KJ, Schmidt KZ, Verant ML, Weller TJ, Blehert DS. *Malassezia vespertilionis* sp. nov.: a new cold-tolerant species of yeast isolated from bats. *Persoonia*. 2018;41: 56-70.
13. Midgley G. The diversity of *Pityrosporum* (*Malassezia*) yeasts in vivo and in vitro. *Mycopathologia*. 1989; 106:143-153.
14. Ashbee HR, Evans EGV. Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin Microbiol. Rev* 2002;15:21-57.
15. Cunningham AC, Ingham E, Gowland G. Humoral responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in normal individuals of various ages. *Br J Dermatol.* 1992; 127:476-81.
16. Crespo MJ, Abarca ML, Cabanes FL. Evaluation of different preservation and storage methods for *Malassezia* spp. *J Clin Microbiol.* 2000; 38:3872-3875.
17. Guillot J, E. Guého, M. Lesourd, G. Midgley, G. Chévrier, B. Dupont. Identification of *Malassezia* species, a practical approach. *J Mycol Med.* 1996; 6:103-110.
18. Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Med Mycol.* 2019; 57(3):e2. doi: 10.1093/mmy/myy046
19. Mayser P, Haze P, Papavassilis C, Pickel M, Gruender K, Guého E. Differentiation of *Malassezia* species: selectivity of Cremophor EL, castor oil and ricinoleic acid for *M. furfur*. *Br J Dermatol.* 1997; 137:208-213.

20. Howell SA, Quin C, Midgley G. Karyotypes of oval cell forms of *Malassezia furfur* *Mycoses*. 1993; 36:263-266.
21. Schechtman RC, Midgley G, Bingham JS, Hay RJ. Adherence of *Malassezia* isolates to human keratinocytes in vitro a study of HIV-positive patients with seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1995; 133:537-541.
22. Guillot J, Guého E. The diversity of *Malassezia* yeast confirmed by rRNA sequence and nuclear DNA comparisons. Antonie van Leeuwenhoek 1995; 67:297-314.
23. Makimura K, Tamura, Y, Kudo M, Uchida K, Saito H, Yamaguchi H. Species identification and strain typing of *Malassezia* species stock strains and clinical isolates based on the DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions. *J Med Microbiol*. 2000; 49:29-35.
24. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC. Molecular differentiation of seven *Malassezia* species. *J Clin Microbiol*. 2000; 38:1869-1875.
25. Mirhendi H, Makimura K, Zomorodian K, Yamada T, Sugita T, Yamaguchi H. A simple PCR-RFLP method for identification and differentiation of 11 *Malassezia* species. *J Microbiol Methods*. 2005; 61:281-284.
26. Jagielski T, Rup E, Ziółkowska A, Roeske K, Macura AB, Bielecki J. Distribution of *Malassezia* species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. *BMC Dermatol*. 2014;14:3.
27. Elshabrawy WO, Saudy N, Sallam M. Molecular and phenotypic identification and speciation of *Malassezia* yeasts isolated from Egyptian patients with pityriasis versicolor. *J Clin Diagn Res*. 2017;11:DC12-DC17.
28. Ilahi A, Hadrich I, Neji S, Trabelsi H, Makni F, Ayadi A. Real-Time PCR identification of six *Malassezia* species. *Curr Microbiol*. 2017;74:671-677.
29. Kolečka A, Khayhan K, Arabatzis M, Velegraki A, Kostrzewa M, Andersson A, Scheynius A, Cafarchia C, Iatta R, Montagna MT, Youngchim S, Cabañes FJ, Hoopman P, Kraak B, Groenewald M, Boekhout T. Efficient identification of *Malassezia* yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Br J Dermatol*. 2014;170:332-41.
30. Denis J, Machouart M, Morio F, Sabou M, Kauffmann-LaCroix C, Contet-Audonnet N, Candolfi E, Letscher-Bru V. Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identifying clinical *Malassezia* isolates. *J Clin Microbiol*. 2017;55:90-96.
31. Honnovar P, Ghosh AK, Paul S, Shankarnarayan SA, Singh P, Dogra S, Chakrabarti A, Rudramurthy SM. Identification of *Malassezia* species by MALDI-TOF MS after expansion of database. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;92:118-123.
32. Sugita T, Tajima M, Takashima M, Amaya M, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A. A new yeast, *Malassezia yamatoensis*, isolated from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects. *Microbiol Immunol*. 2004; 48:579-583.
33. Mickelsen PA, Viano-Paulson MC, Stevens DA, Diaz PS. Clinical and microbiological features of infection with *Malassezia pachydermatis* in high-risk infants. *J Infect Dis*. 1988; 157:1163-8.
34. Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Bazán-Mora E, Arévalo-López A, Valera-Bermejo A, López-Martínez R. Especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana. *Rev Iberoam Micol*. 2003; 20:141-144.

35. Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol.* 2000; 38:337-341.
36. Gupta A, Kohli Y, Summerbell R, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol.* 2001; 39:243-251.
37. Marcon MJ, Powell DA. Human infections due to *Malassezia* spp. *Clin Microbiol Rev.* 1992; 5:101-119.
38. Crespo V, Delgado V. *Malassezia* species in skin diseases. *Curr Opin Infect Dis.* 2002; 15:133-142.
39. Paulino LC, Tseng CH, Blaser MJ. Analysis of *Malassezia* microbiota in healthy superficial human skin and in psoriatic lesions by multiplex real-time PCR. *FEMS Yeast Res.* 2008; 8: 460-471.
40. Faegemann J. *Pityrosporum* yeasts – what's new? *Mycoses.* 1997; 40 (suppl. 1): 29-32.
41. Archer-Dubon C, Icaza-Chávez ME, Orozco-Topete R, Reyes E, Baez-Martínez R, Ponce de Leon S. An epidemic outbreak of *Malassezia* folliculitis in three adult patients in an intensive care unit: a previously unrecognized nosocomial infection. *Int J Dermatol.* 1999; 38:453-456.
42. Gonzalez-Cuevas A, Alayeto J, Juncosa T, Garcia-Fructuoso MT, Moreno J, Latorre C. Sepsis neonatal por *Malassezia furfur*. *Rev Iberoam Micol.* 1999; 16:157-160.
43. Rapelanoro R, Mortureux P, Couprie B, Maleville J, Taieb A. Neonatal *Malassezia furfur* pustulosis. *Arch Dermatol.* 1996; 132 :190-193.
44. Carbajosa J, Vega EM, Alvarez LP, et al. ¿Cuál es la relación de *Pityrosporum ovale* con la papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Carteaud? *Dermatología Rev. Mex.* 1995;39:265-267.
45. Roberts SO, Lachapelle JM. Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud) and *Pityrosporum orbiculare* Br J Dermatol. 1969; 81:841-845.
46. Escobar ML, Carmona-Fonseca J, Santamaría L. Onicomycosis por *Malassezia*. *Rev Iberoam Micol.* 1999, 16: 225-229.
47. Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J, Jemec GB, Ottevanger V, Stahl Skov P, et al. Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22(5 Pt 1):739-42.
48. Alfonso I, Díaz MA, Sagaró B, Alfonso Y. Patogenia de la psoriasis a la luz de los conocimientos actuales. *Rev Cubana Med.* 2001; 40:122-34.
49. Hu Gang, Wei Yu-ping, Feng Jie. *Malassezia* infection: is there any chance or necessity in refractory acne? *Chin Med J.* 2010; 123: 628-632.
50. Gupta P, Chakrabarti A, Singhi S, Kumar P, Honnavar P, Rudramurthy SM. Skin Colonization by *Malassezia* spp. in hospitalized neonates and infants in a tertiary care centre in North India. *Mycopathologia.* 2014;178:267-72.
51. Civilia ES, Conti-Diaz IA, Vignale RA, Calegari LF. Onixis por *Malassezia (Pytirosporum) ovalis*. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1982; 10:343-346.
52. Prohic A, Kuskunovic-Vlahovljak S, Sadikovic TJ, Cavaljuga S. The prevalence and species composition of *Malassezia* yeasts in patients with clinically suspected onychomycosis. *Medical Archives.* 2015;69:81-4.
53. Rincon S, Cepero de García MC, Espinel-Ingroff A. A modified Christensen's urea and CLSI broth microdilution method for testing susceptibilities of six *Malassezia* species to voriconazole, itraconazole and ketoconazole J Clin Microbiol. 2006; 44: 3429-3431.

Pitiriasis versicolor

Marina Romero Navarrete

Definición

La pitiriasis versicolor (PV) es una micosis superficial, crónica, asintomática, afecta el estrato córneo, ocasionada por levaduras lipofílicas del género *Malassezia*, caracterizada por manchas hipocrómicas e hiperocrómicas con descamación fina, de predominio en tórax, hombros, brazos (1, 2, 3).

Sinonimia

Tiña, *tinea* versicolor, tiña flava, cromofitosis, mal de amor, manchas hepáticas.

Antecedentes

En 1846 Eichstedt propuso el origen micótico, en 1847 Sluyterb consideró al agente un dermatofito, en 1853 Robin lo denomina *Microsporum furfur* y al padecimiento *tinea versicolor*, en 1889 Baillon clasificó al hongo dentro del género *Malassezia*; Sabouraud en 1904 cambió el género y designó al agente como *Pityrosporum malassez*, posteriormente se reconocieron los nombres de *Malassezia furfur*,

Pityrosporum orbiculare y *ovale*, estos dos últimos ya no se utilizan. En la década de 1990-1999 Simmons, Guého y Guillot entre otros reorganizaron el género quedando solo como *Malassezia*, en la actualidad se reconocen 18 especies.

Etiología

Levaduras del género *Malassezia*, para 2021 se han identificado por PCR 10 especies como agentes en pitiriasis versicolor: *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. slooffiae*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. japonica*, *M. yamatoensis* y *M. dermatis* (4).

Las tres especies que predominan son: *Malassezia globosa*, *Malassezia sympodialis* y *Malassezia furfur* (5).

Epidemiología

De distribución mundial, la PV ha sido descrita en la región del Pacífico occidental en China, Japón, Vietnam. Asia sudoriental: India, Indonesia (6, 7).

Europa: España, Grecia, Italia, Reino Unido, Turquía. Asia sudoriental: Irán. En las Américas: Canadá, Argentina, Brasil, Chile, Panamá, República Dominicana.

Afecta ambos sexos. Comprende el 5 % de las micosis en general y el 20 % de las superficiales, su frecuencia en población de climas templados es de 0.5 % a 4 % y en tropicales hasta del 50 %, es más frecuente en época de verano (8, 9).

En 2005, en el Centro Dermatológico Pascua la PV representó 8.3 % de las micosis superficiales, en 1986 en Colombia su prevalencia en escolares fue de 19.3 % y en 1971 en República Dominicana, 2º lugar de micosis superficiales y en niños 13.3 % (10).

En México no es de reporte obligatorio en el sector salud, no se conoce incidencia y prevalencia oficiales, encontramos 3 publicaciones de 1982, 1984, 2000 en las que se reportan 390 casos de 20 estados (11, 12, 13).

Factores predisponentes

Calor, humedad, sudoración, piel seborreica, exposición solar, aplicación de cremas o sustancias oleosas en piel, uso de ropa de material sintético, de esteroides tópicos o sistémicos, deficiencias nutricionales, inmunosupresión (DM1-DM2, trasplantes, insuficiencia renal), predisposición genética (8, 9).

Patogenia

La infección se produce por invasión del estrato córneo, después de su conversión de comensal levaduriforme en parásito filamentoso, como consecuencia de alteraciones inmunológicas locales, no se sabe si la inflamación y descamación sea debida al efecto queratolítico o consecuencia de la sobrepopulación fúngica, o que la descamación sea del efecto queratolítico del hongo o de la transformación de triglicéridos en ácidos grasos irritantes.

Las hipótesis en relación con la variedad hipocrómica es que hay una disminución en la producción de melanina, también la pitiriacitrina segregada por las

levaduras puede contribuir, se ha comprobado que la producción de ácido azelaico estimulado por la luz solar y la luz UV de alta densidad afecta al melanocito. En la variedad hipercrómica parece ser que es debida al incremento en el tamaño de los melanosomas y a cambios en la distribución de estos en la piel, las especies de *Malassezia* responsables de pitiriasis versicolor son dimórficas y esto les confiere un factor de virulencia mayor (2, 3).

Taxonomía

El género *Malassezia* está clasificado en la división *Basidiomycotina*, subdivisión *Ustilagomycotina*, clase *Malasseziomycetes*, orden *Malasseziales*, familia *Malasseziaceae*.

Cuadro clínico

El período de incubación en promedio es de 15 días, es asintomática, algunos pacientes refieren prurito, de acuerdo con su cromatismo son hipercrómicas, hipocrómica, poslesional y atrófica. Por su localización corporal puede ser localizada, diseminada o eritrodérmica, afecta ambas caras del tronco, cuello, áreas proximales de los brazos, menos frecuentes axilas, ingle, glúteos, en muslos y piernas en mujeres que acostumbran a lubricar con sustancias o cremas grasosas. En lactantes y escolares predomina en cara (frente, mejillas, área preauricular, glabella, surcos nasogenianos) y de manera ocasional en el área del pañal. Caracterizada por manchas de color rosado, café claro, café oscuro, hipocrómicas, en ocasiones vitiligoides, lenticulares, punteadas, numulares, en placas, reticular o seudopapular que van de 2 mm hasta varios cm de diámetro, cubiertas de escama fina, la cual es más notable si se raspa la piel con una cureta o con la uña "signo de Besnier o del uñazo", el signo de Zileri (la descamación se hace evidente con el estiramiento de la piel) (**Figura 1 A, B, C, D, E, F**) (14, 15, 16).



Figura 1A. Pitiriasis versicolor hipocromiante tórax posterior aspecto cartográfico.



Figura 1B. Pitiriasis versicolor hipocromiante en lactante.



Figura 1C. Pitiriasis versicolor hipocromiante, con finas escamas, piel oleosa en cara de adolescente.



Figura 1D. Pitiriasis versicolor hiperchromiante en tórax y cara posterior de brazo.



Figura 1E. Pityriasis versicolor forma mixta, manchas hipocrómicas en brazo e hiperocrómicas en tórax anterior.



Figura 1F. Pityriasis versicolor vitiligoide, tórax posterior.

Diagnóstico

Se basa en las características clínicas de las lesiones.

Luz de Wood

Las lesiones presentan fluorescencia oro o amarillo-verdoso, la intensidad de la fluorescencia no siempre es proporcional a la extensión de las lesiones, sobre todo si la observación se hace en piel húmeda o con sudor. En un 3-6 % puede ser negativa.

Examen directo

Se efectúa raspado o se coloca cinta adhesiva transparente en las lesiones, se agrega KOH al 20 % y tinta Parker azul a partes iguales o de azul de metileno al 50 % con ácido acético al 5 %, o negro de clorazol, la tinción de Albert facilita la observación de estructuras que se tiñen de color púrpura. Se observan al microscopio levaduras gemantes unipolares de forma ovoide, esférica o alargada de 4 a 8 μm , se encuentran en cúmulos o racimos alternando con filamentos fragmentados, cortos y sinuosos, dando la imagen característica de “albóndigas con espagueti” (**Figura 2**).

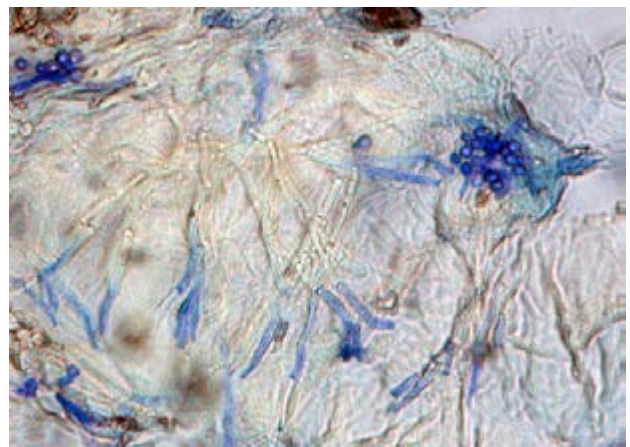


Figura 2. Examen directo con azul de metileno numerosos filamentos y levaduras.

Cultivo

No es necesario para el diagnóstico y habitualmente no se realiza en el laboratorio clínico. A excepción de *M. pachydermatis* que crece en medios de rutina, las otras especies son lipo-dependientes, se siembran en Agar Dixon modificado, a temperatura de 32 °C a 35 °C, 72 horas después puede observarse desarrollo de colonias con morfología macroscópica y microscópica de acuerdo con la especie (**Figura 3**) (2, 3, 17).



Figura 3. Cultivo en agar Dixon modificado, *Malassezia* spp.

Biología molecular

Para determinar especie, comparando fragmentos de restricción de ADN, sondas moleculares y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la secuenciación del gen β -tubulina y la técnica de MALDI-TOF.

Dermatoscopia

Pitiriasis versicolor hiperpigmentada se observa pigmentación marrón, difusa, discreta con escama fina. Pitiriasis versicolor hipopigmentada áreas blanquecinas limitadas con fina escama.

Biopsia

Se realiza solo en protocolos de investigación, se tiñen con hematoxilina y eosina, PAS o Gomori Grocott, se pueden observar en el estrato córneo hifas de 2-4 μ m y levaduras de 3-5 μ m, hay hiperqueratosis ortoqueratósica.

Una técnica sencilla es la biopsia de superficie con cianoacrilato y tinción de PAS (ácido periódico de Schiff).

Diagnóstico diferencial

En la pitiriasis versicolor hipopigmentada con: dermatitis solar hipopigmentada, pitiriasis alba, leucodermia residual, lepra indeterminada, dermatitis seborreica, casos acromiantes: vitíligo, nevos acrómicos (**Figura 4**).



Figura 4. Manchas acrómicas irregulares en cara, algunas confluyen y forman manchas de mayor tamaño, sin escamas, corresponde a vitíligo.

En la hiperpigmentada: pitiriasis rosada, nevos melanocíticos, léntigos, efélides, manchas café con leche, eritema.

Formas excepcionales: tiña del cuerpo, *tinea imbricata*, morfea, reacciones acneiformes.

Tratamiento

No hay un consenso sobre su manejo y la respuesta terapéutica es variable.

Tópico. Loción, espuma, crema o jabón con ácido salicílico o azufre al 1-3 %, toques yodados 1 %, ungüento de Whitfield, hiposulfito de sodio al 20 % en solución acuosa, tiosulfito de sodio al 20 % en solución acuosa o alcohólica, tolnaftato, tolclato, pirrolnitrina, ácido undecilénico crema, ácido retinoico crema o loción al 0.05 %, ciclopiroxolamina crema 1 %, terbinafina crema, solución, gel 1 %, butenafina crema o solución 1 %, imidazoles tópicos 1-2 %, champú con disulfuro de selenio 2.5 %, piritionato de zinc, ketoconazol 2 %; lociones, cremas y champú diario por 3-4 semanas, algunos autores recomiendan continuar cada mes con champú al 1 %, jabones o fórmulas magistrales.

Sistémico. Ketoconazol 400 mg en una dosis o 200 mg diario por 10-30 días. Itraconazol 100-200 mg

diario por 5 días. Fluconazol 150-300 mg una vez a la semana por 4-8 semanas. pramiconazol 200 mg cada 24 horas por 2-3 días (1, 18).

Recaídas

Se han descrito recurrencias, el 60 % en el primer año después del tratamiento y 80 % en el segundo. Se ha descrito recurrencias en Brasil por *M. japonica*.

Prevención

Se recomienda uso de ropa de algodón, evitar la aplicación tópica de aceites o glucocorticoides, control de enfermedades como la diabetes mellitus, algunos autores recomiendan antimicóticos en presentación de crema, polvo o champú, jabones con azufre o queratolíticos, ketoconazol vía oral 200 a 400 mg 2 días al mes o itraconazol 400 mg dosis única mensual.

Referencias

1. Arenas R. *Dermatología Atlas diagnóstico y tratamiento*. McGraw-Hill Interamericana, 7ª edición. México 2019: 519-24.
2. Arenas R., Torres GE. *Micología Médica ilustrada*. 6ª. Edición McGraw-Hill México 2019:101-114.
3. Bonifaz A. *Micología Médica Básica* 5ª. Edición McGraw-Hill México 2015:159-166.
4. Ramírez GJB, Carreño GEA, Soto OJA, Tarrago MVM, Mayorga RJA. Pitiriasis vericolor: una actualización. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2018;46(3):166-75.
5. Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Bazán-Mora E, Arévalo-López A, Valera-Bermejo A, López-Martínez R. Especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana. *Rev Iberoam Micol*. 2003; 20:141-144.
6. Tran Cam V, Van TN, Hau KT, Huu DL, Thi Minh PP, Huu SN, et al. Distribution of *Malassezia* Species from Scales of patient with pityriasis versicolor by culture in Vietnam. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7(2):184-186.

7. Talaee R, Katiraei F, Ghaderi M, Erami M, Kazeri Alavi A, Nazeri M. Molecular identification and prevalence of *Malassezia* species in pityriasis versicolor patients from Kashan, Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2014; 7(8). e11561.
8. Camargo SKA, Toledo BM, Mena CC, Ramirez CE, Toussaint CS, *et al.* Pityriasis versicolor in children and adolescents: an Update. *Curr Fungal Infect Rep.* 2019; 13:157-68.
9. Gay PM, Araiza AI, Araiza SJ, Bonifaz A. Pityriasis versicolor en niños y adolescentes. Actualización. *Dermatol Rev Mex.* 2022;66(1): 75-88.
10. Sánchez CAL, Fernández MRF, Moreno CG, Arenas R. Pityriasis versicolor y *Malassezia* spp: una revisión. *Dermatología CMQ.* 2014;12(1):52-57.
11. Arenas R. Pityriasis versicolor estudio de 100 casos mexicanos. *Bull Soc Mycol.* 1982;11(1): 65-8.
12. Masse ESE. Epidemiología de pityriasis versicolor en seis años de estudio. Tesis de posgrado. Centro Dermatológico Pascua. 1984.
13. Nassar DMDM y col. Pityriasis versicolor: Estudio de 50 casos y revisión de los nuevos conceptos sobre *Malassezia* sp. *Dermatol Rev Mex.* 2000;44(5): 209-15.
14. Cruz ChR, Vieille OP, Giusiano G, Sosa M de los A. Pityriasis versicolor por *Malassezia pachydermatis*: caso clínico. *Bol Micol.* 2010; 25:37-41.
15. Romero SK, Alves AA, Teixeira SMG, Furuchio CR, Valente N, Criado PR, Aoki V, Bernard G. Recurrent and disseminated pityriasis versicolor: a novel clinical form consequent to *Malassezia*-host interaction? *Med Hypotheses.* 2017; 109: 139-44.
16. Méndez A, Bonifaz A. Formas clínicas excepcionales de pityriasis versicolor. *Dermatol Rev Mex.* 2019;63(3):347-51.
17. Veasey JV, Avila RB, Miguel BAF, Muramatu LH. White piedra, black piedra, tinea versicolor, and tinea nigra: contribution to the diagnosis of superficial mycosis. *An Bras Dermatol.* 2017;92(3):413-6.
18. Gupta AK, *et al.* Pityriasis versicolor: an update on pharmacological treatment options. *Expert Opin Pharmacother.* 2014. 15(12): 1708-13.

Dermatitis seborreica

Marina Romero Navarrete

Definición

Dermatosis inflamatoria, eritemato-escamosa, crónica, recurrente, benigna, la escama es seca o untuosa blanco amarillenta o fina en su superficie, con variaciones en su extensión y morfología, su principal topografía en la piel cabelluda, cara, regiones esternal e interescapular y pliegues. Se desconoce la causa, se considera un padecimiento multifactorial (1, 2, 3).

Sinonimia

Pitiriasis *capitis*, *pityriasis simplex*, furfurácea, eczema seborreico, pitiriasis seca y esteatoide.

Epidemiología

Puede presentarse desde la infancia hasta la edad adulta, sin predilección de género, considerada dentro de las 10 primeras causas de consulta dermatológica, en recién nacidos la frecuencia es de 12 %, en padecimientos de piel cabelluda representa 25 % y

se observa en 30 a 80 % de pacientes con VIH-SIDA. No es de notificación obligatoria en el sector salud.

Patogénesis

No está bien definida, a pesar de que existe controversia se acepta que *Malassezia* es un patógeno importante en la presentación de la enfermedad ya que se ha comprobado que activa la vía alterna del complemento, lo que origina un proceso inflamatorio y por consecuencia eritema y descamación, se han descrito como agentes causales *M. restricta*, *M. globosa*, *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. sloofiae*, *M. yamatoensis*, en 2020 *M. arun-lokei* en Irán (4, 5, 6).

Factores predisponentes

Genéticos, emocionales, atópicos, neurológicos (enfermedad de Parkinson), endocrinos, bacterianos (estreptococo y estafilococo), hormonales, ambientales, alimentarios, inmunológicos, farmacológicos, fatiga, alcoholismo, diabetes mellitus 2, síndrome metabólico e hipertensión arterial.

Cuadro clínico

Las áreas más afectadas son cara (87.7 %) zona de la glabella, regiones malares, mentón, surcos nasogenianos, supraciliares, párpados, piel cabelluda (70.3 %), tronco (26.8 %), extremidades inferiores (2.3 %), extremidades superiores (1.3 %) y otros sitios (5.4 %).

Por lo general asintomática, entre el 5 % y 10 % de los casos severos manifiestan prurito en piel cabelluda o ardor cuando afecta la cara.

Presenta tres etapas: en los primeros tres meses de vida, la pubertad y en adultos entre 40 y 60 años. Es más severa en climas fríos, secos y durante periodos de estrés (4, 5, 7).

En adulto se subdivide en:

Pitiriasis capitis, afecta piel cabelluda, hay descamación blanquecina o grisácea y prurito leve (**Figura 1**).



Figura 1. Dermatitis seborreica de piel cabelluda (*pitiriasis capitis*).

Pitiriasis esteatoide. Afectación difusa de piel cabelluda hasta el margen frontal de implantación del pelo denominada “corona seborreica”, afectación de cejas, pliegues nasogenianos, hay eritema, escamas grandes grasosas de color amarillo aspecto sucio, con costras y exudado.

Dermatitis seborreica facial. Afectación simétrica de alas nasales, pliegues nasogenianos y mejillas, con distribución en alas de mariposa, presencia de eritema, descamación fina, fisuras y tapones foliculares, pueden afectar las regiones retroauriculares y conducto auditivo externo (**Figuras 2 y 3**).

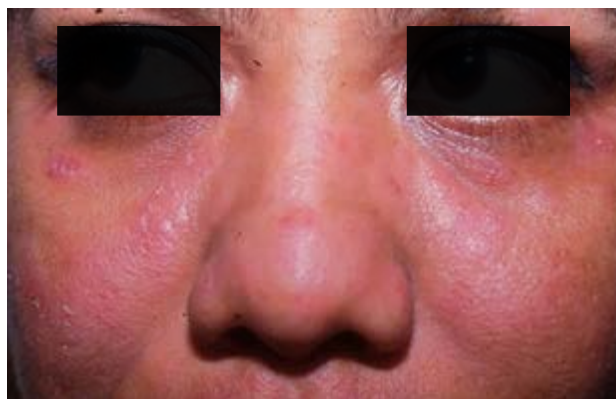


Figura 2. Dermatitis seborreica facial, en ambas mejillas, eritema y descamación.



Figura 3. Dermatitis seborreica, eritema, descamación en región preauricular y conducto auditivo externo.

Blefaritis marginal. Afecta el borde libre de párpados, hay eritema y descamación leve fina, puede haber orzuelo, pérdida parcial de las pestañas y acompañar a la dermatitis seborreica facial.

Dermatitis seborreica de barba, bigote y pubis. Hay enrojecimiento difuso, escamas, relacionada con pústulas foliculares.

Eccemátides seborreicas o figuradas. Se presentan en varones de más de 20 años.

Dermatitis seborreica intertriginosa. Predomina en varones de 40-50 años y en adolescentes obesos, aparece en axilas, ingle, pliegues infra mamarios, ombligo y región perianal, hay fisuras, eritema e inflamación intensa, escamas grasosas, puede haber infecciones agregadas con un olor fétido característico.

Dermatitis seborreica en SIDA. Difiere de la forma clásica, es más extensa y grave, en especial cuando los linfocitos TCD4 están en valores de 200 a 500/mm³.

En la edad pediátrica se subdivide en:

Dermatitis seborreica del niño. La costra de leche presente durante los tres primeros meses de vida, hay hiperplasia de glándulas sebáceas en dorso de nariz, placas escamosas oleosas de tamaño y forma variable en piel cabelluda, región centrofacial y la parte media de tórax anterior.

Dermatitis seborreica o eccema seborreico infantil. Inicia entre la tercera y cuarta semana de vida, afecta piel cabelluda y se extiende posteriormente a frente, cejas, pestañas, pliegues retroauriculares, alas nasales, pliegues del cuello, axilas, ingles, ombligo, genitales, región perianal, también puede presentarse de manera diseminada, hay eritema, escamas blanco amarillentas adherentes, oleosas de forma redonda u oval y tamaño variable, fisuras y placas eccematosas, prurito leve, en meses hay tendencia a la remisión espontánea, persistir o iniciar en lactantes mayores y escolares (**Figura 4**).



Figura 4. Lactante con afección en piel cabelluda y región frontal, escamas, eritema, piel oleosa.

Seudotiña amiantácea de Alibert. Presente en niños en piel cabelluda, hay escamas o una combinación de escamas y costras gruesas y estratificadas, color blanquecino o grisáceo, al levantarlas aparecen húmedas.

Eritrodermia descamativa de Leiner-Moussos. Síndrome de herencia autosómica recesiva con dermatitis seborreica, de inicio súbito a los 2-4 meses de edad, con predominio en niños con alimentación al seno materno; empieza en piel cabelluda y pliegues, evoluciona rápidamente a eritema intenso y descamación profusa, afectando toda la superficie cutánea, muy notoria en cara, está relacionada con candidosis de pliegues, diarrea e infecciones locales y sistémicas recurrentes por gramnegativos, con deficiencia funcional de C5, afectación del estado general, pudiendo presentarse emaciación y muerte.

Diagnóstico

Generalmente es clínico, es importante observar la topografía y morfología de las lesiones.

Examen directo

La toma de muestra es por raspado de las lesiones o con un fragmento de cinta adhesiva transparente, se agrega KOH al 10 %, se tiñe con tinta azul de metileno acético o solución de Albert, se aprecian blastoconidios.

Cultivo

Se realiza en Agar Dixon modificado para identificar la micromorfología del desarrollo de los cultivos, prueba de la catalasa y diferentes tipos de tensoactivos de tipo Tween, indican diferentes requerimientos lipídicos entre aislados de *Malassezia* ayudan en la identificación de especies.

Dermatoscopia

Se observan vasos punteados en distribución irregular y finas escamas amarillas en combinación o no con escamas blancas y en menor frecuencia tapones foliculares, áreas anaranjado-amarillentas o blanquecinas sin estructuras y vasos ramificados lineales (2, 3, 7, 8).

Diagnóstico diferencial

Psoriasis, dermatitis atópica, candidosis, tiña de la cabeza y de piel lampiña, dermatitis de la zona del pañal, fotosensibilización, pitiriasis rosada, pitiriasis versicolor, eritema, eritrodermias, pénfigo seborreico, enfermedad de Darier, secundarismo sífilítico, histiocitosis X de tipo Letterer-Siwe, lupus eritematoso sistémico, linfoma cutáneo.

Complicaciones

Puede observar corticoestropeo, dermatitis por contacto, candidosis, eccema e infecciones piógenas favorecidas por el pH alcalino.

Tratamiento

Se utilizan agentes no específicos queratolíticos, como alfa hidroxiácidos, ácido salicílico y el alquitrán de hulla. El succinato y gluconato de litio por su efecto antiinflamatorio y antifúngico. El zileutón es un inhibidor de la lipooxigenasa, impide la síntesis del sebo de manera transitoria. La keluamida como queratolítico y antiinflamatorio. El tacalcitol derivado de la vitamina D3 actúa sobre la piel modulando el crecimiento epidérmico, la queratinización y la inflamación. También metronidazol por su efecto antiinflamatorio, peróxido de benzoilo y propilenglicol.

Los antimicóticos y corticoesteroides tópicos son el tratamiento de primera línea, por periodos cortos para evitar efectos adversos, como: atrofia, telangiectasias, acné y dermatitis perioral, actúan reduciendo la inflamación.

Los inhibidores de la calcineurina (pimecrolimus y tacrolimus), se consideran una alternativa debido a su eficacia y seguridad, son antiinflamatorios a través de la inhibición de la producción de citocinas. Sin embargo, el tacrolimus también tiene actividad *in vitro* fungicida contra *Malassezia*.

Los antifúngicos son seguros, pueden prescribirse solos o combinados en todas las áreas de la piel, aun en piel sensible y en niños. Reducen la proliferación de *Malassezia* y la respuesta inflamatoria.

Entre los antimicóticos azólicos está: ketoconazol 2 %, bifonazol 1 %, fluconazol 2 % y sertaconazol 2 %. Las especies *M. globosa* y *M. restricta* han mostrado resistencia a estos derivados azólicos. Se ha prescrito terbinafina con buenos resultados.

La ciclopiroxolamina actúa a través de la inhibición de la captación celular de los compuestos esenciales, tiene acción antiinflamatoria, inhibe la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas. El pitirionato de cinc; es un derivado disulfurado, queratolítico con actividad antifúngica, inhibe el crecimiento del hongo

aumentando las concentraciones celulares de cobre, dañando las proteínas hierro-azufre que son esenciales para su metabolismo, se ha observado que su eficacia es menor a la del ketoconazol.

En un estudio realizado por Bonifaz y su grupo demostraron que la presentación de ciclopiroxolamina / piritionato de zinc /keluamida es una excelente opción, el esquema de tratamiento es la administración diaria durante una semana y posteriormente tres veces por semana; con este esquema se disminuyen los signos y síntomas en más de 50 % a la primera semana, mismos que continúan bajando a casi cero a la semana 4. La disminución del número de levaduras casi llega a cero y la repoblación se hace muy lentamente.

Se ha propuesto la utilización de antimicóticos por vía oral en casos extensos o que no responden a los tratamientos convencionales: ketoconazol 200

mg/día, cuatro semanas o 200 mg/día, 14 días, con buena respuesta, pero aumenta la posibilidad de efectos adversos, no es un tratamiento recomendado para todos los pacientes. Itraconazol 200 mg/día durante 6 días es efectivo, se considera una alternativa más segura. También terbinafina 250 mg/día durante cuatro semanas.

La isotretinoína vía oral, retinoide que controla la expresión de genes relacionados con la proliferación celular y acción específica en los sebocitos, reduce el tamaño y la secreción de la glándula sebácea, con efecto antiinflamatorio al disminuir la producción de interleucinas por los queratinocitos y sebocitos, diversos autores han mencionado su prescripción a dosis bajas como modalidad terapéutica eficaz contra la dermatitis seborreica moderada a severa (1, 4, 5).

Referencias

1. Arenas R. *Dermatología Atlas diagnóstico y tratamiento*. McGraw-Hill Interamericana, 7ª edición. México 2019: 68-73.
2. Arenas R, Torres GE. *Micología Médica ilustrada*. 6ª. Edición McGraw-Hill México 2019:106-08.
3. Bonifaz A. *Micología Médica Básica* 6ª. Edición McGraw-Hill México 2020:166-67.
4. Moreno VK, Calderón L, Bonifaz A. Dermatitis seborreica. Actualización. *Dermatol Rev Mex*. 2020; 64(1):39-49.
5. Medina CDE. Dermatitis seborreica: una revisión. *DCMQ*. 2014;12(2):135-41.
6. Sowell, J., Pena, S.M. & Elewski, B.E. Seborrheic Dermatitis in Older Adults: Pathogenesis and Treatment Options. *Drugs & Aging*. 2022. doi:10.1007/s40266-022-00930-5.
7. Sugita T, Tajima M, Takashima M, Amaya M, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A. A New Yeast, *Malassezia yamatoensis*, isolated from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects. *Microbiol Immunol*. 2004;48(8):579-83.
8. Gholami M, Mokhtari F, Mohammadi R. Identification of *Malassezia* species using direct PCR-sequencing on clinical samples from patients with pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis. *Curr Med Mycol*. 2020; 6(3): 21-26. DOI:10.18502/cmm.6.3.3984.

SECCIÓN III.
MICOSIS
SUBCUTÁNEAS

Avances en la fisiopatogenia y el tratamiento del actinomicetoma

Lucio Vera Cabrera, Mario C. Salinas Carmona

El micetoma es un padecimiento de la piel y del tejido celular subcutáneo, que puede involucrar músculo, estructuras óseas y órganos subyacentes del sitio afectado, y que puede ser ocasionado por bacterias del orden de los actinomicetales o por hongos (1, 2, 3).

En México, alrededor de 96.52 % de casos son originados por actinomicetos y *Nocardia brasiliensis* es el agente causal en alrededor del 65.58 % de los casos. Los micetomas predominan en las áreas subtropicales alrededor del trópico de Cáncer entre las latitudes 15°N y 30°S. El agente etiológico generalmente se introduce a través de heridas leves como los causados por espinas (2,3,4).

La variedad de agentes etiológicos alrededor del mundo refleja las diferencias ecológicas de estos microorganismos. En África, el agente principal de eumicetoma, *Madurella mycetomatis*, ha sido buscado en muestras de suelo y espinas de matorrales en zonas con alta incidencia epidemiológica, y aunque se ha detectado la presencia de su DNA, no ha sido posible aislarlo en cultivo (1, 5). En México, González-Ochoa aisló diversas cepas de *Nocardia* positivas a la hidrólisis de caseína, asumiendo su identidad como *N. brasiliensis*, ya que en ese entonces no se

disponía de métodos moleculares (6). Recientemente, Vera-Cabrera y cols. muestrearon diversas muestras de suelo del estado de Nuevo León, aislando diversas cepas de actinomicetos con la técnica de “paraffin bait” positivos a la hidrólisis de caseína, sin embargo, la identificación mediante análisis de secuenciación nucleotídica del operón RNA, ninguna de ellas resultó ser *N. brasiliensis*. Por lo que los nichos ecológicos de estos microorganismos están pendientes de describirse (7).

El micetoma predomina en los agricultores o trabajadores del campo, aunque también se han observado casos en trabajadores de la industria, profesionistas, amas de casa, y otras ocupaciones (1, 4). Las extremidades inferiores son el sitio más frecuentemente afectado, y en nuestro país la localización en el tronco, predominantemente en la región dorsal, constituye la segunda localización topográfica más frecuentemente observada (19.76 %) (1, 3, 4). Otras regiones afectadas con menor frecuencia son: la cabeza, el cuello, las extremidades superiores, la pared abdominal y la región perianal (8).

La enfermedad se caracteriza clínicamente por un aumento de volumen de los tejidos de

consistencia firme, y la presencia de abscesos y fístulas que drenan pus filante con gránulos constituidos por microcolonias del agente causal. Generalmente las lesiones no presentan dolor, y el diagnóstico se confirma con la identificación del actinomiceto mediante el estudio microscópico directo, el análisis histopatológico de las lesiones y el aislamiento del agente causal mediante cultivo. Los estudios de imagenología (rayos-X, tomografía) nos confirman si la enfermedad está localizada y/o diseminada a huesos y órganos subyacentes (1, 2, 3).

En el estudio histopatológico, el color, tamaño, consistencia de los granos, y sus características tinctoriales, nos orientan para determinar el género y en ocasiones la especie del agente causal. La metodología anteriormente descrita nos permite determinar si el micetoma es de origen actinomicético (bacteriano) o eumicético (causado por hongos) lo cual es importante para seleccionar el tratamiento más adecuado. En los primeros, las hifas son microsifonadas y en los últimos tienen las hifas macrosifonadas.

El advenimiento de la biología molecular nos ha permitido identificar nuevos agentes, por ejemplo, *Madurella pseudomycetomatis* y *Madurella fahalii* del complejo *M. mycetomatis*. De los actinomicetos algunas especies nuevas descritas incluyen *Actinomadura meyeræ* y diversas especies de *Nocardia* como *N. harenae* y *N. aobensis* (9). Además, el análisis de secuenciación nucleotídica ha permitido la identificación de nuevos agentes etiológicos (10, 11), y reconsiderar la clasificación de otros. Por ejemplo, *Madurella grisea* ha pasado a ser *Trematosphaeria grisea*, e inclusive algunos hongos identificados como *M. grisea* se ha demostrado mediante secuenciación del operon RNA que en realidad pertenecen a la especie *Nigrograna grisea* (5, 12).

Patogenia

Los agentes productores de micetoma son habitantes saprofiticos del suelo que al entrar al tejido cutáneo o subcutáneo mediante trauma con espinas o astillas enfrentan la primera línea de defensa: los fagocitos, particularmente los polimorfonucleares. Estas células se encargan de destruir la mayoría de los microorganismos invasores por ingestión y destrucción intra-fagolisosomal. De todas las especies de *Nocardia*, *N. brasiliensis* es la que más comúnmente se aísla de pacientes inmunocompetentes; el resto de las especies como *N. nova*, *N. farcinica* o *N. cyriacigeorgica* afectan generalmente pacientes inmunocomprometidos, aunque algunas especies pueden causar micetoma (13, 14). Recientemente se ha observado que al ensayar la actividad de alfa-defensinas de neutrófilos humanos contra *N. farcinica*, *N. nova*, *N. asteroides* ATCC 19247 y *N. brasiliensis*, esta última es resistente a todos estos péptidos microbicidas, lo cual le ha de permitir sobrevivir en los tejidos dentro de los fagocitos e iniciar la infección. Esta mayor virulencia quizá se asocie a una diferente composición química de la pared de *N. brasiliensis* que la hace más resistente a los agentes bacteriolíticos de los fagocitos.

Los micetomas, principalmente los causados por *N. brasiliensis* han sido reproducidos experimentalmente en ratones, ratas Lewis normales y ratas atímicas RNU/RNU. Durante la infección experimental, en los animales inmunológicamente normales (tanto ratas como ratones), se observa la aparición de inflamación en el área afectada y después de dos semanas post-inoculación se puede observar histológicamente la formación de gránulos de *N. brasiliensis* en el centro de un microabsceso (15).

En los ratones BALB/c a los 30 días después de la infección experimental aparecen microabscesos y fístulas por las cuales drena material

purulento con los gránulos conteniendo microcolonias de *Nocardia brasiliensis* (16). Por el contrario, en los animales atímicos se observa una diseminación de la bacteria a otros órganos, causando la muerte del animal (17).

Estudios realizados para determinar si existe una inmunodeficiencia humoral o celular en pacientes con actinomicetoma, no han sido concluyentes hasta la fecha (18, 19). Por otro lado, se han realizado diversos estudios con polisacáridos y extractos citoplásmicos de antígenos bacterianos para determinar la inmunoreactividad en pacientes con micetoma, sin embargo, estos han mostrado reacción cruzada con pacientes PPD positivos lo cual ha limitado su utilidad clínica. Para determinar la participación de la inmunidad humoral, se han llevado a cabo estudios con *Nocardia asteroides* encontrándose 2 proteínas de 31- y 55- kDa en filtrados de esta bacteria las cuales reaccionan con sueros de pacientes con nocardiosis pulmonar. La proteína de 55-kDa no reacciona con los sueros de pacientes con tuberculosis, pero sí con sueros obtenidos de pacientes con infección por micetoma por *N. brasiliensis* y por *N. otitidiscaviarum*. Esto nos sugiere una estrecha relación filogenética entre estos actinomicetos nocardioformes, lo cual ha sido corroborado mediante análisis del gen que codifica para el RNA ribosómico de 16S (12), y un fragmento del gen de la catalasa de *Nocardia brasiliensis* (20, 21).

En el caso de *N. brasiliensis*, se ha logrado la identificación de 3 proteínas inmunodominantes de un extracto celular, con un peso molecular aproximado 24- 26-Y 61-kDa. Los antígenos proteicos semi-purificados de 24- y 26-kDa han sido analizados con un panel de sueros de pacientes con micetoma por *Nocardia*, y dada su excelente especificidad y sensibilidad, se ha desarrollado una prueba serológica de ELISA que permite apoyar el diagnóstico de la enfermedad causada por *N. brasiliensis* (19, 22, 23). Esta

prueba no cruza con sueros de pacientes con lepra ni con tuberculosis y coadyuva a determinar el grado de actividad de la enfermedad durante y después de finalizado el tratamiento.

El micetoma actinomicético es generalmente más agresivo y se disemina más rápidamente que el eumicético, esto es debido probablemente a la producción, en el primero, de sustancias que destruyen el tejido y facilitan la difusión de los microorganismos. Diversas sustancias con actividad proteolítica han sido encontradas en *N. brasiliensis*. Salinas-Carmona y col. han identificado 2 grupos de proteasas en este microorganismo y se ha observado que la inmunización activa de ratones BALB/c con estas proteicas confiere resistencia parcial al desarrollo de micetoma experimental (24, 25).

El micetoma se observa con más frecuencia en pacientes masculinos que en femeninos en una relación de 4: 1; aunque tradicionalmente se considera que esto es debido al factor ocupacional ya el hombre sale con mayor frecuencia a realizar trabajo en el campo lo cual aumenta la probabilidad de inoculaciones del actinomiceto a través de heridas y punturas con espinas y astillas mientras que en la mujer estas actividades son menos frecuentes; otras posibilidad podría ser que el estradiol limita el desarrollo de micetomas en animales tratados con hormonas (4). Por otro lado, la progesterona y la testosterona parecen inducir una enfermedad más grave. Estos estudios in vitro sugieren que las hormonas participan en la relación hospedero-parásito en el micetoma causado por *N. brasiliensis* (26).

Estudios recientes de Salinas y col. señalan que sueros de ratones curados espontáneamente de micetomas inyectados a otros ratones no impide el desarrollo de micetomas experimentales (16). El mismo grupo demostró que anticuerpos del isotipo IgM eran capaces de conferir protección específica contra el desarrollo experimental de

actinomicetoma por *Nocardia brasiliensis* en ratones inmunocompetentes de la cepa BALB/c (24, 25).

Hasta ahora se ha considerado como dogma que el desarrollo del micetoma depende del contacto con el agente etiológico y el consecuente desarrollo de infección. Con el reciente desarrollo de la genómica, se ha observado que cada individuo tiene información genética que puede ser diferente a los demás, predisponiéndolo a enfermedades de tipo metabólico, endocrinológico, oncológico, o infeccioso. En el caso de pacientes con micetoma por *M. mycetomatis* se han observado la presencia de polimorfismos en diversos genes que se asocian al desarrollo de la infección. Entre ellos varios SNP's (polimorfismos nucleotídicos simples) en los genes de la interleucina 18 (CXCL8), de su receptor (CXCR2) y del receptor 1 del complemento (CR1). Además, la presencia de polimorfismo en el gen para la catecol-o-metiltransferasa y la sintetasa de NO (NOS2) se asocian no solo a la presencia de micetoma, pero también al tamaño de las lesiones; las mutaciones en estos últimos dos genes se observan más frecuentemente en micetomas extensos, masivos (27, 28).

La simplificación de las técnicas de secuenciación que permiten el análisis de un individuo completo en 1 o dos meses, nos permitirá una exploración más extensa de los factores genéticos de los cuales depende el desarrollo del micetoma.

La inflamación aguda y crónica coexisten en los microabscesos causados por *N. brasiliensis* en ratones infectados experimentalmente, en el tejido infectado se han demostrado citocinas pro- y anti- inflamatorias, pero definitivamente también se comprobó que hay un ambiente supresor comparado con una respuesta inmune sistémica aumentada tanto de anticuerpos IgG como por la proliferación aumentada estimulada con fitohemaglutinina (PHA) o la inducida por antígenos proteicos derivados de *N. brasiliensis* (16).

Tratamiento

Diversos antimicrobianos y antibióticos han sido empleados en el tratamiento de los actinomicetomas. Después de aislar la bacteria la conducta más apropiada es realizar estudios de sensibilidad a los diversos antibióticos y antimicrobianos disponibles. El tratamiento para los casos no complicados, resistentes o severos se realiza con trimetoprim-sulfametoxazol a una dosis de 8 y 40 mg respectivamente por kg de peso por día hasta la remisión clínica y bacteriológica de la enfermedad. Esto puede llevarse de varios meses a varios años. Otra alternativa es el uso de la combinación amoxicilina-acido clavulánico (500 mg cada 8 h por 6 meses) la cual ha sido empleada con éxito en un número limitado de pacientes que no han respondido al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol y otros antimicrobianos.

En casos de localizaciones en tórax, cabeza o en casos resistentes al tratamiento, se indica el empleo de la combinación amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol. La asociación de estos tres fármacos tiene un efecto sinérgico y/o de adición en las cepas susceptibles de *N. brasiliensis* y logra la cura de la enfermedad en alrededor del 95 % de los pacientes tratados en un periodo de entre 5 a 20 semanas de tratamiento. La amikacina debe de emplearse en individuos sin alteraciones renales y auditivas y los pacientes no deben de tomar medicamentos adicionales que puedan inducir daño ótico o renal. En los pacientes tratados con este aminoglucósido se deben de realizar audiometrías y depuraciones de creatinina cada 3 semanas, así como una biometría hemática y perfil bioquímico, repetidos cada 5 semanas durante el tratamiento.

La amikacina se administra en una dosis de 15 mg por kg IM o IV por día durante las 3 semanas de cada ciclo. Dependiendo de los resultados de la

audiometría, así como de la evolución clínica y bacteriológica de la enfermedad, se puede administrar este tratamiento por un total de 5, 10, 15 o 20 semanas (1, 2, 3, o 4 ciclos de tratamiento). Si la depuración de creatinina disminuye deberá de ajustarse la dosis del aminoglucósido. El trimetoprim-sulfametoxazol se indica a una dosis de 8 y 40 mg por kg por día y es administrado simultáneamente con la amikacina durante las 5 semanas de cada ciclo. Con este tratamiento se ha logrado obtener la cura del 95 % de los actinomicetomas tratados (29).

En casos resistentes al tratamiento con amikacina se puede cambiar esta por la netilmicina (entre 3 y 4.5 mg/kg/día IM). Estudios recientes in vitro sugieren la posible utilidad terapéutica de gatifloxacina, moxifloxacina, isepamicina y linezolid. El linezolid ha sido probado en casos clínicos de nocardiosis subcutáneas, observándose una buena respuesta clínica (30, 31). Sin embargo, la aplicación por periodos largos de este compuesto (hasta nueve meses) en humanos puede producir efectos secundarios,

tales como mielo supresión y neuropatía periférica (32). Otra oxazolidinona, el tedizolid (fosfato de tedizolid, Sivextro, Cubist Pharmaceuticals), ha demostrado ser 4 a 16 veces más efectiva que linezolid, y en ensayos in vitro y en vivo se ha observado visto muy activa contra *N. brasiliensis* y otras especies de *Nocardia*, lo que abre otra alternativa de tratamiento para los casos difíciles o resistentes al tratamiento convencional (33, 34, 35, 36).

En el manejo terapéutico de los eumicetomas puede utilizarse la resección quirúrgica en combinación con el uso de imidazoles como: ketoconazol 200 a 400 mg/día, triazoles como el itraconazol 200 a 400 mg/día, y/o alilaminas como la terbinafina 250 a 500 mg/día, todos estos medicamentos administrados por periodos de tiempo prolongado (meses o años) (5, 37). De los azoles de reciente introducción, el posaconazol (800 mg/día) ha demostrado ser efectivo en algunos casos resistentes de eumicetoma (38, 39); el voriconazol (400 mg/día) también ha sido reportado útil en algunos casos por *S. apiospermum* (40, 41).

Referencias

1. Maghoub ES, Murray IG. *Mycetoma*. London: Williams Heinemann Medical Books, 1973, p.115.
2. Welsh O, Salinas MC, Rodriguez MA. Mycetoma. En P.D. Hoepfich, M.C. Jordan and A.R. Ronald (eds.), *Infectious Diseases*, 5th ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia; 1994. p. 1405.
3. Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC. Mycetoma. *Clin Dermatol*. 2007;25:195-202.
4. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Bonifaz A, Arenas R, Mayorga J, Welsh O, et al. Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. *Gac Med Mex*. 2013;149:586-592.
5. Fahal AH, Rahman IA, El-Hassan AM, Rahman ME, Zijlstra EE. The safety and efficacy of itraconazole for the treatment of patients with eumycetoma due to *Madurella mycetomatis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105:127-32.

6. Gonzalez-Ochoa A. Mycetoma by *Nocardia brasiliensis*. Isolation of the agent from soils. *Rev Inst Salubr Enferm Trop*. 1962;22:15-24.
7. Vera-Cabrera L, Johnson WM, Welsh O, Resendiz-Uresti FL, Salinas-Carmona MC. Distribution of a *Nocardia brasiliensis* catalase gene fragment in members of the genera *Nocardia*, *Gordona*, and *Rhodococcus*. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1971-1976.
8. Welsh O, Morales-Toquero A, Vera-Cabrera L, Vazquez-Martinez O, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani. Actinomycetoma of the scalp after a car accident. *Int J Dermatol*. 2011; 50:854-857.
9. Kresch-Tronik NS, Carrillo-Casas EM, Arenas R, Atoche C, Ochoa-Carrera LA, Xicohtencatl-Cortes J, et al. *Nocardia harenae* uncommon causative organism of mycetoma: report on two patients. *J Med Microbiol*. 2012; 61(Pt 8):1153-1155. doi: 10.1099/jmm.0.042044-0.
10. Iriart X, Binois R, Fior A, Blanchet D, Berry A, Cassaing S, et al. Eumycetoma caused by *Diaporthe phaseolorum* (*Phomopsis phaseoli*): a case report and a mini-review of *Diaporthe/Phomopsis* spp. invasive infections in humans. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1492-1494.
11. Katkar VJ, Tankhiwale SS, Kurhade A. *Fusarium solani* mycetoma. *Indian J Dermatol*. 2011; 56:315-7.
12. Ahmed A, Adelman D, Fahal A, Verbrugh H, van Belkum A, de Hoog S. Environmental occurrence of *Madurella mycetomatis*, the major agent of human eumycetoma in Sudan. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1031-1036. doi:10.1128/jcm.40.3.1031-1036.2002
13. Adhikari L, Dey S, Pal R.J. Mycetoma due to *Nocardia farcinica*. *Glob Infect Dis*. 2010;2:194-195.
14. Zoropogui A, Pujic P, Normand P, Barbe V, Beaman B, Beaman L, et al. Genome Sequence of the Human- and Animal-Pathogenic Strain *Nocardia cyriacigeorgica* GUH-2. *J Bacteriol*. 2012;194:2098-2099.
15. Vera-Cabrera L, Rodríguez-Quintanilla MA, Boiron P, Salinas-Carmona MC, Welsh O. Experimental mycetoma by *Nocardia brasiliensis* in rats. *J Mycol Méd*. 1998;8:183-187.
16. Salinas-Carmona M.C, Torres-López E, Ramos AI, Licón-Trillo, A, Gonzalez-Spencer D. Immune response to *Nocardia brasiliensis* antigens in an experimental model of actinomycetoma in BALB/c mice. *Infect Immun*. 1999;67:2428-2432.
17. Folb PI, Timme A, Horowitz A. *Nocardia* infections in congenitally athymic (nude) mice and in other inbred mouse strains. *Infect Immun*. 1977;18:459-466.
18. Licon-Trillo A, Angeles Castro-Corona M, Salinas-Carmona MC. Immunogenicity and biophysical properties of a *Nocardia brasiliensis* protease involved in pathogenesis of mycetoma. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;37:37-44.
19. Tsuboi R, Yamaguchi T, Matsuda K, Ogawa H. Extracellular proteinase production and the pathogenicity of *Nocardia*. *Arch Dermatol Res*. 1989;281:78-80.
20. Salinas-Carmona MC, Torres-Lopez E. Role of passive humoral immunity in experimental mycetoma by *Nocardia brasiliensis*. *Annals N Y Acad Sci*. 1996;797:263-265.
21. Salinas-Carmona MC, Vera L, Welsh O, Rodriguez MA. Antibody response to *Nocardia brasiliensis* in man. *Zentralbl Bakteri*. 1992;276:390-397.
22. Sugar AM, Schoolnik GK, Stevens DA. Antibody response in human nocardiosis: identification of two immunodominant culture-filtrate antigens derived from *Nocardia asteroides*. *J Infect Dis*. 1985;151:895-901.

23. Salinas-Carmona MC, Welsh O, Casillas SM. Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infections. *J Clin Microbiol.* 1993;31:2901-2906.
24. Salinas-Carmona MC, Perez-Rivera I. Immunity through immunoglobulin M protects mice from an experimental actinomycetoma infection by *Nocardia brasiliensis*. *Infect Immun.* 2004;72:5597-5604.
25. Salinas-Carmona MC, Ramos AI, Perez-Rivera I. Immunogenicity is unrelated to protective immunity when induced by soluble and particulate antigens from *Nocardia brasiliensis* in BALB/c mice. *Microb Infect.* 2006;8:2531-2538.
26. Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Manzano-Gayosso P. *Nocardia brasiliensis*: in vitro and in vivo growth response to steroid sex hormones. *Mycopathologia.* 1995;132:79-85.
27. Van de Sande WW, Fahal A, Verbrugh H, van Belkum A. Polymorphisms in genes involved in innate immunity predispose toward mycetoma susceptibility. *J Immunol.* 2007;179:3065-3074.
28. Van de Sande WW, Fahal A, Tavakol M, van Belkum A. Polymorphisms in catechol-O-methyltransferase and cytochrome p450 subfamily 19 genes predispose towards *Madurella mycetomatis*-induced mycetoma susceptibility. *Med Mycol.* 2010;48:959-968. doi: 10.3109/13693781003636680.
29. Welsh O, Saucedo E, Gonzalez J, Ocampo J. Amikacin alone and in combination with trimethoprim sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:443-448.
30. Vera-Cabrera L., Gómez-Flores A, Escalante-Fuentes WG, Welsh O. In vitro activity of PNU-100766 (Linezolid), a new oxazolidinone antimicrobial, against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:3629-3730.
31. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis.* 2003;36:313-318.
32. Anger HA, Dworkin F, Sharma S, Munsiff SS, Nilsen DM, Ahuja SD. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:775-783.
33. Vera-Cabrera L, Gonzalez E, Choi SH, Welsh O. In vitro activity of new antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:602-604.
34. Vera-Cabrera L, Espinoza-González NA, Welsh O, Ocampo-Candiani J, Castro-Garza J. Activity of novel oxazolidinones against *Nocardia brasiliensis* growing within THP-1 macrophages. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1013-1017.
35. Vera-Cabrera L, Campos-Rivera MP, Escalante-Fuentes WG, Pucci MJ, Ocampo-Candiani J, Welsh O. In vitro activity of ACH-702, a new isothiazoloquinolone, against *Nocardia brasiliensis* compared with econazole and the carbapenems imipenem and meropenem alone or in combination with clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2191-2193.
36. Espinoza-González NA, Welsh O, de Torres NW, Cavazos-Rocha N, Ocampo-Candiani J, Said-Fernandez S, et al. Efficacy of DA-7218, a new oxazolidinone prodrug, in the treatment of experimental actinomycetoma produced by *Nocardia brasiliensis*. *Molecules.* 2008; 13:31-40.
37. van Belkum A, Fahal AH, van de Sande WW. In vitro susceptibility of *Madurella mycetomatis* to posaconazole and terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1771-1773.

38. Difonzo EM, Massi D, Vanzi L, Lotti L, Agnoletti AF, Baldinotti V. *Madurella mycetomatis* mycetoma treated successfully with oral posaconazole. *J Chemother*. 2011; 23:243-244.
39. Negroni R, Tobón A, Bustamante B, Shikanai-Yasuda MA, Patino H, Restrepo A. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005;47:339-346.
40. Cartwright KE, Clark TW, Hussain AM, Wiselka M, Borman A, Johnson EM. Eumycetoma of the hand caused by *Leptosphaeria tompkinsii* and refractory to medical therapy with voriconazole. *Mycopathologia*. 2011;172:311-315
41. Porte L, Khatibi S, Hajj LE, Cassaing S, Berry A, Massip P, et al. *Scedosporium apiospermum* mycetoma with bone involvement successfully treated with voriconazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:891-894.

Micetoma: clínica, diagnóstico diferencial y tratamiento

Lucio Vera Cabrera

Introducción

El micetoma es una enfermedad infecciosa causada por actinomicetos y hongos del medio ambiente, caracterizada por aumento del volumen de la zona afectada, la producción de fistulas y la presencia de granos del agente etiológico (1-2) (**Figura 1**).

Estas características clínicas tan parecidas hacen importante distinguir si el agente etiológico es un hongo o una bacteria, ya que difieren en su esquema terapéutico. La enfermedad puede producir desfiguramiento y/o estigmatización, y afecta poblaciones vulnerables de zonas tropicales semidesérticas. Los casos extensos son particularmente difíciles de tratar, dada la gran cantidad de tejido fibrótico producido por la respuesta inmune, y la escasa cantidad de opciones terapéuticas.

En el 2016, la Organización Mundial para la Salud (OMS), la agregó a la lista de enfermedades consideradas como “descuidadas” por los sistemas de salud y de investigación (3). A partir de entonces se ha observado un incremento notorio en el desarrollo de nuevas técnicas de investigación y nuevos fármacos, principalmente para el producido por hongos, que tiene el peor pronóstico.

Agentes etiológicos

De los 19,494 casos reportados a nivel mundial, la mitad es producida por hongos, principalmente *Madurella mycetomatis* y *Trematosphaeria grisea*, y la otra mitad por bacterias, particularmente de los géneros *Nocardia*, *Actinomadura* y *Streptomyces* (**Cuadro 1**) (4). Ocasionalmente se han reportado casos por *Nocardiosis* spp. Las técnicas de secuenciación nucleotídica han mejorado la detección precisa del agente etiológico y el reconocimiento de nuevas especies causales. Recientemente, mediante el uso de estas técnicas, se ha expandido la identificación de especies causantes de micetoma y actualmente se han reportado más de 56 microorganismos que causan micetoma (3).

Madurella mycetomatis es responsable de alrededor del 70 % de los eumicetomas (**Figura 2**). Otros hongos también aislados incluyen *Trematosphaeria (Madurella) grisea*, *Medicopsis romeroi*, *Scedosporium boydii*, *Falciformispora (Leptosphaeria) senegalensis* y *Nigrograna mackinnonii* (4). Más raramente, también se han informado casos de micetoma producidos por especies de *Aspergillus*,



Figura 1. Micetoma actinomictético de la rodilla (izq) y del pie (der) por *Nocardia brasiliensis*. Aquí se observa la tríada característica del micetoma que consiste en aumento de volumen, la presencia de fistulas y la producción de granos.

Cuadro 1. Micetoma: características generales de los granos de los agentes etiológicos más comúnmente reportados

Microorganismo	Características generales de los granos
Actinomicetos	
<i>Nocardia brasiliensis</i>	Microscópico, blanco-amarillento, lobulado, ovals o reniformes, de 80 a 200 micras de tamaño.
<i>Actinomadura madurae</i>	Blanco amarillento, rosado o rojizo, grandes, de 1 a 10 mm, con bordes irregulares.
<i>Actinomadura pelletieri</i>	De color rosa a rojo, duros, esféricos, de 200 a 500 micras.
<i>Streptomyces somaliensis</i>	Blanco-amarillento, duro, redondeado u ovalado, de 500 a 2000 micras.
Eumicetos	
<i>Madurella mycetomatis</i>	Negro, duro, redondo, oval o lobulado. Granos grandes de 500 a 5000 micras.
<i>Trematosphaeria grisea</i>	Granos negros, de consistencia variable, redondeado, oval o lobulado de 300 a 600 micras.
<i>Scedosporium boydii</i>	Granos blancos, suaves, ovalados, reniformes o multi-lobulados, de 1 a 2 mm.

Acremonium, *Curvularia*, *Cylindrocarpon*, *Fusarium*, *Phaeoacremonium* y *Trichophyton*.

En cuanto a los actinomicetomas, los más prevalentes son *Nocardia brasiliensis* (**Figura 3**), *Actinomadura madurae*, *Actinomadura pelletieri* y *Streptomyces somaliensis*. *N. asteroides* se

consideraba anteriormente una causa algo común de actinomicetoma, aunque el estudio molecular de estas especies ha demostrado que realmente se trata de otras especies de *Nocardia*, incluidas *N. otitidiscaviarum*, *N. harenae*, *N. wallacei* y *N. takadensis*, etcétera (5).

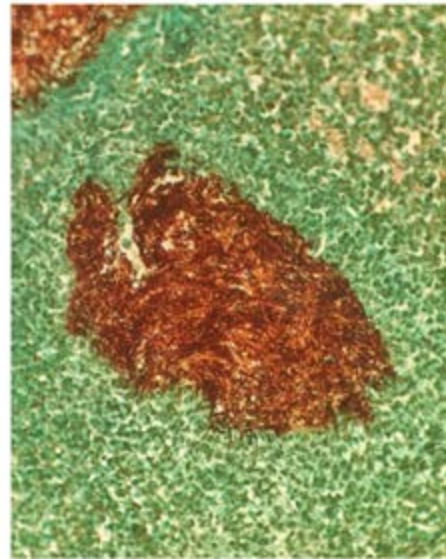


Figura 2. Eumicetoma. A la izq, colonia de *Madurella mycetomatis* en agar Sabouraud donde se muestra la típica colonia velloso, amarillenta, que produce un pigmento soluble (pio-melanina). A la derecha, grano de *M.mycetomatis* producido en ratas Wistar, teñido con Grocott (40x).

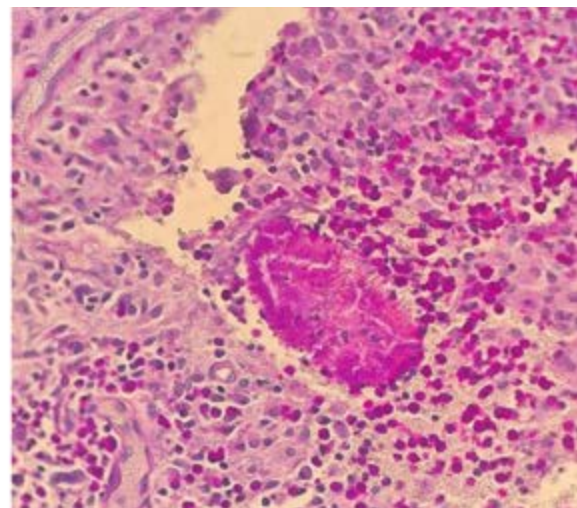


Figura 3. Micetoma actinomicético. A la izq, colonia en agar Sabouraud de *Nocardia brasiliensis*. Der, gránulo de este microorganismo en un caso de micetoma humano. Se observa un infiltrado de tipo mixto con abundantes neutrófilos, así como la presencia de linfocitos e histiocitos. Tinción de PAS, 40x.

Manifestaciones clínicas

El micetoma comienza como un nódulo indoloro en la zona del traumatismo inicial. Generalmente hay referencia de trauma con espinas, astillas, objetos metálicos contaminados, leños, rayos de bicicleta, etc. A partir de este inóculo la infección progresa lentamente y se esparce hacia los tejidos formando cavidades interconectadas que drena a la superficie un líquido filante, seroso, purulento que contiene los granos del agente etiológico (**Figura 3**). *Nocardia brasiliensis* posee gran cantidad de enzimas líticas entre ellas peptidasas, hialuronidasas, colagenasas, y lipasas que favorecen su diseminación tisular. En comparación, la evolución clínica de los eumicetomas es más lenta.

A diferencia de otras infecciones bacterianas, no existe fiebre y el dolor es muy limitado. Este proceso ocurre durante meses o años, y se pueden producir lesiones muy extensas con múltiples nódulos, fístulas, edema y deformidad. Las fístulas drenan una secreción seropurulenta o serosanguinolenta que contiene los granos del agente etiológico. La tríada clásica de micetoma consiste en una masa subcutánea indolora, formación de senos nasales y secreción que contiene granos. El pie es la topografía más común seguida de las manos, los brazos, las piernas y el tronco. Los hombres se ven 3-4 veces más afectados que las mujeres. Los trabajadores agrícolas y los granjeros son las ocupaciones más frecuentes reportadas. Puede afectar a cualquier grupo de edad, pero las décadas más comunes son de 20 a 40 años. La afectación ósea puede provocar fracturas patológicas y dolor. Con poca frecuencia, las infecciones avanzadas pueden causar afectación pulmonar, del sistema nervioso central, gastrointestinal o genitourinaria. Clínicamente, el eumicetoma y el actinomicetoma son indistinguibles. El actinomicetoma tiende a afectar el hueso antes, tiene

más senos y se disemina más rápidamente que el eumicetoma. Aquellos casos que afectan el tronco, cabeza, o abdomen, pueden afectar órganos subyacentes por extensión. Aquellos micetomas actinomicéticos en la espalda, pueden diseminarse a tejidos contiguos, destruir los cuerpos vertebrales, y producir compresión de la medula espinal que derive en hemi- o cuadriplejía. En estos casos es importante dar un tratamiento más agresivo (2).

Diagnóstico

Además de la observación clínica y el interrogatorio, el abordaje diagnóstico en un paciente con sospecha de micetoma incluye: el examen micológico directo de los granos, los cultivos bacterianos y fúngicos, el estudio de biopsia de piel y los métodos de imagenología (radiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética y ultrasonido).

Los agentes de micetoma son hongos filamentosos o bacterias que, en lugar de dividirse y separarse, tienen la característica de formar extensas microcolonias constituidas por filamentos bacterianos. El examen microscópico directo de la secreción, con o sin hidróxido de potasio al 10 %, puede confirmar el diagnóstico al revelar estas microcolonias o granos. El color, la morfología y el tamaño de los granos sugieren el agente etiológico (**Cuadro 1**). Van desde los microscópicos, por abajo del límite de resolución del microscopio óptico (0.22 mm), a aquellos de más de 1 mm. Pueden ser blancos, negros, amarillos o rojos dependiendo del agente etiológico (**Figura 4**) (1).

Además del examen directo, puede obtenerse un fragmento de tejido (biopsia) para cultivo y/o análisis histopatológico, o emplear la citología por aspiración con aguja fina. En el análisis histopatológico, se observará un infiltrado granulomatoso que

rodea los granos. En general es un infiltrado mixto con abundantes neutrófilos, histiocitos, linfocitos y fibroblastos (**Figura 4**). En la tinción con H y E podemos darnos idea de la identidad del agente etiológico actinomicético. *Actinomadura madurae* presenta granos de cerca de 1 mm intensamente basófilos con bordes irregulares los granos de *A. pelletieri* se observan de color rojo de tamaño semejante, pero

partidos en fragmentos (como platos rotos). El grano de *S. somaliensis* es también aproximadamente 1 mm y al cortarlo la cuchilla deja espacios en blanco, con aspecto de “rebanada de papa”. Los granos de *Nocardia* son más pequeños de 80 a 200 micras, arriñonados y Kinyoun positivos (**Figura 4**). La tinción de PAS y la tinción argéntica con metenamina de Grocott resaltan las hifas fúngicas cortadas por

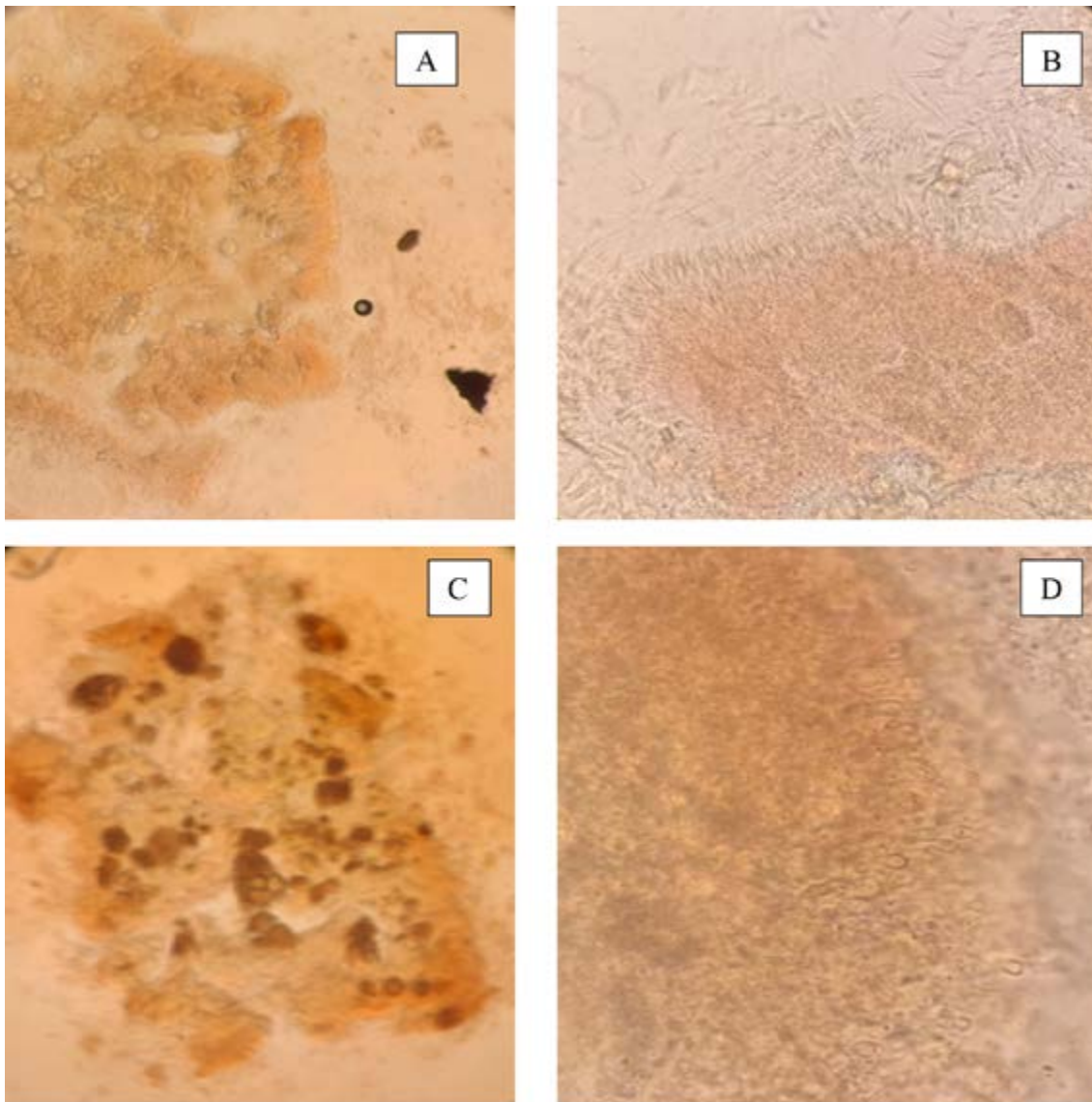


Figura 4. Micetoma. A: grano de *A. madurae* (50x). B: Borde del grano, obsérvense los filamentos microsifonados de menos de 1 micra de diámetro. C: Grano eumicético, 50x. D: Borde del grano, donde se muestran las hifas del hongo.

la cuchilla en forma transversal o vertical, y evidencian la presencia de una sustancia amorfa entre las hifas denominada cemento (**Figura 4**). Las tinciones de Gram, Kinyoun o Brown-Brenn pueden emplearse para evidenciar diversos actinomicetos.

Los estudios de imagenología son importantes para determinar la extensión del daño del tejido subcutáneo (**Figura 5**) (6). Mediante el estudio de resonancia se pueden observar las cavidades producidas en el tejido subcutáneo (“dot in a circle”) y que pueden servir para evaluar el efecto del tratamiento.

Las muestras de descarga de pus y de biopsia deben cultivarse en medios de aislamiento de bacterias, y hongos. Se deben cultivar en tubos de ensayo

o botellas, ya que debe de esperarse 4-6 semanas para descartarlos como negativos, y los medios en las placas de Petri se deshidratarían fácilmente. En el caso de las colonias de *Nocardia*, estas son irregulares, con pliegues, de aspecto seco. Algunos micólogos las describen con apariencia de palomitas de maíz (**Figura 4**). *Actinomadurea* produce colonias rugosas, ceras, de color blanco-amarillento o con producción de pigmento no difusible que le da a la colonia un color rosa a rojo debido a la producción de prodigiosina. Los eumicetos producen colonias algodonosas hialinas, como en el caso de *Scedosporium apiospermum* u oscuras, melánicas, como *Madurella micetomatis* (**Figura 3**). Aunque las características

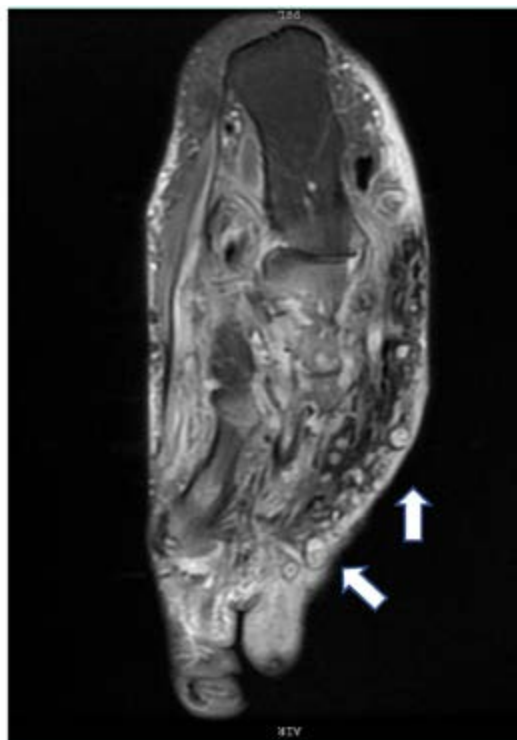


Figura 5. Análisis de resonancia magnética de un micetoma podal. Las flechas señalan en la imagen el típico “dot in a circle” observado en esta entidad que representan las “cavernas” interconectadas en el tejido subcutáneo, producidas por el agente etiológico.

macro- y microscópicas de las colonias nos pueden indicar la identidad del organismo, la confirmación de la especie se logra con técnicas moleculares como el análisis PCR de tejidos o cultivos (7). Se ha demostrado que la PCR es útil particularmente cuando el cultivo es negativo; se purifican los granos, se extrae el ADN y se identifica al agente etiológico mediante análisis de secuenciación del operón RNA mediante el uso de cebadores ITS1-ITS4. En los casos en que el análisis de la secuencia del operón de ARN no es concluyente, se aplica la secuenciación multilocus para una identificación o descripción más fina de los nuevos agentes etiológicos.

Tratamiento

Desde el uso de las sulfas en 1950, como la DDS, se han empleado diversos antimicrobianos y antibióticos en el tratamiento de los actinomicetomas. La adición de el trimetoprim mejoro la tasa de curación. Junto con la aplicación de amikacina (esquema Welsh) resultó en un 90 % de efectividad o más

(8). Cuando se va a usar amikacina es importante considerar que existen especies de *Nocardia* naturalmente resistentes, como *N. transvalensis*, *N. wallacei* y *N. blacklockiae*. Recientemente el uso de oxazolidinonas, como el linezolid, ha facilitado la terapia del micetoma actinomicético. Tedizolid, un oxazolidinona de más reciente desarrollo, y con menos efectos secundarios, parece ser promisorio, aunque su uso está aún restringido por el alto costo del medicamento (9-10).

En el manejo terapéutico de los eumicetomas puede utilizarse la resección quirúrgica en combinación con el uso de imidazoles como: ketoconazol 200 a 400 mg/día, triazoles como el itraconazol 200 a 400 mg/día, y/o alilaminas como la terbinafina 250 a 500 mg/día, todos estos medicamentos administrados por periodos de tiempo prolongado (meses o años). De los azoles de reciente introducción, el posaconazol (800 mg/día) ha demostrado ser efectivo en algunos casos resistentes de eumicetoma; el voriconazol (400 mg/día) también ha sido reportado útil en algunos casos por *S. apiospermum* (8).

Referencias

1. Vera-Cabrera L. "Mycetoma. 2021. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/211459-overview>.
2. Fahal AH, Suliman SH, Hay R. Mycetoma: The spectrum of clinical presentation. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3:97.doi:10.3390/tropicalmed3030097.
3. Zijlstra EE, van de Sande WWJ, Welsh O, Mahgoub ES, Goodfellow M, Fahal AH. Mycetoma: a unique neglected tropical disease. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jan. 16 (1):100-112.
4. Emery D, Denning DW. 2020. The global distribution of actinomycetoma and eumycetoma. *PLoS Negl Trop Dis*. 14 : e0008397
5. Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The complexities of *Nocardia* taxonomy and identification. *J Clin Microbiol*. 2017 Dec 26;56(1):e01419-17. doi: 10.1128/JCM.01419-17.
6. Laohawiriyakomol T, Tanutit P, Kanjanapradit K, Hongsakul K, Ehara S. The "dot-in-circle" sign in musculoskeletal mycetoma on magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Springerplus*. 2014;3:671.doi:10.1186/2193-1801-3-671.
7. Vera-Cabrera L, Johnson WM, Welsh O, Rendiz-Uresti FL, Salinas-Carmona MC. Distribution of a *Nocardia brasiliensis* catalase gene fragment in members of the genera *Nocardia*, *Gordona*, and *Rhodococcus*. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1971-1976. doi:10.1128/JCM.37.6.1971-1976.1999.
8. Cárdenas-de la Garza JA, Welsh O, Cuéllar-Barboza A, Suarez-Sánchez KP, De la Cruz-Valadez E, Cruz-Gómez LG, Gallardo-Rocha A, Ocampo-Candiani J, Vera-Cabrera L. Clinical characteristics and treatment of actinomycetoma in northeast Mexico: A case series. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008123. doi:10.1371/journal.pntd.0008123.
9. Vera-Cabrera L, González E, Rendón A, Ocampo-Candiani J, Welsh O, Velázquez-Moreno VM, et al. In vitro activities of DA-7157 and DA-7218 against Mycobacterium tuberculosis and *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;50:3170-3172.
10. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. In vitro susceptibility testing of tedizolid against isolates of *Nocardia*. *Antimicrob Agents chemother*. 2017;61:e01537-17. Doi:10.1128/AAC.01537-17.

Micetoma: diagnóstico de laboratorio

Francisca Hernández Hernández

En la práctica clínica, los primeros datos que nos orientan a integrar un diagnóstico de micetoma están relacionados con los antecedentes, y los signos y síntomas del padecimiento. En consecuencia, ante un paciente que por su actividad laboral está expuesto a traumatismos frecuentes y con un cuadro clínico integrado por una lesión de evolución crónica manifestada por aumento de volumen, fístulas y drenaje de material hemato-purulento, es obligado realizar las pruebas de laboratorio dirigidas a confirmar o descartar un caso de micetoma (1, 2, 3, 4). Aunque la mayoría de los casos es clínicamente típica, no se debe olvidar que hay casos que se manifiestan diferentes al cuadro tradicionalmente descrito, por lo que es recomendable tener en mente el padecimiento que nos ocupa.

Diagnóstico de laboratorio

Para llevar a cabo los procedimientos de laboratorio, los especímenes útiles incluyen el exudado de las fístulas, que debe ser colectado para realizar el examen directo y el cultivo. El exudado es recolectado

de las fístulas activas, y en caso de no haberlas, se obtiene por punción en condiciones estériles, y se coloca en un recipiente estéril. (1, 2).

Otro espécimen de gran valor es el tejido obtenido por biopsia de la zona lesionada, para el estudio histopatológico. Un fragmento de este material también puede ser utilizado para cultivo, pero no debe ser colocado en formol al 10 %, como se acostumbra para el estudio histológico.

Las pruebas serológicas no han sido suficientemente estandarizadas, por lo que no tienen amplia aplicación para el diagnóstico.

Examen directo. Este estudio consiste en la observación microscópica del material drenado, para buscar las estructuras conocidas como granos y determinar sus características morfológicas y estructurales. Una gota del exudado es colocada entre portaobjetos y cubreobjetos, adicionándole una gota de lugol, solución salina o de hidróxido de potasio al 10 %. Una vez identificados los granos, se debe determinar su color, tamaño y forma.

La estructura incluye las características de las unidades que forman el grano: filamentos bacterianos o fúngicos determinados por la diferencia de

diámetro de estos (menores de 1 μm en actinomicetos y 1-3 μm en los eumicetos), además de la forma de las hifas en caso de estar presentes. Estos datos iniciales conducen a una primera orientación diagnóstica, sea de actinomicetoma o de eumicetoma, fundamental para iniciar un tratamiento. Los granos de *Nocardia* son de 50 a 150 μm , redondos o lobulados en que sobresalen las estructuras bacterianas filamentosas; en la periferia pueden observarse las clavaz. En los granos eumicéticos sobresale la estructura filamentosa gruesa de 2 μm promedio, evidencia de su naturaleza fúngica (**Figura 1 y Figura 2**).



Figura 1. Examen microscópico de exudado de paciente con micetoma, mostrando un grano pequeño, lobulado, don filamentos finos en la periferia, sugestivo de *Nocardia* sp.

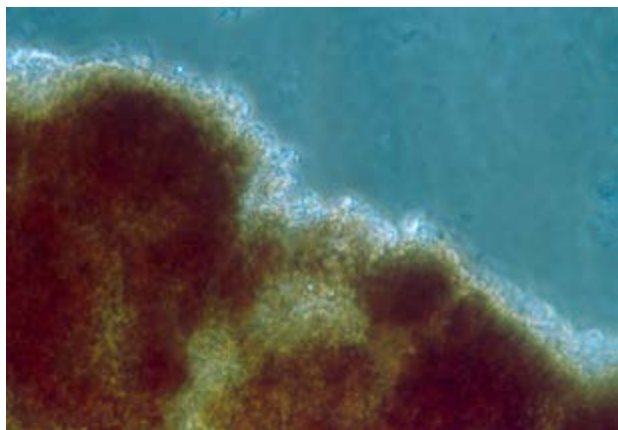


Figura 2. Examen directo de exudado de paciente con micetoma; el grano contiene pigmento y la estructura es de filamentos gruesos y vesiculosos sugestivos de *Madurella* sp.

Cultivo. El material recolectado se siembra en Agar Dextrosa Sabouraud (ADS) con y sin cicloheximida, ya que algunos hongos causantes de micetoma son sensibles a este antimicótico; algunos actinomicetos también son sensibles a los antibacterianos comúnmente adicionados a los medios de cultivo micológicos; por ello se recomienda usar medios con y sin antibióticos. Es conveniente sembrar el espécimen (secreción o un fragmento de tejido infectado) en otros medios para aumentar las posibilidades de aislamiento. Cuando se sospecha de un eumicetoma, puede utilizarse Agar Papa Dextrosa (APD) o Agar Extracto de Malta (AEM). Para los actinomicetos puede utilizarse agar infusión cerebro-corazón (BHI), agar Lowenstein Jensen o agar Czapek. (1, 5) Los actinomicetos tienen un tiempo de incubación general de cinco días a dos semanas. Para los hongos, puede ser desde cuatro días para *Scedosporium* sp, hasta dos semanas para los hongos pigmentados.

Identificación. Los actinomicetos forman colonias cerebriformes, blanco-amarillento, con zonas de aspecto pulverulento (*Nocardia* sp, *A. madurae*); la colonia puede ser grisácea (*Streptomyces*) o rojo vino (*A. pelletieri*) (**Figura 3**). Un frotis con tinción de Gram, Kinyoun o Ziehl Neelsen, pondrán en evidencia la presencia de filamentos finos de 1 micra de diámetro. Con excepción de las colonias rojo vino típicas de *A. pelletieri*, el cultivo y el examen directo del cultivo no son suficientes para establecer el diagnóstico etiológico preciso; por lo tanto, es necesario realizar diversas pruebas bioquímicas para diferenciar especies (5).

Las pruebas más comunes son: crecimiento a 45 °C, ureasa, esculina, caseína, gelatina, tirosina, xantina e hipoxantina (**Figura 4**). En casos dudosos, se recomiendan otras pruebas adicionales. Los métodos bioquímicos son efectivos para establecer la identidad de los actinomicetos; sin embargo, son laboriosos y consumidores de tiempo. Algunos autores han desarrollado y propuesto el uso de procedimientos



Figura 3. Cultivo de *N. brasiliensis*, *N. asteroides*, *Actinomadura madurae* y *A. pelletieri*, cuyo aspecto céreo es sugestivo de este grupo de bacterias causantes de actinomictoma.

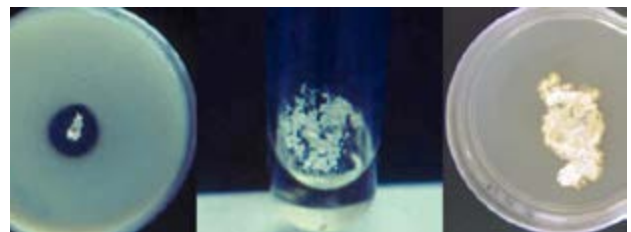


Figura 4. *N. brasiliensis* inoculada en agar caseína, gelatina al 0.4 % e hipoxantina, medios en que este actinomiceto muestra utilización de los tres sustratos.

moleculares para la identificación de actinomicetos, que consisten básicamente en Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) seguida de secuenciación. (6).

Para los hongos, su aspecto filamentosos blanquecino o pigmentado, orienta a la etiología fúngica. El examen directo de la colonia fúngica con azul de lactofenol pone en evidencia las estructuras de conidiación que permiten establecer el género y en raras ocasiones la especie. Considerando que la mayoría de los casos de eumictoma son causados por el género *Madurella*, la mayoría de aislados no forman estructuras conidiogénicas; solo se observan hifas pigmentadas y vesiculosas. En ocasiones es necesario utilizar medios especiales para estimular la conidiación o la formación de estructuras específicas (**Figuras 5 y 6**). Para estos organismos también se han desarrollado pruebas moleculares que han sido muy útiles para su identificación (7, 8).

Histopatología

La tinción más útil es la de hematoxilina-eosina (HE), ya que permite evidenciar muy bien la respuesta tisular y las estructuras parasitarias en forma de granos. Los granos de *Nocardia* son numerosos y pequeños, de forma variable (frecuentemente multilobulados, pero pueden observarse redondos, ovales, renio vermiformes); con frecuencia en su periferia se observan filamentos rodeados de células de la respuesta inmune en forma de clavas (**Figura 7**). *S. somaliensis* forma pocos granos, de forma redonda u ovoide, y con estrías paralelas. *A. madurae* forma los granos más grandes, de forma cartográfica, y una notable eosinofilia en la periferia (9). *A. pelletieri* forma granos redondos, también pequeños, fragmentados (aspecto de “plato roto”) y un color rojo o violeta intensificado por la tinción.

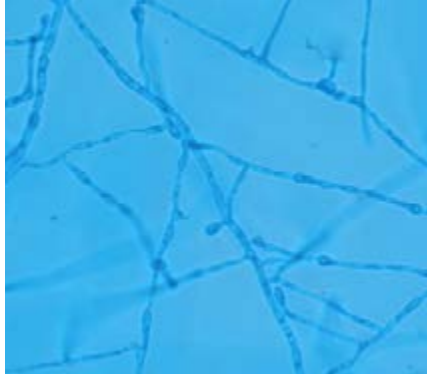
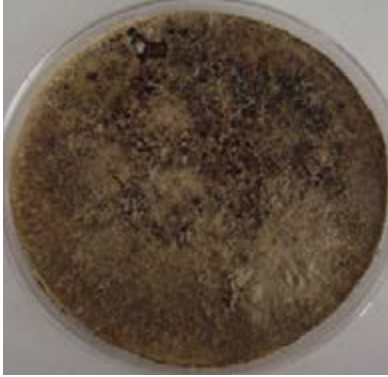


Figura 5. Cultivo de *Madurella mycetomatis*, cuya pigmentación tanto de la colonia como del medio indican su característica de hongo dematiáceo. La segunda imagen muestra el aspecto microscópico de *Madurella* manifestando la naturaleza vesiculosa de las hifas; frecuentemente no se encuentran estructuras de conidiación.

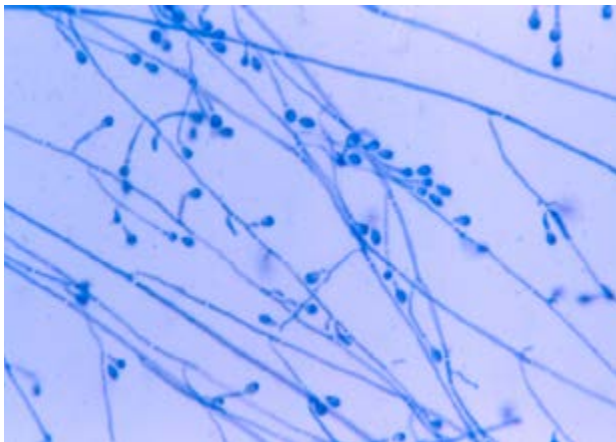
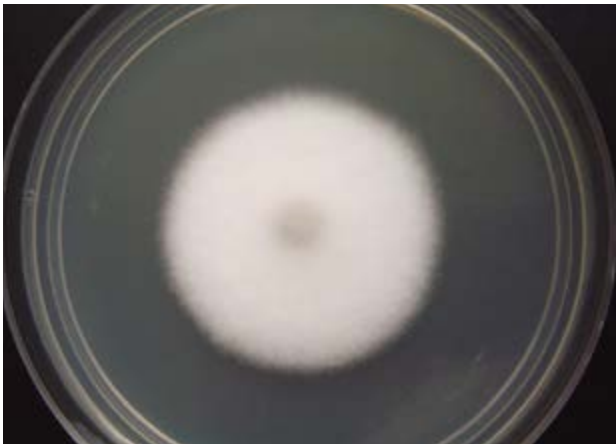


Figura 6. Aspecto macroscópico de *Scedosporium apiospermum*. Arriba: Colonia blanca, algodonosa, con aspecto homogéneo. Abajo: En el examen microscópico de esta especie se aprecian los conidios (aneloconidios) solitarios, piriformes a ovoides y abundantes.

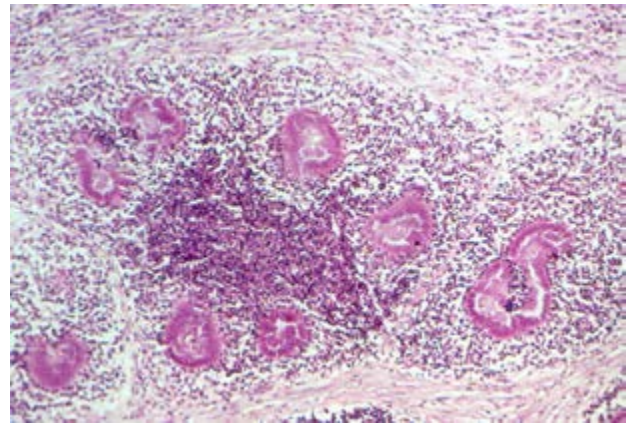


Figura 7. Corte histológico de un fragmento de biopsia, mostrando numerosos granos de *N. brasiliensis*. Los granos son de forma diversa (redondos, ovoides, arriñonados) y están rodeados de numerosas células de respuesta inflamatoria, predominantemente neutrófilos y basófilos. En la periferia del granuloma se observa tejido fibrótico.

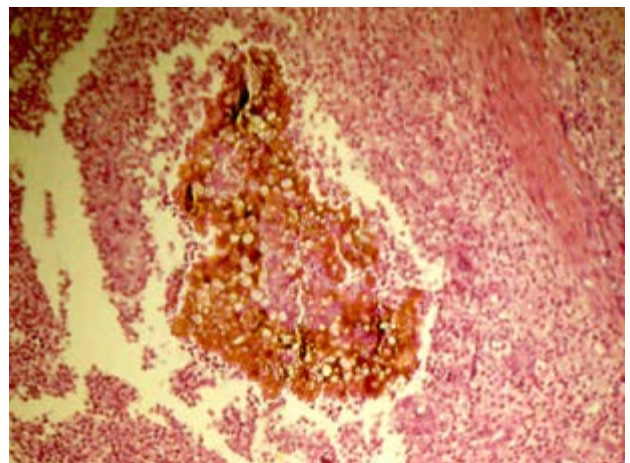


Figura 8. Grano de eumycetoma (*Madurella grisea*) con evidencia de pigmento y aspecto vesiculoso. Esta estructura fúngica se encuentra rodeada de células inflamatorias; en la esquina superior derecha se observa parte del tejido fibrótico que delimita el granuloma.

La mayoría de eumicetomas son causados por hongos pigmentados, por lo que los granos generalmente tienen un pigmento marrón claro u oscuro; tienden a ser redondos o irregulares. En la periferia con frecuencia se observan filamentos de 2-4 μm de diámetro, además de vesículas que son más evidentes en la periferia (**Figura 8**) (10).

El actinomicetoma y eumicetoma presentan un patrón similar desde el punto de vista histológico. El foco inflamatorio está constituido principalmente por neutrófilos, adheridos estrechamente a la superficie de los granos. La zona externa contiene macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y

algunos neutrófilos. Varias capas de fibrina están dispuestas concéntricamente, a su vez rodeadas de capilares y venas. Las arteriolas muestran su capa muscular hipertrofiada, la íntima edematosa y el lumen disminuido. La dermis presenta un grado variable de fibrosis (11). Algunas características diferenciales de las estructuras parasitarias de los agentes causales más frecuentes de micetoma son presentadas en el **Cuadro 1**.

En la actualidad los procedimientos diagnósticos tradicionales (examen directo, cultivo, histopatología, y algunas pruebas bioquímicas para la identificación sobre todo de actinomicetos) siguen

Cuadro 1. Características principales de los granos de micetoma

Agente causal	Examen directo	Histopatología
EUMICETOMA <i>Madurella mycetomatis</i>	<2 mm, negro, firme a suave, oval a lobulado	Compacto, vesicular o filamentosos, centro hialino, cemento marrón predominante en periferia.
<i>Madurella grisea</i>	< 1 mm, negro, suave a firme, oval a lobulado	Poco cemento marrón, células poligonales en la periferia, hifas hialinas en el centro.
<i>Pyrenochaeta romeroi</i>	<2 mm, negro, firme a suave, oval a lobulado	Cemento marrón en la periferia, sin vesículas.
<i>Scedosporium apiospermum</i>	<2 mm, Amarillo a blanco, suave, oval a lobulado	Compacto, sin cemento, hifas hialinas entretrejidas, y vesiculosas, borde eosinófilo.
<i>Acremonium kiliense</i>	<1.5 mm, blanco, suave, forma irregular	Compacto, sin cemento, hifas hialinas, células globosas.
<i>Exophiala jeanselmei</i>	<0.5 mm, negro, suave, irregular a vermiforme	No cemento, centro hueco, células vesiculosas pigmentadas, asociadas con hifas cortas.
<i>Neotestudina rosatii</i>	<1 mm, blanco a marrón, suave, masa angulada fragmentada	Cemento y células vesiculosas en la periferia, algunas vesículas en el centro.
<i>Leptosphaeria senegalensis</i>	1 mm, negro, suave, forma irregular	Cemento oscuro en periferia, con centro vesiculoso hialino.
ACTINOMICETOMA <i>Nocardia brasiliensis</i>	<0.5 mm, blanco, suave, redondo, irregular, lobulado	Pequeño, periferia basófila teñida en capas, filamentos menores a 1 μm de diámetro; clavos Gram y Kinyoun positivas.
<i>Actinomadura madurae</i>	5 mm, amarillo a rosa, oval a lobulado	Centro vacío, amorfo con borde denso basófilo o rosado, asociado a clavos Gram positivas.
<i>Actinomadura pelletieri</i>	<1 mm, rojo, duro, oval a lobulado	Coloración intensa homogénea, periferia pálida, se fractura fácilmente, Gram positivo.
<i>Streptomyces somaliensis</i>	<2mm, amarillo, duro, redondo a oval	Centro amorfo con capas basófilas asociadas a áreas rosas y filamentos bacterianos oscuros en el borde, Gram positivo. Estrías paralelas.

siendo la base para el diagnóstico del micetoma en los países en desarrollo. Hoy se recomiendan estudios imagenológicos como el ultrasonido, la tomografía computacional helicoidal y la imagenología de resonancia magnética, como estudios complementarios que orientan la etiología bacteriana o fúngica,

y a la extensión de las lesiones a otros tejidos particularmente a huesos cercanos. En los últimos años, la identificación confiable y rápida de los agentes causales está basada principalmente en los métodos moleculares que pueden realizarse a partir del tejido, directamente de los granos o del cultivo (8).

Referencias

1. Rippon JW. Mycetoma. In *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomyces*. WB Saunders Company 1988. Philadelphia 3d ed, pp 80-118.
2. Kwong-Chung KJ, Bennett JPE, Mycetoma. In *Medical Mycology*. Lea & Febiger. pp 560-593. 1992.
3. Verma P, Jha A. Mycetoma: reviewing a neglected disease. *Cin Exp Dermatol*. 2019;44:123-129.
4. Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC. Mycetoma. *Clin Dermatol*. 2007;25:195-202.
5. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19: 259-82.
6. Wei M, Wang P, Yang C, Gu L. Molecular identification and phylogenetic relationship of clinical *Nocardia* isolates. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2019. 112:1755-1766.
7. Desnos-Olivier M, Bretagne S, Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E. Molecular Identification of black-grain mycetoma agents. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 3517-23.
8. Zijlstra EE, Wendy WJ van de Sande, Welsh O, Mahgoub ES, Goodfellow M, Fahal AH. Mycetoma: a unique neglected tropical disease. *The Lancet*. 2016;16:100-112.
9. Lavalle-Aguilar P, Padilla-Desgarenes MC, Pérez-Gutiérrez J, Rivera I, Reynoso Rangel S. Micetomas por *Actinomadura madurae* en México. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2000; 9: 19-24.
10. Chávez G, Arenas R, Pérez-Polito A, Balfré-Torres, Estrada R. Micetomas eumicéticos por *Madurella mycetomatis*. Informe de seis casos. *Rev Iberoam Micol*. 1998;15:90-93.
11. Verghese A, Klokke AH. Histologic diagnosis of species of fungus causin mycetoma. *Indian J Med Res*. 1996;54:524-30.

Nocardiosis

Lucio Vera Cabrera

Las infecciones por los actinomicetos aeróbicos del género *Nocardia*, son cada vez más comunes dado al incremento en el número de pacientes con condiciones médicas subyacentes que facilitan la infección. Entre ellos el trasplante de órganos sólidos y de origen hematopoyético, el cáncer, la infección por VIH, el uso de inmunosupresores en base a anticuerpos monoclonales y derivados, etc. La infección puede ser cutánea, pulmonar o diseminada.

El diagnóstico es en base a la observación en las muestras de bacilos Gram positivos, parcialmente ácido-resistentes, que forman filamentos delicados, ramificados, además de su aislamiento en cultivo. Esto último se dificulta, por la lentitud de crecimiento en medios bacteriológicos, ya éstos se descartan en 24-48 h. Su aislamiento permite la determinación de la susceptibilidad a los antimicrobianos, lo que puede variar de acuerdo con la especie (1). El advenimiento de tedizolid, una nueva oxazolidinona en el mercado, y el desarrollo de compuestos tipos benzotiacinona facilitará el manejo de estas infecciones en un futuro (2,3,4).

Los actinomicetos (del griego “rayo” o más bien, “irradiado” y “hongo”) son un grupo de

organismos Gram positivos que habitan normalmente en el suelo donde ejercen actividad de recicladores de carbono y nitrógeno; se encuentran en materia orgánica en descomposición, en espinas, en la corteza de los árboles, en astillas de madera, etc. Existen muchas especies de actinomicetos, algunas de las cuales son muy importantes por los antibióticos que producen, v.gr. *Micromonospora purpurea* (gentamicina) y *Amycolatopsis mediterranei* (rifampicina). Otros actinomicetos son reconocidos por su capacidad para producir enfermedad en el humano y en los animales, entre ellos microorganismos del género *Nocardia*, *Streptomyces*, y *Actinomadura*. Especies de géneros relacionados, tales como *Gordonia*, *Rhodococcus*, *Tsukamurella*, *Dietzia* o *Williamsia* han sido encontrados con menos frecuencia como agentes patógenos humanos.

Los actinomicetos aeróbicos se caracterizan por poseer un alto contenido de guanina y citosina (G+C más del 55 %), una pared celular de tipo Gram positivo con un esqueleto de peptidoglicano aunado a polisacáridos, y en algunos géneros como *Nocardia*, se encuentran abundantes lípidos y ceras (3). Una de las características más distintivas

de los actinomicetos es la formación de filamentos multicelulares ramificados, y en muchos de ellos, la producción de esporas verdaderas. Debido a esta característica, aunada a una tasa de crecimiento lento, es que los actinomicetos se han estudiado generalmente junto con los hongos, aunque fisiológica y estructuralmente pertenecen a eubacteria (5).

El género *Nocardia*

Nocardia son bacilos Grampositivos, catalasa positivos que se encuentran en el medio ambiente, sobre todo en suelos ricos en materia orgánica. Pertenecen al suborden *Corynebacterineae* (6), los cuales se caracterizan por poseer una pared celular característica compuesta de una capa delgada de peptidoglucano, polisacáridos y abundancia de lípidos, ceras, y glicolípidos que le dan una gran hidrofobicidad al bacilo. A diferencia de otros *Corynebacterineae*, al replicarse las células de *Nocardia*, estas no se separan y producen un conglomerado de filamentos, parecida a una masa fúngica. Dada la riqueza de lípidos, incluyendo compuestos formados por una cadena beta-hidróxi corta y una cadena lateral alfa-alquil más larga, denominados ácidos micólicos. La presencia de estos ácidos grasos es característica de *Corynebacterineae* y varían en tamaño de la cadena alquílica de 22 a 36 carbonos en *Corynebacterium*, de hasta 60-100 en el género *Segniliparus*. *Nocardia* posee ácidos micólicos de 46 a 60 carbonos (7).

Nocardia se ha aislado del medio ambiente y vive ahí como saprofito y puede utilizar una gran cantidad de sustratos como fuente nutritiva incluyendo alcanos, compuestos aromáticos y polímeros de base de carbón como es el hule. La descripción de los genomas de varias especies de *Nocardia* ha puesto en evidencia su riqueza en rutas metabólicas

y su gran capacidad de producción de compuestos metabólicos pequeños como las geosminas (que dan el olor a tierra mojada) e inclusive múltiples compuestos antibióticos (8, 9).

La nocardiosis se adquiere por trauma con espinas, madera contaminada, heridas con objetos punzocortantes, o bien las esporas presentes en el suelo son aspiradas y llegan al pulmón. En general los humanos somos muy resistentes a la infección; la mayor parte de los casos clínicos son asociadas a alguna condición médica subyacente como cáncer o inmunosupresión.

Entidades clínicas producidas

En el hombre se producen dos tipos generales de infecciones por actinomicetos aeróbicos: la **nocardiosis** y el **micetoma**. En este capítulo describiremos las características clínicas y de diagnóstico de la primera.

Nocardiosis

Definición: La nocardiosis es una enfermedad aguda o crónica supurativa causada por microorganismos del género *Nocardia*. La enfermedad puede ser a) cutánea primaria, b) respiratoria primaria o c) cutánea secundaria. Aunque puede ocurrir en sujetos sanos, lo más común es encontrar la enfermedad en pacientes con diversos grados de inmunosupresión.

La enfermedad cutánea se presenta en individuos que han recibido algún tipo de herida contaminada con tierra. La infección clínicamente se presenta en forma de abscesos, celulitis o dermatosis que semejan alguna micosis cutánea. La enfermedad pulmonar se desarrolla por la aspiración de partículas de polvo con las bacterias las cuales

Cuadro 1. Distribución, por porcentaje, de especies de aislamientos de *Nocardia* en varias regiones del mundo

	E.U.	Francia	China	España	Argentina	Europa del Oeste
<i>N. farcinica</i>	27	20.2	24.5	9	19	21.6
<i>N. cyriacigeorgica</i>	25	12.9	20.8	38	20	8.1
<i>N. abscessus</i>	7	19.9	9.43	14.5	9	13.5
<i>N. nova comp.</i>	7	19.5	5.66	0	1	5.4
<i>N. brasiliensis</i>	5	6.9	3.77	0	22	0
<i>N. spp</i>	23	4.5	0	0	1.5	0

inducen una enfermedad subclínica o crónica que puede diseminarse a otros órganos, particularmente el cerebro. En ambos casos el sitio preferido de la diseminación es el encéfalo (5).

Etiología: La especie más frecuentemente implicada depende de la región geográfica (10), pero en general las más comúnmente aisladas son *N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. abscessus*, y especies del complejo *N. nova*.

Grupos de riesgo: La enfermedad ocurre frecuentemente en individuos con un sistema inmune debilitado, por ejemplo, aquellos con infección del virus VIH, los sometidos a trasplantes de órganos (medula ósea, hígado, riñones, pulmón, etc.), con cánceres de tipo maligno y en pacientes que reciben inmunosupresores como ciclosporina, metotrexato, corticosteroides, o están bajo tratamiento con anticuerpos monoclonales anticitocinas. El alcoholismo, la tuberculosis y la proteinosis alveolar son factores importantes que permiten la instalación de la infección. La nocardiosis pulmonar no se ha relacionado con características raciales u ocupacionales; es ligeramente más común en hombres que en mujeres (en proporción de 3:1), y afecta principalmente individuos entre los 30 y 40 años (11, 12, 13, 14).

Enfermedades clínicas

Nocardiosis cutánea: La forma cutánea de la nocardiosis pueden desarrollarse diferentes variantes clínicas: pioderma, celulitis, formas pustulosas-nodulares, lesiones ulceradas, infección linfocutánea y miositis. La infección se adquiere por implantación cutánea del microorganismo proveniente del suelo, y la localización topográfica más común son los miembros superiores e inferiores. Generalmente hay antecedente de un trauma sufrido en el sitio de las lesiones. La enfermedad generalmente es autolimitada, y benigna, aunque en ocasiones se forman lesiones grandes que tienden a diseminarse (**Figuras 1 y 2**) (13).

Nocardiosis pulmonar. La enfermedad crónica se origina en los pulmones; 80 % de los pacientes evolucionan con enfermedad pulmonar invasiva, y 10 % de estos casos son fatales. En pacientes inmunocompetentes la enfermedad se presenta como una infección pulmonar crónica limitada; en cambio en los pacientes inmunocomprometidos la infección tiende a ser diseminada y a menudo fatal. La forma clínica más frecuente es la afección de los lóbulos pulmonares en forma subaguda o crónica y con cavitaciones (15, 16).

Otros cuadros clínicos incluyen nódulos pulmonares o cuadros neumónicos. Aunque la enfermedad es generalmente de tipo supurativo, la formación de granulomas puede ocurrir. El periodo de incubación no está bien establecido, la presencia de fiebre, tos, y dolor precordial forman parte de los síntomas observados (**Figura 3**).



Figura 1. Úlcera cutánea causada por *Nocardia* sp, en un paciente con leucemia.



Figura 2. Lesiones fistulizadas en un caso de nocardiosis.

En 20 % de los casos de nocardiosis la infección puede diseminarse al sistema nervioso central y/o a la piel; también se han observado afección del bazo, hígado y los riñones. En estos casos la mortalidad puede variar del 7 a 44 %; en pacientes inmunocomprometidos, la mortalidad puede alcanzar hasta 85 %. En casos avanzados se pueden desarrollar abscesos cerebrales, lo cual constituye una complicación importante. En la nocardiosis cerebral se observan síntomas de confusión, letargia, y cefalea (17, 18).

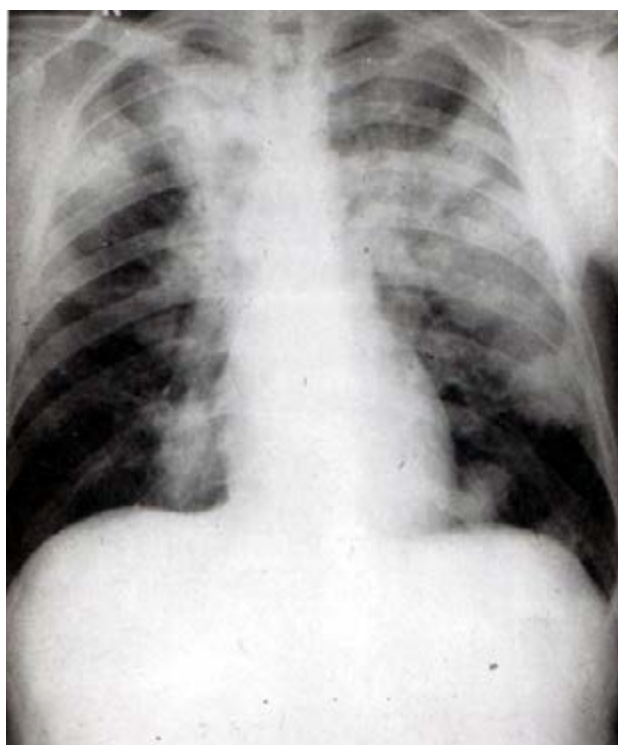


Figura 3. Placa simple de tórax donde se observan infiltrados en ambos campos pulmonares en un paciente con nocardiosis pulmonar.

Diagnóstico por el laboratorio

Mediante el análisis microscópico de las muestras obtenidas de lesiones pulmonares se pueden observar abundantes filamentos ramificados de 1 micra o menos de grosor (**Figura 4**). En muestras de tejido sólidos, el análisis histopatológico va a ser muy importante para el diagnóstico. Las muestras pueden ser teñidas con las técnicas de Gram, Brown y Brenn, Kinyoun o Grocott para evidenciar más fácilmente los microorganismos. Se han desarrollado varias técnicas de PCR que facilitan el diagnóstico con cantidades pequeñas de la bacteria (19).

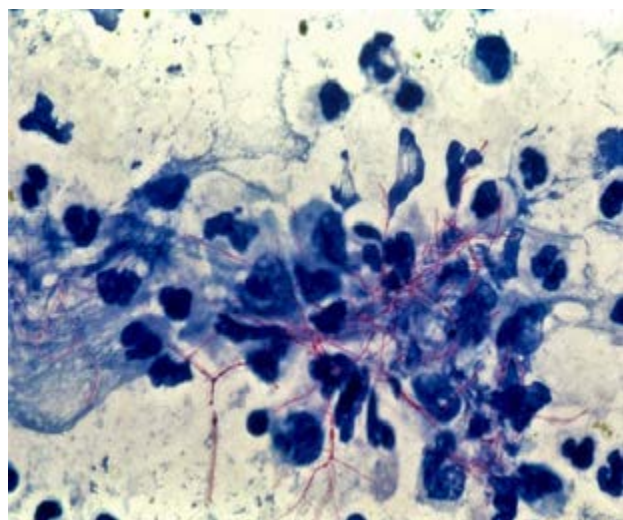


Figura 4. Frotis teñido con Ziehl-Neelsen donde se observan filamentos finos de color rojo en el exudado de un absceso cerebral.

La etiología de estas infecciones se confirma mediante el cultivo, el cual se realiza en medios bacteriológicos convencionales como agar sangre o infusión cerebro y corazón (BHI); *N. asteroides* puede ser aislada de especímenes respiratorios en medio de Lowenstein utilizado en el primo-aislamiento de micobacterias.

Las colonias de *Nocardia* pueden variar en color del blanco, naranja, amarillo o salmón (**Figura 5**). En 1962, Ruth Gordon describió el uso de patrones de fermentación de azúcares e hidrólisis de diversos compuestos, para identificar las especies de *Nocardia* existentes en ese tiempo (5). Sin embargo, con esta técnica muchos aislamientos quedaron sin identificar y eran reportadas como *Nocardia* spp.



Figura 5. Cultivo de *Nocardia asteroides* desarrollado a partir del lavado bronquio-alveolar de un paciente con nocardiosis pulmonar.

En 1960, Carl Woese describió el uso de la secuencia nucleotídica del operón RNA para la identificación de diversas especies de seres vivos, lo que fue la base para la división en tres reinos: eubacteria, eucaria y arqueobacteria. A partir de entonces, se han utilizado la secuenciación de fragmentos hipervariables o

inclusive la secuencia completa del gen que codifica para la subunidad ribosomal 16S para la identificación de bacterias, incluyendo *Nocardia*. Otros genes que han demostrado ser útiles para confirmar la especie, han sido *gyrA*, *secA1*, *rpoB* y *hsp65*. El uso de estas herramientas ha permitido la identificación de nuevas especies en los últimos años. Hasta el momento existen en la List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN, <http://www.bacterio.net/index.html>) 92 especies de *Nocardia*, de las cuales 54 de ellas se han relacionado cuando menos a un reporte en la literatura (5, 20, 21).

El uso de sistemas de HPLC y UPLC ligado a espectrometría de masas como MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization) ha resultado muy útil para identificar bacterias. En el caso de aislamientos de *Nocardia*, los sistemas pueden identificar fácilmente las especies más comunes como *N. farcinica*, *N. transvalensis*, *N. brasiliensis*, pero no puede discriminar todavía en especies menos frecuentemente aisladas, por lo que su uso, aunado al precio, aún no está muy difundido (22).

Serología

En la nocardiosis, la respuesta inmune humoral parece estar dirigida hacia una proteína de 54-55-kDa de *N. asteroides* (denominada así en 1990), en ensayos de Western blot, el 100 % de los sueros de pacientes con nocardiosis, inmunocompetentes o no, reaccionaron con esta proteína. Sin embargo, se observó reacción cruzada con sueros de pacientes infectados con *N. brasiliensis*. La reactividad con sueros de pacientes con tuberculosis fue escasa (de 5, 1). A pesar de que esta proteína se ha descrito desde hace mucho tiempo, y a que se conoce el genoma completo de *N. cyricigeorgica* y *N. farcinica* se desconoce la naturaleza bioquímica de esta proteína.

En ensayos de western blot, se ha observado que los pacientes con actinomietoma por *N. brasiliensis* producen anticuerpos de naturaleza no-protectora contra antígenos de 24-, 26- y 61-kDa de un extracto celular de la especie tipo *N. brasiliensis* HUJEG-1. Con los extractos de 26-24-kDa se ha desarrollado una prueba de ELISA que ha servido para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con mietoma por este microorganismo, ya que una regresión de la enfermedad se correlaciona con una disminución de los títulos de anticuerpos; lo contrario sucede en pacientes refractarios al tratamiento o con recaídas. El antígeno de 61-kDa es una de las cinco catalasas que codifica el genoma de *N. brasiliensis*; posee 495 aminoácidos y esta codificada en el locus 03I_RS01675 que va del nucleótido 378791 al 380278, y tiene una secuencia aminoacídica muy similar a la de otros *Corynebacterinae*, particularmente con *N. vulneris* (98.18 % de similitud) (23). Recientemente se han descrito varios epítomos para células B de esta catalasa, los cuales residen cerca del extremo carboxilo terminal de la proteína en la zona LSRVFEYWTKVDPEIGKRIEEGVRAAG-482 (24). Es posible que con estos péptidos inmunodominantes se pueda simplificar una prueba de ELISA en el futuro (25, 26, 27, 28, 29).

Otros estudios paraclínicos

Los estudios radiológicos y de resonancia magnética nuclear, nos confirman la localización o diseminación de la enfermedad a estructuras y órganos subyacentes.

Tratamiento

La terapia de selección para la nocardiosis es el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (1 parte de trimetoprim por 5 partes de sulfametoxazol), la cual da buenos resultados en el 90-95 % de los casos. Los casos de nocardiosis diseminada, cerebral o en infecciones en pacientes con VIH presentan un reto mayor. La minociclina, amikacina, imipenem, o ciprofloxacina son usados como segunda selección. La prueba de sensibilidad a las drogas de los aislamientos clínicos nos puede indicar cual es la mejor droga para utilizar, en el caso de resistencia o presencia de reacciones secundarias a las sulfas (5, 16, 30).

Taxonomía

El género *Nocardia* fue descrita por primera vez en 1888 en Francia por Edmund Nocard, quien aisló un bacilo Gram positivo a partir de un caso de farciniosis bovina (31). Esta cepa, junto con otros cinco aislamientos, recibió el nombre de *Nocardia farcinica* por Trevisan en 1889. Estas cepas fueron depositadas en dos colecciones distintas (ATCC3318 y NCTC4524). Posteriormente se incluyeron nuevas especies tales como *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. caviae* (ahora *otitidiscaviarum*) and *N. transvalensis*. En 1962, Gordon describe el uso de múltiples sustratos para fermentación e hidrólisis para la identificación de especies de *Nocardia*. De acuerdo con sus algoritmos *N.-asteroides* (Eppinger) y *N. farcinica* eran indistinguibles. Mas confusión se agregó al determinar que la cepa NCTC era más cercana al género *Mycobacterium*, mientras la cepa ATCC era más parecida a *Nocardia*. Esto llevo a separar las especies en *N. asteroides* ATCC19247 y la ATCC3318 quedo como *N. farcinica*.

Por esta razón, *N. asteroides* era la especie más comúnmente aislada de infecciones humanas. En 1988, Wallace mostro el distinto patrón de susceptibilidad de 72 cepas de *N. asteroides*, distribuyéndolas en seis diferentes grupos (32). Como eran muy difícil de distinguir desde el punto de vista bioquímico, se designó a ellas como el complejo *N. asteroides*.

Con el advenimiento de las técnicas moleculares, el análisis de secuenciación nucleotídica del operón RNA, particularmente el gen que codifica para la subunidad pequeña de 16S, así como del gen que codifica para la proteína de shock térmico HSP65 (hsp65) permitió definir grupos taxonómicos bien diferenciados. Estos incluyeron *N. abscessus* (grupo I), *Nocardia brevicatena/N. paucivorans* (grupo II), complejo *Nocardia nova* (grupo III), complejo *Nocardia transvalensis* (grupo IV), *N. farcinica* (grupo V), y *N. cyriacigeorgica* (grupo VI). Por lo tanto, el termino *N. asteroides* ya no es válido. La mayor parte de las bacterias identificadas como *N. asteroides*, que estaban en el grupo VI corresponden realmente a la especie *N. cyriacigeorgica*, incluyendo la cepa *N. asteroides* GUH-2 (33).

Los cambios taxonómicos continuaran debido al conocimiento no solo de algunos genes, sino de toda la secuencia de todas las especies (34, 35). Un ejemplo ha sido el análisis de los genomas de *N. brasiliensis*, *N. farcinica* y *N. cyriacigeorgica*, que nos ha permitido describir la presencia de genes en su genoma que codifican para posibles factores de virulencia como catalasas, fosfolipasas, invasinas, nocobactinas, etc., así como de genes que codifican para vías metabólicas que utilizan para sobrevivir en su medio ambiente a partir de sustratos tan simples como alcanos y compuestos aromáticos. Esta información abrirá toda una época de auge del estudio de estos organismos para obtener tanto herramientas para su control, así como utilizar metabolitos con actividad citostática o antimicrobiana (36).

Referencias

1. Lebeaux D, Bergeron E, Berthet J, Djadi-Prat J, Mounié D, Boiron P, *et al.* Antibiotic susceptibility testing and species identification of *Nocardia* isolates: a retrospective analysis of data from a French expert laboratory, 2010-20 *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(4):489-4 doi:10.1016/j.cmi.2018.06.013.
2. González-Martínez NA, Lozano-Garza HG, Castro-Garza J, De Osio-Cortez A, Vargas-Villarreal J, Cavazos-Rocha N, *et al.* *In vivo* activity of the benzothiazinones PBTZ169 and BTZ043 against *Nocardia brasiliensis*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 16;9(10):e0004022.doi:10.1371/journal.pntd.0004022.
3. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. *In vitro* susceptibility testing of tedizolid against isolates of *Nocardia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Nov 22;61(12). doi: 10.1128/AAC.01537-17.
4. Sommer R, Neres J, Piton J, Dhar N, van der Sar A, Mukherjee R, *et al.* Fluorescent benzothiazinone analogues efficiently and selectively label Dpre1 in Mycobacteria and Actinobacteria. *ACS Chem Biol.* 2018;13:3184-3192.
5. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis.* 1996;22:891-905.
6. Stackebrandt E, Rainey FA, Ward-Rainey NL. Proposal for a new hierarchic classification system, Actinobacteria classis nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1997; 47:479-491.
7. Gebhardt H, Meniche X, Tropis M, Krämer R, Daffé M, Morbach S. The key role of the mycolic acid content in the functionality of the cell wall permeability barrier in Corynebacterineae. *Microbiol.* 2007;153(Pt 5):1424-1434.
8. Gerber NN. Volatile substances from actinomycetes: their role in the odor pollution of water. *CRC Crit Rev Microbiol.* 1979;7:191-214.
9. Gonzalez-Ochoa, A. Mycetoma by *Nocardia brasiliensis*. Isolation of the agent from soils. *Rev. Inst. Salubr. Enferm. Trop.* 1962;1:15-24.
10. Gilquin JM, Riviere B, Jurado V, Audouy B, Kouatche JB, Bergeron E, *et al.* First case of actinomycetoma in France due to a novel *Nocardia* species, *Nocardia boironii* sp. nov. *mSphere.* 2016;1(6). pii: e00309-16.
11. Guo J, Li S, Xu S, Jiang L, Gao E, Liu Z. Nocardiosis in patients with nephrotic syndrome: a retrospective analysis of 11 cases and a literature review. *Int Urol Nephrol.* 20doi: 10.1007/s11255-020-02415-z.
12. Glutsch V, Gesierich A, Goebeler M, Forster J, Schilling B. Nocardiosis in a patient with anti-PD-1-associated colitis treated with infliximab. *Eur J Cancer.* 2018 Sep;101:284-286.
13. Lee TG, Jin WJ, Jeong WS, Moon SH, Kwon TG, Lee SK, *et al.* Primary cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia takedensis*. *Ann Dermatol.* 2017;29:471-4doi: 10.5021/ad.2017.29.4.471.
14. Majeed A, Beatty N, Iftikhar A, Mushtaq A, Fisher J, Gaynor P, *et al.* A 20-year experience with nocardiosis in solid organ transplant (SOT) recipients in the Southwestern United States: A single-center study. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(4):e129doi:10.1111/tid.12904.
15. Ercibengoa M, Càmara J, Tubau F, García-Somoza D, Galar A, Martín-Rabadán P, *et al.* A multicentre analysis of *Nocardia* pneumonia in Spain: 2010-20 *Int J Infect Dis.* 2020;90:161-1doi:10.1016/j.ijid.2019.10.032.
16. Ott SR, Meier N, Kolditz M, Bauer TT, Rohde G, Prestler E, *et al.* Pulmonary nocardiosis in Western Europe-Clinical evaluation of 43 patients and population-based estimates of hospitalization rates. *Int J Infect Dis.* 2019;81:140-148.

17. Huang L, Chen X, Xu H, Sun L, Li C, Guo W, *et al.* Clinical features, identification, antimicrobial resistance patterns of *Nocardia* species in China: 2009-20 *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94:165-1doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.007.
18. Sah R, Khadka S, Neupane S, Nepal G, Singla S, Kumari P, *et al.* Disseminated infection with *Nocardia otitidiscaviarum* in a patient under steroid therapy. *Clin Case Rep.* 2020;8:369-373.
19. Baio PV, Ramos JN, dos Santos LS, Soriano MF, Ladeira EM, Souza MC, *et al.* Molecular identification of *Nocardia* isolates from clinical samples and an overview of human nocardiosis in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(12):e25doi:10.1371
20. Rouzaud C, Rodriguez-Nava V, Catherinot E, Méchaï F, Bergeron E, Farfour E, *et al.* Clinical assessment of a *Nocardia* PCR-Based assay for diagnosis of Nocardiosis. *J Clin Microbiol.* 2018;56(6). pii: e00002-doi: 10.1128/JCM.00002-18.
21. Santos RP, Almeida J, Almeida FT, Duarte MDL. Cutaneous nocardiosis by a new pathogenic species: *Nocardia grenadensis*. *BMJ Case Rep.* 2018;20doi: 10.1136/bcr-2018-225441.
22. Body BA, Beard MA, Slechta ES, Hanson KE, Barker AP, Babady NE, *et al.* Evaluation of the vitek ms v3.0 matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of *Mycobacterium* and *Nocardia* species. *J Clin Microbiol.* 2018;56(6). pii: e00237-doi: 10.1128/JCM.00237-18.
23. Vera-Cabrera L, Johnson WM, Welsh O, Resendiz-Uresti FL, Salinas-Carmona MC. Distribution of a *Nocardia brasiliensis* catalase gene fragment in members of the genera *Nocardia*, *Gordona*, and *Rhodococcus*. *J Clin Microbiol.* 1999;37:1971-1976.
24. Ji X, Sun NL, Hou XX, Xu S, Qiu TX, Tang L, *et al.* Screening and identification of b-cell epitopes in the P61 protein of *Nocardia brasiliensis*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:2doi:10.3389/fcimb.2018.00224.
25. Angeles AM, Sugar AM. Identification of a common immunodominant protein in culture filtrates of three *Nocardia* species and use in etiologic diagnosis of mycetoma. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 2278-2280.
26. Angeles AM, Sugar AM. Rapid diagnosis of nocardiosis with an enzyme immunoassay. *J. Infect. Dis* 1987; 155:292-296.
27. Salinas-Carmona MC, Vera L, Welsh O, Rodriguez MA. Antibody response to *Nocardia brasiliensis* in man. *Zentralbl bakteriol* 1992;276:390-397.
28. Salinas-Carmona MC, Welsh O, Casillas SM. Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infections. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2901-2906.
29. Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC, Welsh O, Rodriguez MA. Isolation and purification of two immunodominant antigens from *Nocardia brasiliensis*. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1183-1188.
30. Zheng YC, Wang TL, Hsu JC, Hsu YH, Hsu WH, Wang CL, *et al.* Clinical pathway in the treatment of nocardial brain abscesses following systemic infections. *Case Rep Neurol Med.* 2014;2014:5849doi: 10.1155/2014/584934.
31. Nocard E. Note sur la maladie des boeufs de la Gouadeloupe connue sous le nom de farcin. *Ann Inst Pasteur (Paris).* 1888;2:293-302.
32. Wallace RJ Jr, Steele LC, Sumter G, Smith JM. Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:1776-17doi:10.1128/aac.32.12.1776

33. Ishikawa J, Yamashita A, Mikami Y, Hoshino Y, Kurita H, Hotta K, *et al.* The complete genomic sequence of *Nocardia farcinica* IFM 101Proc Natl. Acad Sci USA. 2004;101:14925-14930.
34. Vera-Cabrera L, Ortiz-Lopez R, Elizondo-Gonzalez R, Perez-Maya AA, Ocampo-Candiani J. Complete genome sequence of *Nocardia brasiliensis* HUJEG-1. *J Bacteriol.* 2012;194:2761-27 doi:10.1128/JB.00210-12.
35. Zoropogui A, Pujic P, Normand P, Barbe V, Belli P, Graindorge A, *et al.* The *Nocardia cyriacigeorgica* GUH-2 genome shows ongoing adaptation of an environmental Actinobacteria to a pathogen's lifestyle. *BMC Genomics.* 2013;27;14:2. doi:10.1186/1471-2164-14-286.
36. Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The complexities of *Nocardia* taxonomy and identification. *J Clin Microbiol.* 2017;56(1). doi:10.1128/JCM.01419-17.

El género *Sporothrix* y epidemiología de la esporotricosis

Alejandra Paula Espinosa Taxis, Teresita Spezzia Mazzocco

Introducción

La esporotricosis es una micosis subcutánea, que afecta humanos y animales (**Figuras 1 y 2**), de evolución subaguda o crónica, que generalmente se adquiere por inoculación traumática con la forma infectante de un grupo de hongos incluidos en el complejo de hongos dimórficos del género *Sporothrix* (1), pero ocasionalmente puede ser adquirida por vía respiratoria, en cuyo caso podrá desarrollarse esta micosis a nivel pulmonar (2).

En animales particularmente en gatos *S. brasiliensis* y *S. schenckii* son los principales agentes etiológicos de la esporotricosis (2,11). En México se desconoce la especie que ocasiona esta micosis, sin embargo, los aislamientos realizados en nuestro laboratorio en Puebla, a partir de perros y gatos indican que *S. schenckii* es la especie que se presenta con mayor frecuencia en estos animales (2).



Figura 1. Esporotricosis linfangítica ascendente en extremidad superior derecha.



Figura 2. Lesiones en cola y patas, con orquitis esporotricósica ocasionada por *Sporothrix schenckii*, (inoculación experimental).

Género *Sporothrix*

El género *Sporothrix* incluye hongos dimórficos que exhiben una fase filamentosa y una fase levaduriforme; ambas fases pueden ser obtenidas en el laboratorio cuando el hongo se cultiva en medios simples a 28 °C y en medios enriquecidos a 37 °C respectivamente (**Figuras 3, 4, 5 y 6**).



Figura 3. Morfología colonial de *Sporothrix schenckii*, cultivo pigmentado.



Figura 4. Morfología colonial de *Sporothrix globosa*.



Figura 5. Morfología colonial de la fase micelial de *Sporothrix mexicana*.

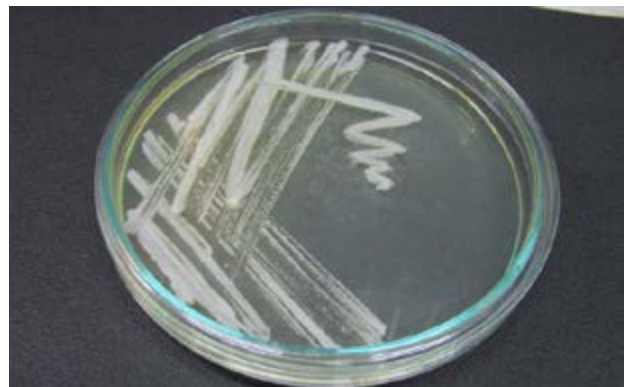


Figura 6. Morfología colonial de la fase levaduriforme de *Sporothrix mexicana*.

Análisis fenotípicos y moleculares demostraron que el género *Sporothrix*, agente etiológico de la esporotricosis, forma un complejo de especies estrechamente emparentadas, que incluye a las especies *S. schenckii sensu stricto*, *S. albicans*, *S. inflata*, *S. lurei*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana* y *S. chilensis* (7,8).

Morfología macroscópica Fase micelial

La morfología macroscópica de la fase micelial de las todas especies del género *Sporothrix* es similar.

El hongo crece rápidamente en agar dextrosa Sabouraud y agar dextrosa Sabouraud con antibióticos a 28 °C; las colonias filamentosas frecuentemente son visibles a partir del tercer día. Al principio son colonias pequeñas, blancas, carentes de micelio aéreo; después son húmedas, rugosas, membranosas y con el tiempo se presenta micelio aéreo; el color del hongo varía de blanco, crema a negro, por sectores o en todo el cultivo (1,3) (Figuras 3 y 4).

Morfología microscópica Fase micelial

Sporothrix schenckii (Clado II)

La morfología microscópica de los cultivos se caracteriza por filamentos finos, ramificados, tabicados, hialinas; hifas de 1 a 3 µm de diámetro, portadores de conidios piriformes (en forma de pera), ovoides, triangulares o esféricos (3 a 5 micras), algunos conidios nacen directamente del tallo de la hifa (radulosporas) y otros nacen agrupados de manera simpodial en el ápice de un conidióforo.

Cuando los conidios se desprenden, se hacen más gruesas, de forma triangular, siendo estas

estructuras a las que se les atribuyen la formación de pigmento de la colonia. En algunos medios puede inducirse la formación de estos conidios triangulares pigmentados de tipo simpodial en agrupación típica de flor de durazno o flor de margarita (8) (Figura 7).

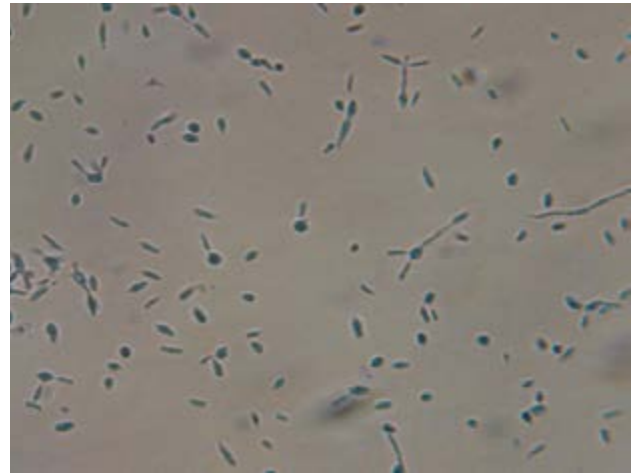


Figura 7. Morfología microscópica de la fase micelial de *Sporothrix mexicana*.

Puede presentar conidios hialinos o ligeramente pigmentados, usualmente ovoides o en forma de pera, que miden de 2-8µm de largo por 1.5-2.5µm de ancho. Los conidios sésiles miden en promedio 2-6µm de largo por 2-3.5µm de ancho, las especies muestran diferentes formas. La presencia o ausencia de estos conidios sésiles y su morfología son claves para diferenciar los clados. La mayoría de los conidios sésiles son triangulares a cuneiformes, ocasionalmente en algunos cultivos pueden observarse formas ovoides, elongadas o irregulares.

Sporothrix brasiliensis (Clado I).

En esta especie se observan conidios sésiles globosos a subglobosos que miden en promedio de 2.5-5µm por 2-3µm. Las células conidiógenas usualmente son terminales o intercalares sobre conidióforos más o

menos diferenciados, produciendo conidios simpodiales usualmente hialinos, ovoides que miden de 2-6µm de largo por 2-3µm de ancho. Presentan conidios sésiles globosos o subglobosos.

Sporothrix globosa (Clado III)

Presenta conidios sésiles globosos, subglobosos que miden de 3-4 por 2-3.5 µm, de color café claro a café obscura. Las células conidiógenas terminales o intercalares se ubican sobre conidióforos más o menos diferenciados, que producen conidios simpodiales, usualmente hialinas que miden de 2-5µm de largo por 1-3 µm de ancho predominantemente globosa a subglobosa, de 2.5-4µm de largo por 2-3.5 µm de ancho (8).

Sporothrix mexicana (Clado IV)

Presenta conidios sésiles subglobosa, ovoidal o elipsoidal. El conidio simpodial es hialino, ovoide, que mide de 3-5.5 µm por 2-2.5 µm. El conidio sésil subgloboso, ovoide con un promedio de 3-4 µm por 2-3.5 µm, café claro a café oscuro. Las células conidiógenas terminales o intercalares sobre conidióforos diferenciados, que producen conidios simpodiales, usualmente hialinos presentan un promedio de 3-5.5 µm de largo por 2-2.5 µm de ancho (8).

Morfología macroscópica Fase levaduriforme

La morfología macroscópica de todas las especies del género *Sporothrix* es similar.

Crecen bien en medios enriquecidos como agar infusión cerebro corazón (BHI) y/o gelosa sangre y se incuba a 37 °C, puede estimularse su crecimiento agregándole 5 % de CO₂, desarrollan colonias de

crecimiento rápido de 3 a 5 días de aspecto grisáceo, blandas, cremosas, blanco amarillentas, ligeramente acuminadas, de consistencia suave y cremosa, bastante similares a las colonias bacterianas (5, 6).

Morfología microscópica. Fase levaduriforme

Al examen microscópico se observan levaduras alargadas o en gemación, las levaduras pueden ser: simples, ovoides, esféricas, uni o bigemantes, que miden en promedio de 2 a 4 x 3 a 6 micras (**Figura 8**). Esta morfología de levaduras puede observarse en los tejidos.

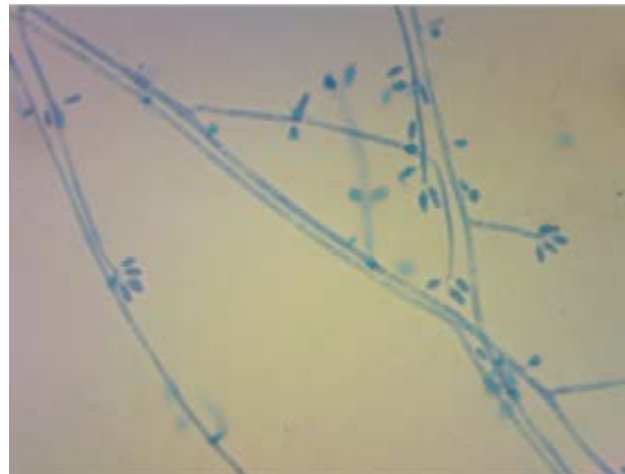


Figura 8. Morfología microscópica de la fase levaduriforme de *Sporothrix schenckii*.

Aparentemente la identificación de los aislados de *Sporothrix schenckii* obtenidos de pacientes no tendrían ninguna complicación; sin embargo, en los aislados fúngicos provenientes de la naturaleza, se presentan ciertos contratiempos si se realiza la identificación del hongo por la metodología tradicional, por lo que se justifica el empleo de técnicas moleculares que apoyen dicha identificación (8,10).

Debido a que la morfología macroscópica y la morfología microscópica de *Sporothrix* es parecida a la presentada por otros hongos, es conveniente utilizar técnicas moleculares que ayuden a confirmar la identidad de este hongo, principalmente para los cultivos obtenidos de la naturaleza ya que otros hongos comparten nicho ecológico con *Sporothrix* como suelo, plantas, agua, etcétera (6, 9).

Dentro de las técnicas moleculares se encuentra la identificación mediante la amplificación por PCR de un fragmento del gen de la quitina sintetasa (CHS) de *S. schenckii*, así como la secuenciación de un fragmento del gen 26S rDNA de este hongo, la detección del gen de la tubulina y calmodulina entre otras (8). La utilización de oligonucleótidos especie específica para identificar *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. globosa*, *S. mexicana* y *S. pallida*, es otra técnica propuesta (10).

La detección del gen de la calmodulina por PCR es la prueba más utilizada, esta técnica pone en evidencia la presencia de una banda de aproximadamente 800 pares de bases, cuya secuencia al ser comparada en el Genbank determinará la especie fúngica.

Esta técnica ha permitido determinar que en la República Mexicana las especies *schenckii* y *globosa* se presentan en los casos clínicos de esporotricosis en humanos, *schenckii* en perros y gatos y que en los aislados ambientales como suelo y plantas se presentan las especies *schenckii* y *mexicana* (2, 5, 15).

El uso de MALDI-TOF MS ha sido utilizado recientemente para la identificación de especies del género *Sporothrix*: *schenckii*, *globosa*, *brasiliensis*, *mexicana*, *pallida* y *luriei* (12).

Epidemiología

Etiología

La esporotricosis en humanos es ocasionada por un grupo de hongos dimórficos filogenéticamente relacionados del género *Sporothrix*, siendo las especies *schenckii*, *globosa*, *brasiliensis* y recientemente *mexicana* las que se asocian a la enfermedad, aunque se han descrito algunos casos clínicos ocasionado por la especie *mexicana*. En animales es posible encontrar las especies *S. brasiliensis* y *S. schenckii* (11).

En la República Mexicana la esporotricosis en humanos es causada por *S. schenckii* y *S. globosa* (15) mientras que en los aislados ambientales de suelo y plantas se presentan *S. mexicana* y *S. schenckii* (2).

Ecología

En la naturaleza el hongo vive principalmente en el suelo y plantas como: musgo, hojas, ramas de plantas espinosas secas o frescas, rosas, paja, pasto, caña de azúcar, juncos, buganvillas, zacate, claveles, café, madera, entre otras. Ingresa al hospedero, mediante heridas, rasguños, laceraciones, traumatismos y picaduras de insectos para posteriormente establecerse y desarrollar la enfermedad, ocasionando diversos cuadros clínicos, que dependerán del sitio de ingreso.

Los hongos del género *Sporothrix* generalmente habitan en climas templados y húmedos con un promedio de temperatura de 20 a 25 °C y humedad relativa superior a 90 %. Findley considera una temperatura óptima para el desarrollo del hongo de 27-29 °C y humedad relativa del 92-100 %; en cambio Mackinnon señala una humedad relativa del 90 % y una temperatura de 15 a 20 °C (6).

Distribución geográfica

Aparentemente el agente etiológico de la esporotricosis no tiene limitaciones geográficas, es de amplia distribución mundial, se han publicado casos clínicos de esporotricosis provenientes de todo el mundo, en zonas secas y casi áridas, en zonas templadas, frías, húmedas, aunque tiene predilección por regiones tropicales y subtropicales; sin embargo, la incidencia de la enfermedad varía considerablemente dependiendo de la región.

Se han descrito zonas hiperendémicas en Brasil, México, Colombia, Venezuela, Perú, Sud-África, India, Madagascar, Japón y China (11, 12, 13, 15).

La esporotricosis es rara en Europa, frecuente en Asia, África, Oceanía y América. En México, centro y Sudamérica los países en donde se presenta con mayor frecuencia son: El Salvador, Uruguay, Colombia, Venezuela, México y Brasil; y los que reportan menor frecuencia son: Chile, Argentina, Ecuador y Panamá (14,16).

En México el reporte de casos clínicos de esporotricosis es tan frecuente que es la micosis subcutánea que ocupa el primer lugar de incidencia, presentándose en forma esporádica en todo el país o en zonas de endemia bien limitadas y localizadas. Aunque se presenta en toda la República Mexicana, existen estados con mayor frecuencia de casos clínicos de esporotricosis como: Guanajuato, Jalisco,

Puebla, Michoacán, Oaxaca, Nuevo León, Guerrero, Hidalgo, Veracruz y el Distrito Federal (9, 15, 16).

Distribución en relación con la ocupación

La esporotricosis se ha considerado como una enfermedad ocupacional, que se presenta en campesinos, amas de casa, niños, horticultores, vendedores de flores, jardineros, granjeros, cazadores, mineros, pescadores, carpinteros, empacadores de vidrio, loza, etc., personas que están en contacto con el hábitat de este hongo (1, 9,14).

Distribución con relación al sexo

Aparentemente *Sporothrix* no tiene predilección por ningún sexo; sin embargo, algunos autores como Lavalle indican un ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino 52.7 % en hombre y el 47.3 % en mujeres (4), otros indican una relación 1:1.

Distribución con relación a la edad

La esporotricosis se puede presentar en cualquier rango de edad; sin embargo, es más frecuente en dos etapas de la vida: en niños menores de 15 años y adultos menores de 35 años. En México el mayor número de casos se presenta en adultos jóvenes y en niños (9,16).

Referencias

1. Dixon DM, Salkin IF, Duncan NJ, Hurd NJ, Haines JH, Kemna ME, Coles FB. Isolation and characterization of *Sporothrix schenckii* from clinical and environmental sources associated with the largest U.S. epidemic of sporotrichosis, *J Clin Microbiol.* 1991. 29:1106-1113.
2. Espinosa AP, Castillo CG, Meneses M, Hernández F. *Sporothrix schenckii* como agente de esporotricosis en perros y gatos de la ciudad de Puebla, México. *Actualidades en Medicina Veterinaria.* 2017. 19: 34-38.
3. Espinosa Taxis AP, Castillo Hernández D, Hernández Hernández F. Presencia de agentes potenciales causantes de infecciones subcutáneas humanas en suelo y plantas del estado de Puebla, México. *Terra Latinoamericana.* 2017. 35: 113-122.
4. Lavallo P. Esporotricosis. In Simposio Syntex. Desarrollo y estado actual de la micología médica en México. 1979. 115-138.
5. López RE, Reyes MR, Pérez TA, Ruíz BE, Villagómez CJ, Mora MH, Flores CA y Toriello C. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problema. *F Microbiol.* 2011. 6(1):85-102.
6. Mackinnon JE, Conti D, Gezuele E, Civila E, Da Luz S. Isolation of *Sporothrix schenckii* from natures and considerations on its pathogenicity and ecology. *Sabouradia.* 1969. 7: 38-45.
7. Marimon R, Gené J, Cano J, Trilles L, Dos Santos Lázer M, Guarro J. Molecular Phylogeny of *Sporothrix schenckii*. *J Clin Microbiol.* 2006. 44(9):3251-3256.
8. Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton D, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa* and *Mexicana*, Three New *Sporothrix* Species of Clinical Interest. *J Clin Microbiol.* 2007. 45(10):3198-3206.
9. Mayorga J. Esporotricosis en el estado de Jalisco, estudio clínico-epidemiológico. *Rev Mex Dermatol.* 1997. 41(3): 105-108.
10. Rodríguez MA, Sybren de Hoog G, Pires de Camargo Z. Molecular Diagnosis of Pathogenic *Sporothrix* Species. 2015. *Plos Neglected Tropical diseases.* DOI:10.1371/journal.pntd.0004190
11. Rodríguez MA., Texeira M., Sybren de Hoog G, Pacheco STM, Pereira SA, Ferreira FG, Lopez BLM, Sueli FM, Pires de Camargo Z. Phylogenetic Analysis Reveals a High Prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in Feline Sporotrichosis Outbreaks. 2013. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(6):e2881. doi:10.1371/journal.pntd.0002281
12. Oliveira MM, Santos C, Sampaio P, Romeo O, Almeida-Paes R., Pais C, Lima N, Zancopé-Oliveira RM. Development and optimization of a new MALDITOF protocol for identification of the *Sporothrix* species complex. *Res. Microbiol.* 2015. 166:102-110.
13. Rasamoelina T, Maubon D, Raharolahy O, Razanakoto H, Rakotozandrindainy N, Rakotomalala FA, Bailly S, Sendrasoa F, Ranaivo I, Andrianarison M, Rakotonirina B, Andiantsimahavandy A, Rabenja FR, Andrianarivelo MR, Ramarazato LS, Cornet M. Sporotrichosis in the Highlands of Madagascar, 2013-2017. *Emerging Infectious Diseases.* 2019.25(10):1893-1902.

14. Rippon JW. Medical Mycology. *The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*, 3rd. Edn. 1988. Saunders, Philadelphia.
15. Rojas OC, Bonifaz A, Camps Ch, Treviño-Rangel R, González-Álvarez R, González G. Molecular Identification, Antifungal susceptibility, and Geographic Origin of Clinical Strains of *Sporothrix schenckii* Complex in Mexico. *J Fungi*. 2018. 4,86; DOI:10.390/jof4030086.
16. Sánchez MA, Araiza J, Bonifaz A. Aislamiento y caracterización de cepas silvestres de *Sporothrix schenckii* e investigación de reactores a la esporotricina. *Gaceta Médica Mexicana*. 2004. 140 (5) 507-512.

Esporotricosis: clínica, diagnóstico y tratamiento

Jorge A. Mayorga Rodríguez, Jorge Leonardo Mayorga Garibaldi, Ehekatzin Arturo Carreño Gayosso, Lauro Francisco Varela Coronado

La esporotricosis es una micosis subcutánea granulomatosa, subaguda o crónica caracterizada por nódulos que se reblandecen y ulceran (gomas) que afectan tejido cutáneo, subcutáneo y linfático, se adquiere por inoculación traumática y rara vez por inhalación (1).

Como agentes etiológicos de infección en humanos se describen desde el punto de vista bioquímico, molecular y genético siete especies, *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. albicans*, *S. inflata*, *S. schenckii sensu stricto* y *S. chiliensis* (2).

Estos son hongos saprobios, ubicuos del medio ambiente, dimórficos, es decir presenta dos formas, una parasitaria o levaduriforme en los tejidos y una fase micelial o saprobia en la naturaleza. Ambas pueden obtenerse por medio de cultivos *in vitro*, dependiendo de los nutrientes, temperatura y concentraciones de oxígeno (3,4).

Epidemiología y ecología

Se presenta en climas templados, húmedos con temperatura promedio entre 20 y 25 °C y una humedad relativa del 90 %. En cuanto a la edad de presentación, tiene dos picos de incidencia principalmente en niños escolares de 5 a 15 años en el 30 % de los casos y en adultos jóvenes de los 16 a 35 en un 50 % (5).

Son hongos resistentes a la desecación, pero sensible a la exposición directa de la luz solar y el frío. Puede crecer en diversos sustratos, principalmente en vegetación como astillas, espinas, juncos, carrizos, musgos, pastos, buganvillas, rosas, paja, bonsáis, etcétera.

Requiere de una temperatura ambiental de 22 a 27 °C y una humedad relativa del 90 %, con un suelo rico en celulosa a una temperatura aproximada de 30 °C y con un pH entre los 3.5 a los 9.4 (6).

Entre los mecanismos de transmisión están principalmente inoculación directa del hongo mediante heridas causadas por espinas, astillas u otros materiales vegetales, picaduras de insectos, manipulación de mariscos, rasguños de gatos, mordeduras de loros, perros y diversos roedores, además que puede transmitirse por ropa contaminada, casas de campaña, tatuaje y mesoterapia. Se considera como un padecimiento ocupacional que afecta principalmente a amas de casa, campesinos, alfareros, jardineros y mineros (5,7,8).

La esporotricosis se ha encontrado en varias especies de animales como caballos, perros, gatos, pollos, jabalíes, zorros, armadillos, camellos y delfines, con lesiones similares a las del ser humano (5,6,7).

Los avances en taxonomía molecular han destacado los patrones de distribución específicos en algunas especies, por ejemplo, al noreste de China debido a *S. globosa* e infecciones de origen zoonótico por *S. brasiliensis*, en el sur y sudeste de Brasil (9).

El mayor número de casos se presenta en América intertropical, como por ejemplo en Brasil, Perú (región Andina), México (centro y occidente), Colombia (Boyacá), Uruguay y Guatemala (10), sin embargo, existen diversos países donde se reportan casos.

García Vargas y cols. describen 133 casos de esporotricosis en niños del Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio" el grupo etario más afectado fue de 13 a 15 años, la topografía más observada fueron las extremidades superiores en un 32.3 %, seguido de la cara en un 26.3 %, predominó la variedad clínica linfangítica en un 54.1 %, con una frecuencia de 5.7 casos por año (11).

Macotela y cols., (12) describieron en Puebla en 10 años, 55 casos de esporotricosis en comunidades rurales, y en lo que respecta a Jalisco, Mayorga-Rodríguez y cols., publican en 58 años (1960-2017), 1,134 casos, donde el género masculino se presentó en el

58.99 %, predominó el grupo etario comprendido de menos de un año a 15, con el 25.75 %. El hogar fue la ocupación más frecuente con el 28.49 %, seguido de campesinos con 27.42 %. La variedad clínica linfangítica fue la más observada con el 68.96 % y la fija con 27.16 %. La topografía más afectada fue en las extremidades superiores con el 53.49 %, con una frecuencia de 20.80 casos por año (2).

Michel da Rosa y cols., reportaron en un estudio clínico epidemiológico realizado al sureste de Brasil, en un periodo de 35 años (1967-2002), 304 casos de esporotricosis, el rango de edad fue de 2 a 80 años y los niños menores de 12 años representaron el 11.1 % (13).

Ramírez Soto, realizó una revisión sistemática de los casos reportados en la región de Abancay, Perú y sus provincias, de 1985 a 2011, demostraron la alta prevalencia y endemicidad de esta patología en la región. Se incluyeron un total de 1,503 pacientes, 58 % fueron hombres, el rango de edad fue de 6 meses a 86 años, 62 % menores de 14 años. La ocupación más frecuente fueron estudiantes en el 70 %, la variante clínica más común fue la linfangítica en 62.5 %, la cara el sitio anatómico más frecuentemente afectado en un 44 % (14).

Patogenia

A nivel cutáneo se adquiere generalmente a partir de traumatismos con material contaminado. La forma pulmonar por inhalación de esporas es rara. El tiempo de incubación oscila entre 10 a 15 días. La respuesta clínica del hospedero dependerá de su interacción inmune con el hongo, teniendo dos cursos de respuesta: puede presentar involución de las lesiones y cura espontánea (rara vez) o bien extenderse por contigüidad, dando lesiones que afectan piel y ganglios linfáticos y se presenta en forma de

nódulos o gomas. Entre los mecanismos fisio-patogénicos y factores de virulencia se encuentran la capacidad de cambio o dimorfismo fúngico, la melamina que presenta el hongo y su gran sensibilidad a las altas temperaturas (45 a 50 °C) (3,7).

En su pared celular se encuentran dos glicoproteínas que por su peso en kilo Dáltones se denominan Gp60 y Gp70, las cuales han demostrado que son los componentes más inmunogénicos del hongo y están estrechamente relacionadas con su patogenicidad y dimorfismo. Gp 60 solo está presente en la fase de levadura en tres especies del complejo *Sporothrix* (*S. schenckii sensu stricto*, *S. brasiliensis*, y *S. globosa*). Gp70 por su parte se encuentra en ambas fases de estas tres especies. Esta glicoproteína está implicada en la adhesión durante la interacción hospedero-patógeno, ya que la incubación de *S. schenckii* con anticuerpos anti-Gp70 heteroclonales disminuye la capacidad del hongo de adherirse a los componentes de la matriz extracelular dérmica en experimentos realizados en cola de ratón (15).

En esta micosis interviene la respuesta inmunitaria innata (monocitos-macrófagos y polimorfonucleares), debido a que *Sporothrix* tiene en su pared celular glicoproteínas las cuales pueden ser reconocidas por los receptores tipo Toll 2 y 4. Mayorga y cols., determinaron la expresión de receptores tipo Toll (TLR) 2 y 4 en macrófagos de biopsias de piel de pacientes con esporotricosis cutánea. Utilizando tejido de biopsia de pacientes y controles. Se usó técnica de inmunohistoquímica, con anticuerpos monoclonales anti TLR2, TLR4 y CD68 (control positivo a macrófagos). Los resultados indicaron que el índice de marcaje de los receptores TLR2 y TLR4 se observó en la membrana de los queratinocitos, con menor expresión en los pacientes *versus* los controles con diferencia estadísticamente significativa en TLR4 ($p=0.002$). Por lo que concluyeron que las moléculas de receptores

tipo Toll 2 y 4 se expresaron en la membrana de los queratinocitos y no en macrófagos (16).

Clínica

Existen dos categorías: 1- formas cutáneas (fija, linfangítica y diseminada) y 2- formas extracutáneas (sistémica, pulmonar, visceral y osteoarticular).

1. Formas cutáneas

1.1 Linfangítica: después de la inoculación se forma el chancro esporotricósico, que se caracteriza clínicamente por la presencia de nódulos indurados que posteriormente reblandecen y se ulceran (gomas), también podemos observar placas eritemato-edematosas, que pueden ser de apariencia verrugosa, con costra hemática o francas zonas de necrosis, en general es asintomático y rara vez produce prurito o dolor, normalmente estas lesiones siguen un trayecto lineal en dirección ascendente por diseminación linfática (3,17,18). (**Figura 1**), se puede afectar el drenaje linfático y presentar linfedema crónico (17). Los sitios anatómicos más comúnmente afectados son las extremidades superiores, seguido de miembros inferiores, cabeza y cuello (8,19,20,21).



Figura1. Esporotricosis linfangítica.

Sin embargo, en pacientes pediátricos la localización más común al parecer es la cara, afectándose entre 40 al 60 % en la mayoría de las series descritas (22,23), aunque en países asiáticos se ha reportado afectación hasta en el 97 % (21,24); en México se reporta en este grupo etario involucro facial del 26.3 al 36 % de los casos (11,23) (**Figura 2**). En raras ocasiones puede llegar a afectar dos sitios anatómicos distintos de forma bilateral, simultáneamente y se denomina a esta forma esporotricosis linfangítica bilateral simultánea (25,26).



Figura 2. Esporotricosis facial variedad cutánea fija.

1.2 Fija: constituida por múltiples pápulas agrupadas en una placa única (chancro esporotricósico), de apariencia verrugosa o vegetante (**Figura 3**) que puede estar ulcerada, con presencia de costra sero-hemática en su superficie, de bordes bien definidos, con eritema y edema en la periferia que generalmente son asintomáticas (3,17,18). El sitio anatómico que se afecta de forma más frecuente son las extremidades superiores, seguido de cabeza, cuello y miembros inferiores (11,13,19,23). A menudo, estas lesiones pueden llegar a simular otras dermatosis.



Figura 3. Placa descamativa con borde eritemato-violáceo.

1.3 Cutánea diseminada: esta entidad se define como tres o más lesiones afectando dos o más regiones anatómicas distintas, sin involucro sistémico (17,18,27). En México representa del 1 al 2 % de los casos (3), aunque en otros países endémicos estas cifras pueden variar del 0.5 al 12 % (13,20,21,24). En los pacientes pediátricos mexicanos esta variante clínica representa un 4 al 9 % (11,23). Puede ser ocasionada por múltiples inóculos traumáticos que implantan al hongo (17,18). La mayoría de los casos en adultos se asocian a estados de inmunosupresión leve como diabetes o alcoholismo crónico (27,28). Las lesiones se pueden presentar como múltiples pápulas algunas de aspecto moluscoide, pústulas, nódulos eritematosos, úlceras con escara necrótica, placas verrugosas o vegetantes, en cuadros crónicos puede haber extensión a tejidos profundos como músculos, tendones o involucro osteo-articular, pueden ser pocas o hasta cientos de lesiones (27-30). En algunas ocasiones las lesiones ulcerativas pueden ser extensas, con borde irregular en sacabocado, de color violáceo y llegar a confundirse con pioderma gangrenoso, subsecuentemente de forma iatrogénica ser tratados con esteroides sistémicos o inmunosupresores lo que conlleva a diseminación de las lesiones e incluso puede llegar a tener un resultado letal (31,32). Variantes clínicas raras: a nivel ocular la inoculación puede ser traumática directa o por diseminación hematológica (33). Las lesiones se pueden presentar como pápulas, placas eritematosas, nódulos, es poco frecuente, pero se pueden desarrollar lesiones pseudoquísticas o abscesos (34,35). Siendo más frecuente la afección a párpados en un 82 a 90 %, en especial el párpado superior (34,36). Cuando afecta los anexos oculares se puede presentar como dacriocistitis,

conjuntivitis granulomatosa, síndrome óculo glandular de Parinaud o como conjuntivitis bulbar (33,34). Cuando llega a afectar el aparato ungueal puede ocasionar onicólisis y distrofia ungueal (35,37).

En caso de afección de la mucosa oral se presenta como múltiples pápulas o placas de aspecto vegetante, hiperplasia gingival con enfermedad periodontal y pérdida de piezas dentales (38). De forma excepcional se puede manifestar como placas eritematosas, con escama blanquecina en la superficie con un aspecto psoriasiforme o con presencia de múltiples ulceraciones, con trayectos fistulosos y fibrosis confiriéndole un aspecto micetomatoide (39,40).

2. Formas extracutáneas

Osteoarticular: se presenta en el contexto de pacientes con enfermedad cutánea lo cuales secundariamente tienen diseminación por contigüidad o pacientes con enfermedad sistémica que presentan diseminación osteoarticular por vía hematológica. Lo más común es que se presente como monoartritis, en especial afectando la rodilla, seguido de muñecas, articulaciones metacarpofalángicas, codos, y tobillos (27,41). También se han descrito lesiones óseas líticas con involucro de metáfisis, las cuales al parecer tiene un curso más agresivo debido a la ruptura de la cortical del hueso y la subsecuente diseminación (42). Generalmente esta entidad es subdiagnosticada y a menudo se confunde con artritis no infecciosa como gota o artritis séptica bacteriana (41-43).

Pulmonar: puede originarse como un foco primario por inhalación de los conidios o ser una enfermedad multifocal de origen sistémico por diseminación hematológica/linfática, se han distinguido dos patrones radiológicos, la forma cavitaria que es la más frecuente y la no cavitaria (44). Cerca del 50 %

de los casos reportados con involucro pulmonar tienen un factor de riesgo ocupacional o ambiental como exposición a detritus vegetales o desechos animales, y alrededor del 40 % tienen el antecedente de alcoholismo crónico, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o algún estado de inmunosupresión (44,45).

Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, usualmente se presentan con tos productiva con o sin hemoptisis, fiebre de bajo grado, pérdida de peso, disnea o dolor torácico (44,45). La forma pulmonar primaria representa el 74.4 % de los casos, a menudo acompañándose de un patrón cavitario en el 76.6 % de los casos predominando la afección unilobar; mientras que la multifocal corresponde al 25.6 %, siendo el patrón radiológico no cavitario en el 90.9 % con involucro multilobar en el 100 % de los casos, manifestándose como zonas de consolidación bilobares o infiltrado reticulonodular difuso (45).

Sistémica diseminada: es considerada una enfermedad oportunista severa que afecta los órganos internos y que puede producir fungemia poniendo en riesgo la vida (46). Esta normalmente se asocia a estados de inmunosupresión, con más frecuencia son aquellos que tienen defectos en la inmunidad celular como el VIH/SIDA, diabetes, neoplasias hematológicas, desnutrición, alcoholismo crónico, uso crónico de medicamentos inmunosupresores o embarazo, de forma excepcional se ha reportado en personas inmunocompetentes (46,47). Los órganos más frecuentemente afectados son piel, pulmones, articulaciones, tejido óseo, hígado, riñones, globo ocular, genitales, sistema nervioso central y corazón (48).

Las lesiones cutáneas generalmente son múltiples pápulas, pústulas, placas de aspecto verrugoso o vegetante con úlceras, costra hemática y zonas de necrosis, algunas de aspecto rupioide, además a menudo presenta involucro de mucosa oral, faringe, laringe o mucosa genital (49,50) (**Figura 4**). La principal



Figura 4. Paciente con VIH, en piel placas eritematosas y en mucosa oral lesión granulomatosa. Fotografía: Marco Antonio Rodríguez Castellanos.

causa de muerte en este grupo de pacientes es por involucro de sistema nervioso central (51,52). Cuando este se afecta, se manifiesta como meningitis, meningoencefalitis o hidrocefalia, acompañándose de síntomas inespecíficos como cefalea, fiebre, rigidez de nuca, alteración del estado mental y vómito (48).

Diagnóstico de laboratorio

El estándar en el diagnóstico para la esporotricosis es el cultivo, el cual se obtiene de material biológico como pus o muestras sanguinolentas, por aspiración o legrado de las lesiones. Otras muestras pueden ser: exudados, biopsias, esputo, líquido sinovial y cefalorraquídeo. El examen directo con lugol y/o hidróxido de potasio en las formas cutáneas no es muy útil debido a la escasa cantidad y la dificultad para encontrar las células del hongo. Se recomienda hacer frotis y utilizar tinciones con Gram, ácido

peryódico de Schiff (PAS), impregnaciones argénticas de Gomori y Grocott e incluso hematoxilina y eosina (H y E), donde se pueden apreciar las levaduras en forma de puro, cigarrillo o navecilla y los cuerpos asteroides rodeados por residuos de eosina producto de la tinción. Esto es debido a la reacción antígeno-anticuerpo por parte del hongo y el hospedero, denominado fenómeno de Splendore-Hoepli (53).

En las muestras de lesiones pulmonares, articulaciones y de otras formas diseminadas es más fácil encontrar las levaduras, ya que suelen ser más abundantes (54).

El *S. schenckii* desarrolla bien en diversos medios, donde se incluye el agar dextrosa Sabouraud con y sin antibióticos. Entre 5 a 7 días a temperatura ambiente (25 a 28°C), presenta colonias al principio cremosas, con pequeñas vellosidades en la periferia que se tornan negras (en la mayoría de las cepas), además membranosas y radiadas (**Figura 5**).



Figura 5. Colonias en agar Sabouraud blancas, plegadas membranosas con tonalidades negras de *Sporothrix* sp.

En el microcultivo muestra filamentos delgados (1 a 2 μm de diámetro), septados y ramificados, con simpoduloconidios (aspecto de flor de durazno o margarita) o esporas sésiles llamadas raduloconidios. Los conidios miden de 2 a 3 X 3 a 6 μm y son ovals, redondos o triangulares (**Figura 6**).

Otra prueba que es de gran ayuda en el diagnóstico de la esporotricosis es la intradermorreacción con esporotricina, la cual es un antígeno

purificado extraído del mismo hongo de la fase micelial. Se aplica de 0.1 a 0.2 ml del antígeno en el antebrazo del paciente con una jeringa de insulina. A las 48 h de la inoculación, se debe de formar una pápula indurada, la cual se considera positiva si tiene un diámetro mayor o igual a 5 mm (55) (**Figura 7**).

La prueba de oro para el diagnóstico de esporotricosis es el cultivo del patógeno; sin embargo, los métodos serológicos, histopatológicos y



Figura 6. Microcultivo con filamentos delgados, septados con simpoduloconidios y esporas sésiles (raduloconidios).

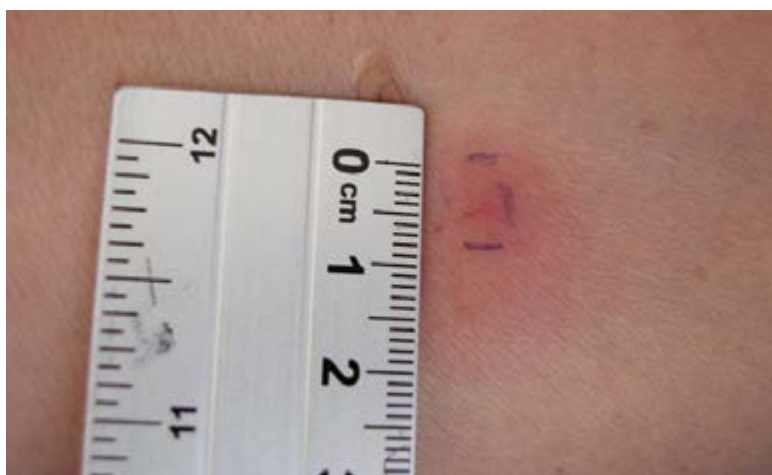


Figura 7. Esporotricina positiva en antebrazo de paciente.

recientemente los estudios moleculares se pueden usar para el diagnóstico de esta micosis. Las pruebas genómicas y moleculares han sido poco aplicadas para detectar ADN de *S. schenckii* a partir de muestras clínicas o para identificarlo en cultivo.

En cuanto a la histopatología se pueden usar tinciones como tinción con PAS o metenamina de plata de Gomori-Grocott (18,56). En epidermis es común encontrar hiperqueratosis, paraqueratosis e hiperplasia pseudoepiteliomatosa, el patrón histológico más frecuentemente encontrado es un infiltrado mixto con granulomas de tipo supurativo en dermis y tejido celular subcutáneo, a menudo acompañado de microabscesos y fibrosis (18,56,57).

Las levaduras se pueden encontrar dentro de las células gigantes multinucleadas como estructuras alargadas, ovales o esféricas rodeadas por una cápsula

y se pueden observar cuerpos asteroides, los cuales aparecen como focos redondos, eosinofílicos centrales rodeados por espículas (57) (Figura 8).

Diagnóstico diferencial

Incluye varias lesiones granulomatosas como, por ejemplo: leishmaniasis, nocardiosis, micetoma, coccidioidomicosis, cromoblastomicosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, cicatrices queloides, acné, rosácea, sífilis terciaria, sarcoidosis, lepra tuberculoides, piodermitis bacteriana, linfangitis estafilocócica, tularemia, eritema nodoso, ántrax, tuberculosis verrugosa, micobacteriosis atípicas, sarcoma, carcinoma de células escamosas y basales, úlceras varicosas y pioderma gangrenoso (58-60).

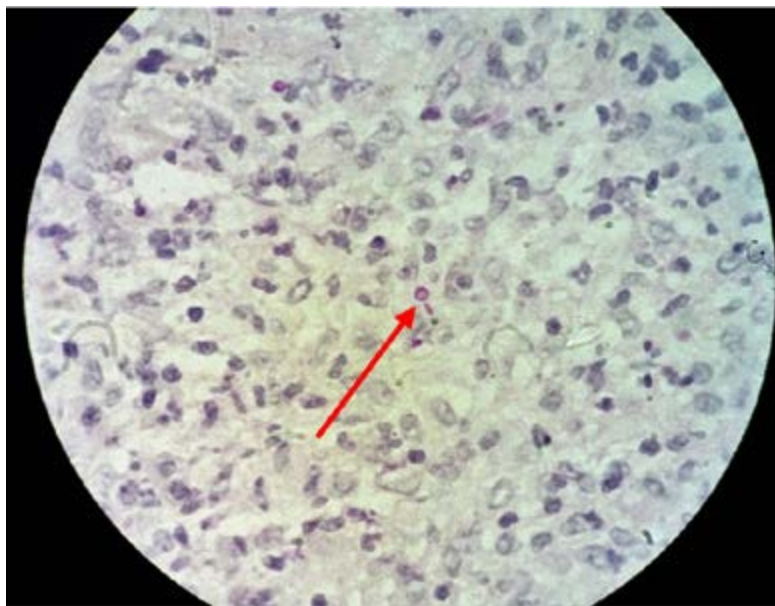


Figura 8. Corte histopatológico (PAS) con infiltrado inflamatorio y levaduras alargadas y redondas.

Tratamiento

Los azoles sistémicos son el tratamiento de elección para las formas de esporotricosis cutánea no complicada, ya sea fija o linfangítica y para las formas osteoarticulares (17,18,61).

Siendo el itraconazol el medicamento de primera línea debido a su efectividad y tolerabilidad, con un nivel de evidencia II-A, se administra a dosis de 100 a 200 mg al día para la forma cutánea no complicada y 200 mg cada 12 horas para las formas osteoarticulares por tres a seis meses, una vez que las lesiones han resuelto se debe continuar por dos a cuatro semanas más, en los casos osteoarticulares y las formas cutáneas diseminadas el tratamiento puede ser hasta por un año, esta terapéutica se ha reportado con rangos de eficacia del 90 al 100 % en las formas cutáneas y del 60 al 80 % en la osteoarticular (17,18,61,62).

En aquellos casos que no respondan a las dosis anteriores, deben recibir 200 mg cada 12 horas de forma continua (61). Se ha utilizado itraconazol de forma segura y pocos efectos adversos en pacientes pediátricos, a dosis de 3 a 5 mg/kg/día, sin embargo, no está disponible la formulación pediátrica (23,61,63).

Se ha utilizado el fluconazol a dosis de 400 a 800 mg al día por varios meses, con tasas de curación del 63 al 71 % y cuenta con un nivel de evidencia II-B por lo que el uso de éste se reserva para pacientes que no toleran otros fármacos (61,62). Las dosis más altas se reservan para las formas osteoarticulares o viscerales (18). Otros azoles que se han reportado con eficacia *in vitro* e *in vivo* contra especies del complejo *Sporothrix schenckii* son el posaconazol y ravuconazol (18,61) en especial se ha utilizado el posaconazol a dosis de 5 mg/kg en combinación con anfotericina B para casos severos de esporotricosis o resistentes a itraconazol, con buenos resultados clínicos (50,64).

Los efectos adversos más comunes asociados al uso de azoles sistémicos son exantemas morbiliformes, cefalea y malestar gastrointestinal. La hepatotoxicidad es menos común, pero es el efecto adverso más severo, con voriconazol se presenta hasta en el 31 %, mientras que con itraconazol, posaconazol e isavuconazol entre el 10-20 %, por lo que se recomienda monitorizar de forma frecuente con pruebas de función hepática (65). El voriconazol tiene algunos efectos adversos característicos, como ser un agente foto sensibilizante, percepción de fosfenos y mielo toxicidad; en cambio el isavuconazol puede causar prolongación del segmento ST con el riesgo de ocasionar una arritmia cardíaca (65).

Los azoles están contraindicados durante el embarazo debido a que se han asociado a malformaciones congénitas y está clasificado como categoría C por la FDA (65).

La terbinafina es el único medicamento que ha sido evaluada su eficacia, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el que se comparó la eficacia de terbinafina a dosis de 500 mg cada 12 horas *versus* 250 mg cada 12 horas, obteniendo una curación del 87 % *versus* 52 % respectivamente (66). Sin embargo se han reportado dosis menores a estas con igual eficacia, con rangos de curación que van del 86 al 100 % dependiendo de la serie, a dosis de 250 a 500 mg al día por tres a seis meses con buena tolerancia y buen perfil de seguridad (**Figura 9**), con un nivel de evidencia II-A. (21,61,62,67) Los efectos adversos más comunes son cefalea, síntomas gastrointestinales (diarrea, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, flatulencias), urticaria, exantema morbiliforme, prurito y elevación de las enzimas hepáticas; otro menos frecuentes son eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (68). En general no se recomienda su uso durante el embarazo, sin embargo, es categoría B por la FDA (68).



Figura 9. Esporotricosis linfangítica tratada con terbinafina 250mg cada 24hrs por 5 meses con proceso cicatricial residual.

En países en vías de desarrollo el yoduro de potasio (KI) sigue siendo el tratamiento de primera línea para las formas cutáneas no complicadas, esto debido a su bajo costo y eficacia (17,18,61). Se formula a una concentración de 1 gr/ml y se administra a una dosis de 3 a 6 gr al día dividido en tres dosis, por tres a cuatro meses aproximadamente hasta la resolución de las lesiones y mantener por dos a cuatro semanas más (18,61,69), con este esquema se han reportado tasas de curación del 89 al 100 % (21,61) y cuenta con un nivel de evidencia II-A (62). En pacientes pediátricos dosis de 1 a 3 gr/día, dividido en tres dosis, empezando con 1 gr/día y escalando paulatinamente hasta alcanzar la dosis de 3 gr/día (23). La principal limitante del uso de este medicamento son sus efectos adversos, siendo las más comunes náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, cefalea y síntomas tipo catarro, que a menudo son la causa de abandono del mismo (17,18,61,69). El KI se encuentra contraindicado durante el embarazo, catalogado como categoría D por la FDA (18). Para las formas más severas de esporotricosis como la cutánea diseminada, pulmonar o meníngea el tratamiento de

primera línea es a base de anfotericina B (18,62). Se prefiere el uso de la formulación lipídica o liposomal debido a su mejor perfil de seguridad, con lo que se pueden utilizar concentraciones más altas del fármaco con una menor nefrotoxicidad (18). Se utiliza a dosis de 3 a 5 mg/kg/día y como alternativa se puede utilizar anfotericina B desoxicolato a dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día, por 4 a 6 semanas y después cambiar a itraconazol 200 mg cada 12 horas por al menos 12 meses, con un nivel de evidencia III-B (18,61,62).

En casos de esporotricosis pulmonar leve a moderada con cambios radiográficos mínimos y adecuada oxigenación se sugiere utilizar únicamente itraconazol 200 mg cada 12 horas por 3 meses, con un grado de evidencia III-B (70). En pacientes con involucro pulmonar localizado y características radiológicas de enfermedad cavitaria avanzada se recomienda combinar el itraconazol con cirugía (44,70).

En pacientes inmunosuprimidos por cualquier causa deben recibir tratamiento de mantenimiento

con itraconazol 200 mg al día de forma indefinida una vez que han logrado la curación clínica (18,62).

Para tratar las lesiones cutáneas no complicadas, la termoterapia con aplicación de calor local con temperatura entre los 42 a 43 °C, en las lesiones en forma de compresas por 15 a 60 minutos varias

veces al día, se ha utilizado en algunos casos con los antifúngicos sistémicos antes mencionados (17,18).

Otros tratamientos adyuvantes que se han empleado con buenos resultados son la criocirugía y la terapia fotodinámica, sin embargo, hay muy pocos reportes de casos al respecto (71-74).

Referencias

- Mayorga J, Tarango-Martínez V, Barba-Rubio J. Esporotricosis 100 años después (1898-1998). *Dermatol Rev Mex.* 1999;43: S22-9.
- Mayorga-Rodríguez J, Mayorga-Garibaldi JL, Muñoz-Estrada VF, De León Ramírez MR. Esporotricosis: serie de 1,134 casos en una zona endémica de México. *Med Cutan Iber Lat Am* 2019; 47 (1):24-28.
- Saúl A, Bonifaz A. Clasificación de la esporotricosis. Una propuesta con en base en comportamiento inmunológico. *Dermatol Rev Mex.* 2011; 55:200-208.
- Dismukes, WE, Pappas, PG, Sobel, JD. *Clinical Mycology*. New York. Oxford Univ. Press. 2003:346-352.
- Bonifaz A. *Micología médica básica*. 5ª ed. Ciudad de México. McGraw-Hill. 2015.
- Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo M A, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol.* 2015; 53:3-14.
- Arenas R. *Micología médica ilustrada* 4ª ed. Ciudad de México. McGraw-Hill. 2011; 147-158.
- Pérez-Elizondo AD, Pineda-Pineda JA, Sánchez-Castillo JL. Esporotricosis en la población pediátrica: a propósito de dos casos. *Infectio.* 2012; 16:128-131.
- Rodrigues AM, Cruz Choappa R, Fernandes GF, De Hoog GS, De Camargo ZP. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. *Fungal Biol.* 2016;120(2):246-64.
- Almeida-Paes R, Frases S, Fialho Monteiro PC, Gutierrez-Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM, Nosanchuk JD. Growth conditions influence melanization of Brazilian clinical *Sporothrix schenckii* isolates. *Microbes Infect.* 2009; 11:554-562.
- García-Vargas A, Mayorga J, Soto-Ortiz A, Barba-Gómez JF. Esporotricosis en niños. Estudio de 133 casos en el Instituto Dermatológico de Jalisco "D. José Barba Rubio". *Med Cutan Iber Lat Am.* 2008; 36:18-22.
- Macotella-Ruiz E, Nochebuena-Ramos E. Esporotricosis en algunas comunidades rurales de la Sierra Norte de Puebla. Informe de 55 casos (septiembre 1995 - diciembre 2005). *Gac Med Mex.* 2006; 142:377-380.
- Da Rosa ACM, Scroferneker ML, Vettorato R, Gervini RL, Vettorato G, Weber A. Epidemiology of sporotrichosis: a study of 304 cases in Brazil. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:451-459.

14. Ramírez Soto MC. Sporotrichosis: The Story of an endemic region in Peru over 28 years (1985 to 2012). *PLoS One*. 2015;10.
15. Alba-Fierro CA, Pérez-Torres A, López-Romero E, Cuéllar-Cruz M, Ruiz-Baca E. Cell wall proteins of *Sporothrix schenckii* as immunoprotective agents. *Rev Iberoam Micol*. 2014; 31:86-89.
16. Mayorga J, Fafutis-Morris M, Tlacuilo-Parra A, Guillén-Vargas C. Expresión de receptores tipo Toll 2 y 4 en macrófagos de piel de pacientes con esporotricosis cutánea. *Dermatol Rev Mex*. 2015; 59:3-8.
17. Vásquez del Mercado E, Arenas R, Padilla-Desgarenas C. Sporotrichosis. *Clin Dermatol*. 2012; 30:437-443.
18. Mahajan VK. Sporotrichosis: an overview and therapeutic options. *Dermatol Res Pract*. 2014;272-376.
19. Mayorga J, Barba Rubio J, Muñoz Estrada VF, Rangel Cortés A, García Vargas A, Magaña Camarena I. Esporotricosis en el estado de Jalisco, estudio clínico-epidemiológico (1960-1996). *Dermatol Rev Mex*. 1997; 41:105-108.
20. Oyarce JA, García C, Alave J, Bustamante B. Caracterización epidemiológica, clínica y de laboratorio de esporotricosis en pacientes de un hospital de tercer nivel en Lima-Perú, entre los años 1991 y 2014. *Rev Chilena Infectol*. 2016; 33:315-321.
21. Song Y, Li SS, Zhong SX, Liu YY, Yao L, Huo SS. Report of 457 sporotrichosis cases from Jilin province, northeast China, as serious endemic region. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013; 27:313-318.
22. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Sporotrichosis in children: an update. *Curr Fungal Infect Rep*. 2016; 10:107-116.
23. Bonifaz A, Saúl A, Paredes-Solis V, Fierro L, Rosales A, Palacios C, et al. Sporotrichosis in childhood: clinical and therapeutic experience in 25 patients. *Pediatr Dermatol*. 2007; 24:369-372.
24. Itoh M, Okamoto S, Kariya H. Survey of 200 cases of sporotrichosis. *Dermatol*. 1986; 172:209-213.
25. Barba JA, Mayorga J, Tarango-Martínez VM. Esporotricosis linfangítica bilateral y simultánea. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:247-249.
26. Alves SH, Aurélio PL, Tecchio MZ, Zuchetto A, Schirmer R, Santurio JM. Subcutaneous bilateral sporotrichosis: a rare presentation. *Micopathologia*. 2004; 158:285-287
27. Solorzano S, Ramírez R, Cabada MM, Montoya M, Cazorla E. Esporotricosis cutánea diseminada con compromiso articular en una mujer con diabetes tipo 2. *Rev Perú Méd Exp Salud Pública*. 2015; 32:187-190.
28. Schechtman RC, Crignis S, Pockstaller MP, Azulay-Abulafia L, Quintella LP, Belo M. Molluscum-like lesions in a patient with sporotrichosis. *A Bras Dermatol*. 2011; 86:1217-1219.
29. Mahajan VK, Sharma NL, Shanker V, Gupta P, Mardi K. Cutaneous sporotrichosis: unusual clinical presentations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76:276-280.
30. Yap FB. Disseminated cutaneous sporotrichosis in an immunocompetent individual. *Int J Infect Dis*. 2011; 15:727-729.
31. Liao WQ, Zang YL, Shao JZ. Sporotrichosis presenting as pyoderma gangrenosum. *Micopathologia*. 1991;116:165-168.
32. Lima RB, Jeunon-Sousa MAJ, Jeunon T, Oliveira JC, Oliveira MME, Zancopé-Oliverira RM, et al. Sporotrichosis masquerading as pyoderma gangrenosum. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017.

33. Yamagata JPM, Rudolph FB, Nobre MCL, Nascimento LV, Sampaio FMS, Arinelli A, *et al.* Ocular sporotrichosis: a frequently misdiagnosed cause of granulomatous conjunctivitis in epidemic areas. *Am J Ophthalmol Case Repor.* 2017; 8:35-38.
34. Ramírez Soto MC. Sporotrichosis in the ocular anexa: 21 cases in an endemic area in Peru and review of the literature. *Am J Ophthalmol.* 2016; 162:173-179.
35. Hattori M, Yoshiike T, Sonoda T, Hiruma M. A case of lymphocutaneous sporotrichosis occurring at the nail bed. *Mycoses.* 2011; 54:663-665.
36. Zhang Y, Wang Y, Cong L, Yang H, Cong X. Eyelid sporotrichosis: unique clinical finding in 72 patients. *Australas J Dermatol.* 2016; 57:44-47.
37. Martins CP, Nakamura R, Schechtman RC, Leveone A. Periungual sporotrichosis: a diagnostic challenge. *Int J Dermatol.* 2017; 56:209-211.
38. Aarestrup FM, Guerra RO, Vieira BJ, Cunha RM. Oral manifestation of sporotrichosis in AIDS patients. *Oral Dis.* 2001; 7:134-136.
39. Gutiérrez Morales JL, Domínguez Morales R, Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta NL, Reyes Bonifant G, Santos Ramírez A. Esporotrichosis micetomatoide con invasión a médula espinal. *Rev Mex Neuroci.* 2011; 12:50-54.
40. Guo H, Xu XG, Guan XH, Gao XH, Chen HD, Li JH. Psoriasiform cutaneous sporotrichosis. *Int J Dermatol.* 2015; 54:364-365.
41. Gordhan A, Ramdial PK, Moran N, Moodley SD, Aboobaker J. Disseminated cutaneous sporotrichosis: a marker of osteoarticular sporotrichosis masquerading as gout. *Int J Dermatol.* 2001; 40:717-719.
42. Ribeiro BN, Ribeiro RN, Penna CR, Frota AC. Bone involvement by *Sporothrix schenckii* in an immunocompetent child. *Pediatr Radiol.* 2015; 45:1427-1430.
43. Costa RO, de Mesquita KC, Damasco PS, Bernardes-Engemann AR, Dias CM, Silva IC, *et al.* Infectious arthritis as the single manifestation of sporotrichosis: serology from serum and synovial fluid samples as an aid to diagnosis. *Rev Iberoam Micol.* 2008; 25:54-56.
44. Rojas FD, Fernández MS, Lucchelli JM, Lombardi D, Malet J, Vetrivano ME, *et al.* Cavitary pulmonary sporotrichosis: case report and literature review. *Micopathologia.* 2017;182(11-12):1119-1123
45. Aung AK, Teh BM, McGrath C, Thompson PJ. Pulmonary sporotrichosis: case series and systematic analysis of literature on clínico-radiological patterns and management outcomes. *Med Micol.* 2013; 51:534-544.
46. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Paredes-Solís V, Zepeda-Valdés R, González GM, Treviño-Rangel RJ, *et al.* Cutaneous disseminated sporotrichosis: clinical experience of 24 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):77-79
47. Hassan K, Turker T, Zangeneh T. Disseminated sporotrichosis in an immunocompetent patient. *Case Reports Plast Surg Hand Surg.* 2016; 3:44-47.
48. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A. Cutaneous disseminated and extracutaneous sporotrichosis: current status of complex disease. *J Fungi.* 2017;3(1):6.
49. Espinoza-Hernández CJ, Jesús-Silva A, Tous-saint-Caire S, Arenas R. Disseminated sporotrichosis with cutaneous and testicular involvement. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105:204-206.
50. Bunce PE, Yang L, Chun S, Zhang SX, Trinkaus MA, Matukas LM. Disseminated sporotrichosis in a patient with hairy cell leukemia treated with amphotericin B and posaconazole. *Med Mycol.* 2012; 50:197-201.

51. Moreira J, Freitas DF, Lamas CC. The impact of sporotrichosis in HIV-infected patients: a systematic review. *Infection*. 2015; 43:267-276.
52. Freitas DF, Valle AC, Da Silva MB, Campos DP, Lyra MR, de Souza RV. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 28:3110.
53. Hussein MR. Mucocutaneous Splendore-Hoeppli phenomenon. *J Cutan Pathol*. 2008; 35:979-988.
54. Arango Arteaga M, Castañeda Del Gordo E., Restrepo A. Micosis humanas. *Procedimientos diagnósticos. Exámenes directos*. 2ª edición Medellín. Corporación para Investigaciones Biológicas. 2003.
55. Carrada Bravo T. Esporotricosis: avances recientes en el diagnóstico de laboratorio, histopatología y la epidemiología en México. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2012; 59:147-171.
56. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix shenkii* and sporotrichosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24:633-654.
57. Quintella LP, Pasos SR, Do Vale AC, Galhardo MC, Barros MB, Cuzzi T, et al. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro; a series of 119 consecutive cases. *J Cutan Pathol*. 2011;38:25-32.
58. Davis BA. Sporotrichosis. *Dermatol Clin*. 1996; 14:69-75.
59. Carrada-Bravo T. Esporotricosis facial en niños: Diagnóstico clínico y de laboratorio, tratamiento y revisión. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005;62:208-13.
60. Devi KR, Devi MU, Singh TN, Devi KS, Charma SS, Singh LR et al. Emergence of sporotrichosis in Manipur. *Indian J Med Microbiol*. 2006; 24:216-19.
61. Bustamante B, Campos PE. Sporotrichosis treatment: overview and update. *Curr Fungal Infect Rep*. 2011; 5:42-48.
62. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:1255-1265.
63. Chen S, Sun KY, Feng XW, Ran X, Lama J, Ran YP. Efficacy and safety of itraconazole use in infants. *World J Pediatr*. 2016; 12:399-407.
64. Mario DN, Guarro J, Santurio JM, Alves SH, Capilla J. In vitro and in vivo efficacy of amphotericin B combined with posaconazole against experimental disseminated sporotrichosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59:5018-5021.
65. Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30:51-83.
66. Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, Smith EB, Dietze R, Tiraboschi-Foss N, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000mg day (-1)) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. *Mycoses*. 2004; 47:62-68.
67. Francesconi G, Valle AC, Passos S, Reis R, Galhardo MC. Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23:1273-1276.
68. Gupta AK. Systemic antifungal agents. En: Wolverson SE. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. China: Elsevier Saunders, 2013:98-120.
69. Macedo PM, Lopes-Bezerra LM, Bernardes-Engemann AR, Orofino-Costa R. New posology of potassium iodide for the treatment of cutaneous sporotrichosis: study of efficacy and safety in 102 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29:719-724.

70. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, *et al.* An official American Thoracic Society Statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183:96-128.
71. Badgwell Doherty C, Doherty SD, Rosen T. Thermotherapy in dermatologic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:909-927.
72. Bargman H. Successful treatment of cutaneous sporotrichosis with liquid nitrogen: report of three cases. *Mycoses.* 1995; 38:285-287.
73. Ferreira CP, Galhardo MC, Valle AC. Cryosurgery as adjuvant therapy in cutaneous sporotrichosis. *Braz J Infect Dis.* 2011; 15:181-183.
74. García-Malinis AJ, Milagro Beamonte A, Torres Sopena L, García-Callen O, Puertolas-Villacampa P, Gilaberte Y. Cutaneous sporotrichosis treated with methylene blue-daylight photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 32(3):90-91.

Cromoblastomycosis: clínica, diagnóstico y tratamiento

Víctor Fernando Muñoz Estrada, Ángel Ignacio Osuna Leal

Definición

La cromoblastomycosis (CBM) es una micosis crónica, que afecta piel y tejido celular subcutáneo, causada por hongos saprófitos pigmentados de la familia *Dematiaceae* (1-3). Se caracteriza por la presencia de nódulos, lesiones verrugosas, discromía, placas atróficas, cicatrices y lesiones ulceradas con más frecuencia en las extremidades inferiores, sin tendencia a la curación espontánea (1,2,4-6).

a esta enfermedad blastomycosis negra, logrando aislar un hongo. Brumpt, en 1922 clasificó al hongo como *Hormodendrum pedrosoi*, no obstante, el primer reporte se le atribuye a Rudolph en 1914, quien reportó una enfermedad llamada “figueira” al obtener dos cultivos con colonias negras y vellosas. Posteriormente, Terra en 1922 acuña el término de cromoblastomycosis para describir la enfermedad. En México (1940) Martínez Báez reportó el primer caso (8,10,11).

Antecedentes históricos

El término cromoblastomycosis (1922) que viene del griego *chromos*, describiendo el color de las células fumagoides que son características de esta entidad (7,8). También se le conoce como: dermatitis verrugosa, enfermedad de Fonseca, micosis de Carrión, Figueira, *formigueiro*, enfermedad de Pedroso-Lane, cladosporiosis y *sunda* (9).

Pedroso y Gomes, en 1911, observaron células esféricas de color café en las biopsias de cuatro pacientes con una dermatitis verrugosa y nombraron

Etiología

La CBM es originada por hongos negros dimórficos, que pertenecen al orden de los Chaetothyriales. Son del grupo de los feohifomicetos, o también llamados dematiáceos, pigmentados o fuliginosos (5,8,12,13). El principal agente causal, hasta en un 95 % de los casos es *F. pedrosoi* seguido de *C. carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinochrysiella aquaspersa* y *Exophiala spinifera* (8). Además, existen casos reportados por *F. monophora*, *F. nubica*, *Aureobasidium pullulans*, *Chaetomium funicola*, *F. pugnacious*,

Cladophialophora yegresii, *C. arxii*, *C. samoensis*, *Phaeosolera dermatioides* y *Botryomyces caespitosus* (1,2,8,12,14). *Fonsecaea* es un género que incluye cuatro especies: *F. pedrosoi*, *F. monophora*, *F. nubica*, y *F. pugnacious*, teniendo las dos últimas neurotropismo con riesgo a causar diseminación cerebral (8). *Cladophialophora carrionii* se presenta más en climas semiáridos, mientras que *Fonsecaea pedrosoi* se ha asociado a climas húmedos (1,8,14).

Fisiopatogenia

Los hongos patógenos de la CBM son saprófitos del suelo y plantas, se encuentran en zonas con temperatura de 33 °C, con una precipitación pluvial de 800 a 1,500 mm por año. Son termosensibles y se destruyen a temperaturas de 40-42 °C. Estos hongos pueden crecer en el suelo, restos vegetales, madera. La vía de entrada consiste en una solución de continuidad en la piel; por traumatismo (15-16). En los tejidos, los agentes se convierten en su forma parasitaria que son las células fumagoides, una fase entre hifas y levaduras. El periodo de incubación dura 6 días *in vitro*, sin embargo, el tiempo es muy variable en el ser humano, se multiplican por división celular directa emitiendo filamentos (8,17,18). La lesión inicial suele extenderse localmente por contigüidad o rascado (8,17). Se ha observado que la infección induce una importante fibrosis en la dermis y tejido celular subcutáneo por acción de los fibroblastos y aumento de la expresión de factor de crecimiento beta (6,8,19). La diseminación linfática y hemática dependen del agente causal (20,21).

Los hongos poseen múltiples factores de virulencia de los que destacan: hidrofobicidad, adhesión celular, células muriformes, y la producción de melanina (8). Además, pueden inducir inmunidad humoral específica ya que los neutrófilos inician una respuesta

inflamatoria granulomatosa. La enfermedad es limitada por los linfocitos CD4+ (22,24), la capacidad hidrofóbica y la adherencia permiten que el hongo invada el tejido, evada los mecanismos de barrera de la piel, y que otras moléculas se adhieran a su membrana celular. La forma de células muriformes es invasiva, y permite que el hongo se conglomere o se agrupe para evadir que sea fagocitado. La melanina producida por los agentes causales interfiere con la acción del óxido nítrico, dándole al hongo un mecanismo de protección contra el daño oxidativo (24,25).

Epidemiología

Es considerada una de las micosis transcutáneas más prevalente en individuos viviendo en zonas tropicales y subtropicales alrededor del mundo, entre las latitudes de 30°N y 30°S (8,21), Madagascar es una de las zonas más prevalentes, con una incidencia de un caso en 6,800 habitantes. Sin embargo, Brasil, México, Venezuela, India, Australia y la región sur de China han reportado las series más grandes de pacientes (8). En México representa la segunda micosis subcutánea más frecuente, después de la esporotricosis y los reportes de casos predominan en estados costeros donde sobresalen Sinaloa, Jalisco, Oaxaca, Tabasco, Chiapas, Yucatán, Veracruz, el agente causal más frecuente en nuestro país es *Fonsecaea pedrosoi* (1,8). Es más prevalente en hombres, 4 a 17 veces más que en mujeres, se ha reportado entre los 9 hasta 90 años, y predomina en la cuarta década de la vida. En niños se calcula una prevalencia de 1.2 % (1,3,8). Se ha identificado una asociación con HLA-A29 con riesgo relativo calculado de 10 (26). Se considera una enfermedad ocupacional afectando agricultores, jardineros, leñadores y otras ocupaciones expuestas al suelo contaminado y vegetales (1,8,21).

Cuadro clínico

Afecta, principalmente, las extremidades inferiores, sobre todo, en el dorso del pie, seguido por las extremidades superiores, y puede ser diseminada hasta en un 3.5 % de los casos (1-3,8,27). Los casos reportados en otra topografía son excepcionales, se han descrito en tórax, abdomen, nalgas, mama, cara, párpados, córnea, oreja y genitales (1,28-33). La CBM inicia con la aparición de una pápula, nódulo o placa verrugosa, pequeña, en el sitio de penetración del hongo (34). En un periodo aproximado de

un año se vuelven descamativas, vegetantes, con úlceras, costras sanguíneas y puntos negros en su superficie. Pueden presentarse lesiones satélites muy similares a la psoriasis con áreas de atrofia central con aspecto de papel de cigarrillo (35). Hasta en un 66 % de los casos no se encuentra un antecedente de traumatismo (3). El tamaño de las lesiones es variable y pueden afectar todo un segmento corporal. Carrión, en 1950, se describió cinco variedades clínicas de esta entidad: nodular; verrugosa o vegetante, la variedad más común; en placa o psoriasiforme; tumoral; y cicatricial (36) (**Figuras 1 y 2**).



Figura 1. Placa verrugosa en la oreja.



Figura 2. Diferentes formas de presentación clínica. Forma verrugosa A, C y D (más común). Forma tumoral B.

Según su severidad se dividen en 3 tipos: 1- Leve. Cuando la lesión mide menos de 5 cm de diámetro; 2- Moderada. Lesiones solitarias o múltiples menores de 15 cm en uno o más segmentos y 3- Severa. Cualquier forma que afecta regiones extensas de la piel (5). Suele ser asintomática, los principales síntomas acompañantes son prurito y dolor local moderado (5,8,34). La infección puede invadir hasta tejido celular subcutáneo, sin embargo, existen reportes con extensión a hueso (8,37). Rara vez se disemina por vía hematógica y linfática. Los sitios más afectados por metástasis son los ganglios linfáticos, cerebro y pulmones. Las complicaciones de esta enfermedad incluyen infecciones secundarias, linfedema, diseminación y carcinoma espinocelular (5,20,38).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico rutinario en el laboratorio de micología médica se ha basado por años en examen directo con hidróxido de potasio (KOH) y el cultivo, identificando las características macro y microscópicas. La parte fundamental del diagnóstico radica en una buena toma de la muestra, para obtener material biológico suficiente. Se debe procurar tomar la muestra de las lesiones verrugosas sobre todo de los llamados “puntos negros”, debido a que estos muestran mayor probabilidad de ofrecer un resultado positivo (9).

Para realizar el examen directo, se deben colocar sobre un portaobjetos, las escamas obtenidas de los puntos negros, se agrega KOH al 20 %, se coloca un cubreobjetos, se calienta levemente la muestra y observamos al microscopio óptico en objetivos 10x y 40x, buscamos la presencia de células muriformes, fumagoides, cuerpos escleróticos o de Medlar (**Figura 3**), células redondas u ovales, color café, de doble pared, con un diámetro de 4 a

8 μ m y algunos con división central (fisión binaria), que son patognomónicas y confirman el diagnóstico de la enfermedad, Independientemente de la especie implicada, además pueden existir filamentos pigmentados y tabicados (2,9).

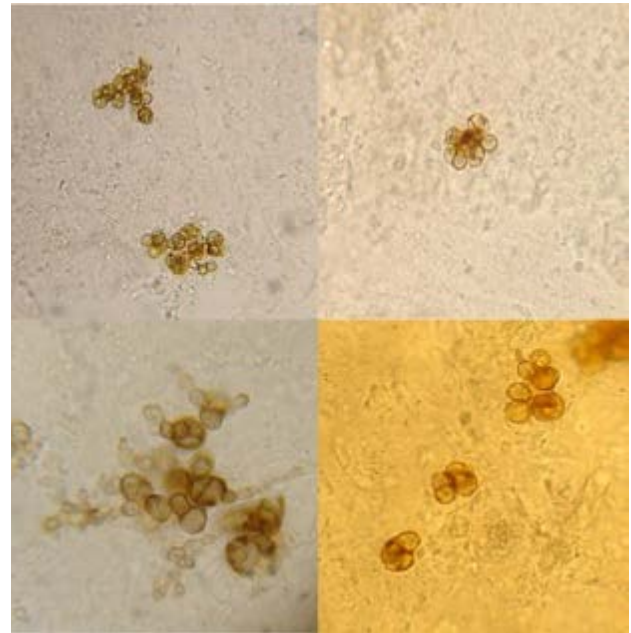


Figura 3. Examen directo con KOH donde se observan células fumagoides.

Para el cultivo, es necesario sembrar las escamas obtenidas del paciente en agar Sabouraud simple o modificado e incubar a temperatura entre 26 a 34 °C, durante 2 a 4 semanas, la melanina está presente constantemente en las células reproductivas y vegetativas y, por lo tanto, las colonias son típicamente de color oliváceo, gris oscuro o negro (**Figura 4**), debido a la presencia de melanina derivada de dihidroxinaftaleno, un compuesto hidrófobo y un peso molecular elevado producido por polimerización oxidativa fenólica y/o indólica, lentamente se desarrollan colonias limitadas, vellosas y aterciopeladas (8,9).



Figura 4. Diferentes colonias de hongos dematiáceos.

El género *Fonsecaea* comprende varias especies y las cuatro más reportadas en cromoblastomycosis son: *F. pedrosoi*, *F. monophora*, *F. nubica* y *F. pugnacious*. Todas las especies desarrollan colonias gris-oliváceas con aspecto aterciopelado y presentan un desarrollo óptimo a 33 °C, con una termo tolerancia de crecimiento a 37 °C (Figura 5). Las dos especies de *Cladophialophora* (*C. carrionii* y *C. samoensis*), presentan colonias secas de color verde grisáceo, fenotípicamente son idénticas y mediante la secuenciación de ITS podemos identificarlas. *Phialophora verrucosa*, presenta colonias de color negro oliváceo y crecen moderadamente rápido. *Rhinochadiella aquaspersa*, produce colonias limitadas, aterciopeladas, de color negro oliváceo. Para *Exophiala spinifera* y *E. dermatitidis* las colonias son negras, de crecimiento lento, inicialmente mucoides y con el tiempo se vuelven filamentosas. Para identificar otras especies del género se debe realizar secuenciación (2).

Para llegar a identificar morfológicamente el género y algunas especies, es necesario realizar un microcultivo o tomar una fracción de la colonia con cinta adhesiva, colocarla en un portaobjetos, agregar azul de metileno o algodón, colocar un cubreobjetos y buscar al microscopio los tipos de

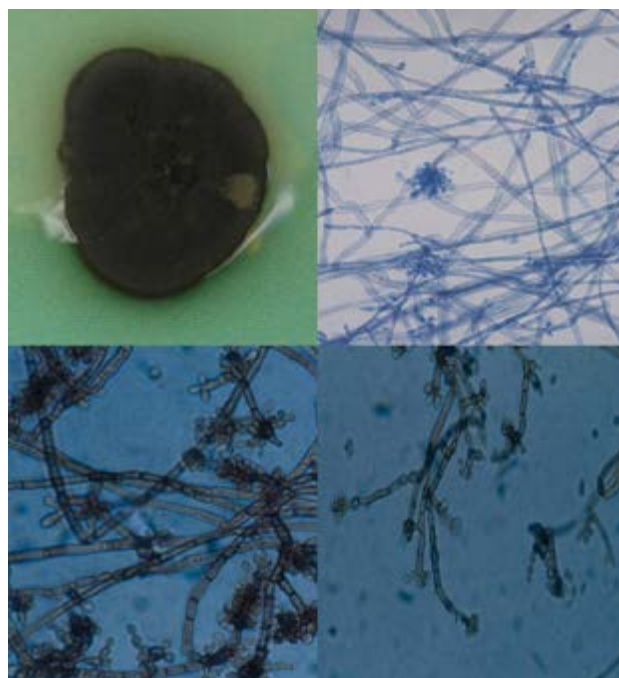


Figura 5. Examen directo del cultivo de *Fonsecaea pedrosoi*.

conidios de reproducción (acroteca, cladosporium y/o fiálides) (Figura 5) (2,9).

El estudio histopatológico no es necesario para confirmar el diagnóstico, sin embargo, de realizarse, se puede apreciar una epidermis con hiperparaqueratosis, hiperplasia pseudoepiteliomatosa y microabscesos intracorneales (9). La dermis

muestra un infiltrado inflamatorio con formación de granulomas en su mayoría de tipo tuberculoide (2). Las células fumagoides pueden ser visibles dentro o fuera de los microabscesos, en forma de células redondas, de paredes gruesas, color marrón oscuro (2), fácilmente identificables con tinción de hematoxilinaeosina y que representan la forma invasiva del hongo (**Figura 6**) (9).

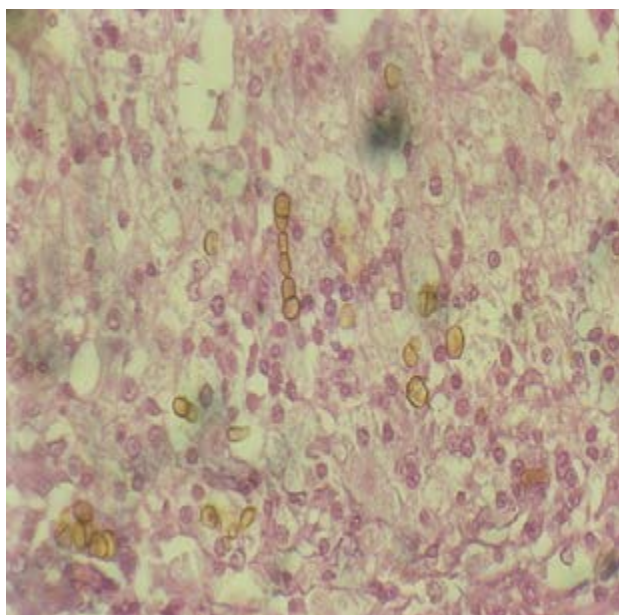


Figura 6. Estudio histopatológico con tinción de H&E donde se observan células fumagoides.

Los estudios moleculares, nos proporcionan una mejor filogenia que muestra las relaciones taxonómicas entre los hongos, se utilizan las secuencias de subunidades y el ADN ribosómico. La identificación molecular de especies individuales se realiza con la región del espaciador transcrito interno (ITS) y del ADNr. Para distinguir especies de *Fonsecaea* o *Phialophora*, se utiliza un gen adicional como el factor de elongación de la traducción 1 α (TEF1) o gen de la β -tubulina parcial (BT2) [2].

Tratamiento

En la actualidad, no hay un tratamiento de elección y los periodos de tratamiento suelen ser por tiempo prolongado con tasas de curación que oscilan entre el 15-80 % (42). Se han descrito múltiples alternativas terapéuticas las cuales podemos dividir en tres grupos: tratamiento sistémico, con antifúngicos e inmunomoduladores; tratamiento quirúrgico reservado para lesiones de menor tamaño; y la terapia física, generalmente, se usa como adyuvante e incluye calor local, terapia láser y fotodinámica (8,14,34).

Tratamiento sistémico

Azólicos

El itraconazol es el antifúngico más utilizado, y es considerado como el tratamiento estándar por la mayoría de los autores. La dosis en adultos es de 200 a 400 mg/día durante al menos 8 a 10 meses. La dispepsia es el efecto adverso más reportado. La mayoría de los agentes causales son sensibles a itraconazol, pero *C. carrionii* es el agente más sensible. En periodos largos de tratamiento se ha reportado la combinación con criocirugía con buenos resultados. El posaconazol, un triazol de amplio espectro es una alternativa prometedora en todas las formas clínicas de la cromoblastomycosis. Tiene un perfil de seguridad similar al itraconazol en dosis de 800 mg/día dividido en dos dosis por largos periodos de tiempo. El voriconazol ha mostrado resultados favorables. Sin embargo, su uso se limita ya que sus efectos adversos como las alteraciones visuales, y dermatosis fotosensibles son frecuentes, además del costo elevado (5,8,34,43,44).

Alilaminas

La terbinafina es el tratamiento más utilizado después del itraconazol, con tasas de curación similares. Además de su función antifúngica se le atribuye un efecto anti fibrótico ya que actúa sobre las uniones de las fibras de colágeno. Se recomienda su uso a dosis de 250-500 mg/día y el tratamiento se mantiene hasta la curación clínica y micológica. A diferencia del itraconazol, tiene menos interacciones con otros fármacos (5,8,14,34).

Imiquimod

Es un inmunomodulador, que tiene el efecto de estimular la respuesta inmunológica a través de la activación de los receptores *Toll-like* y se considera que tiene la capacidad de estimular la respuesta Th1, la cual se encuentra atenuada en la cromoblastomycosis. En su presentación tópica al 5 %, aplicado 5 veces por semana ha demostrado buenos resultados en pacientes que ya han recibido tratamiento durante periodos prolongados, con lesiones en sitios anatómicos difíciles de alcanzar con otras alternativas o donde la cirugía pudiera dejar secuelas (45).

Otros medicamentos sistémicos

El glucano, derivado de *Saccharomyces cerevisiae*, tiene un inmunofenotipo Th2 y produce un aumento de los niveles de IL-10 e INF- γ . En su forma de presentación inyectable, se ha utilizado tres veces por semana en combinación con itraconazol con resultados favorables (8,46). Durante un tiempo, el calciferol, yoduro de potasio, anfotericina B, 5-fluorocitosina y tiabendazol fueron considerados como alternativas terapéuticas, sobre todo en los casos de falla al tratamiento o como terapia adyuvante. Sin embargo, no han demostrado efectos favorables (8).

Varios estudios de susceptibilidad han demostrado una resistencia a la 5-fluorocitosina y a la anfotericina B *in vitro* por lo que el uso de estas alternativas ya no se recomienda (47).

Tratamiento quirúrgico

Se recomienda la escisión quirúrgica de lesiones pequeñas y bien circunscritas con buenos resultados. Algunos autores consideran que el curetaje y la electro fulguración de lesiones extensas por sí solos pueden ocasionar diseminación linfática, por lo que no se recomienda realizarlos. Se ha utilizado la cirugía micrográfica de Mohs con resultados poco contundentes (8,14,34).

Agentes físicos

Criocirugía

La criocirugía es la terapia física con mejores resultados reportados. El mecanismo de acción no está bien definido, se ha visto *in vitro* que los hongos son resistentes a bajas temperaturas. No obstante, se ha propuesto que los cambios fisiológicos en respuesta a la congelación rápida y descongelación lenta inducen formación de cristales destruyendo al hongo. Se recomienda en lesiones pequeñas, menores de 15 cm² y está contraindicada en sitios de flexión y en zonas donde se alojan nervios importantes. Usualmente se requieren entre 6 a 7 sesiones. Castro *et al.*, reportaron la cura del 40.2 % de sus pacientes con criocirugía. Las principales complicaciones son edema, dolor y aparición de vesículas. Otras complicaciones reportadas son el daño directo de tendones y articulaciones adyacentes, así como cicatrización hipocrómica e hipertrófica.

Las infecciones secundarias al tratamiento eran frecuentes por lo que se recomienda siempre dar profilaxis con antibióticos. Bonifaz *et al.*, reportan los mejores resultados al usar crioterapia en combinación con itraconazol; disminuyendo el tamaño de lesiones extensas con el uso de itraconazol y después, complementar con criocirugía (48-51).

Calor local

Los agentes causales son termosensibles a 40°C. La termoterapia ha demostrado ser útil en el tratamiento de cromoblastomicosis, sobre todo, al combinarla con antifúngicos. Se recomienda utilizar los dispositivos como: toallas, bolsas termales, entre otros, que proporcionen calor seco, ya que el calor húmedo puede diseminar las lesiones. Esta alternativa es de bajo costo y es bien tolerada ya que la piel puede exponerse a temperaturas hasta de 43°C por largos periodos de tiempo sin dañarse. Sin embargo, requiere aplicación diaria por varias horas, durante periodos prolongados de 2 a 8 meses (52-54). El láser CO₂ produce fotocoagulación y tiene la capacidad de mantener una onda continua de energía en el punto deseado. Por su alta precisión se ha utilizado en CBM con buenos resultados, sin embargo, su principal desventaja es la prolongación del proceso de cicatrización (55-57).

Criterios de curación

El tratamiento de la CBM es prolongado con reportes que oscilan entre meses a años. Se ha

observado que las células fumagoides pueden permanecer en escamas de la piel viables hasta 18 meses después de haberse retirado (58). Los pacientes deben llevar un seguimiento clínico, micológico e histopatológico para cumplir con los criterios de curación (5).

- Clínicos: Cicatrización completa de las lesiones, desaparición del dolor y prurito; y seguimiento por 2 años sin recidiva de las lesiones.
- Micológicos: Ausencia de elementos fúngicos en examen directo y biopsia; obtener 3 cultivos mensuales consecutivos negativos.
- Histológicos: Acumular 3 biopsias mensuales consecutivas con las siguientes características: ausencia de células fumagoides, abscesos, desaparición de la reacción granulomatosa y atrofia de la epidermis. Una vez que se inicia el tratamiento, la atrofia comienza a disminuir, y en algunos casos desaparece, el infiltrado granulomatoso y es reemplazado por fibrosis que inicia en tejido celular subcutáneo ascendiendo hasta dermis papilar (6).

En la actualidad han surgido nuevas alternativas terapéuticas. Sin embargo, el itraconazol y la terbinafina continúan teniendo los mejores resultados. La combinación de estas alternativas con criocirugía y/o inmunomoduladores han mostrado buenos resultados con un papel central en el tratamiento de la fibrosis residual.

Referencias

1. Romero Navarrete M, Arenas R, Estrada VFM, Diéguez CEA, Mayorga J, Bonifaz A, *et al.* Chromoblastomycosis in Mexico. Review of 603 cases, during seven decades. *DCMQ*. 2014;12(2):87-93.
2. Queiróz AJR, Pereira Domingos F, Antônio JR. Chromoblastomycosis: clinical experience and review of literature. *Int J Dermatol*. 2018;57(11):1351-5.
3. Agarwal R, Singh G, Ghosh A, Verma KK, Pandey M, Xess I. Chromoblastomycosis in India: Review of 169 cases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(8):e0005534-e.
4. You Z, Yang X, Yu J, Zhang J, Ran Y. Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea nubica*: First Report in Northern China and Literature Review. *Mycopathologia*. 2019;184(1):97-105.
5. Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Medical mycology*. 2009;47(1):3-15.
6. Purim KSM, Peretti MC, Fillus JN, Olandoski M. Chromoblastomycosis: tissue modifications during itraconazole treatment. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4):478-83.
7. Odds FC, Arai T, Disalvo AF, Evans EGV, Hay RJ, Randhawa HS, *et al.* Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a sub-committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *J Med Vet Mycol*. 1992;30:1-10.
8. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DWCL, Salgado CG, Vicente VA, Bonifaz A, *et al.* Chromoblastomycosis. *Clinical microbiology reviews*. 2017;30(1):233-76.
9. Brito ACd, Bittencourt MdJS. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2018;93(4):495-506.
10. Burstein A Z. Cromomicosis: Clínica y tratamiento; situación epidemiológica en Latinoamérica. *Rev Perú Méd Exp Salud Pública*. 2004;21:167-75.
11. Arenas R. Cromoblastomycosis. In: Editores M-HI, editor. *Micología Médica Ilustrada*. 5ta edición 2014. p. 173-87.
12. Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(4):884-928.
13. Fader RC, McGinnis MR. Infections caused by dematiaceous fungi: chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 1988;2(4):925-38.
14. Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(5):310-21.
15. Vicente VA, Najafzadeh MJ, Sun J, Gomes RR, Robl D, Marques SG, *et al.* Environmental siblings of black agents of human chromoblastomycosis. *Fungal Divers*. 2014;65(1):47-63.
16. Silva JP, de Souza W, Rozental S. Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonic Region (Brazil). *Mycopathologia*. 1998;143(3):171-5.
17. da Silva JP, Alviano DS, Alviano CS, de Souza W, Travassos LR, Diniz JA, *et al.* Comparison of *Fonsecaea pedrosoi* sclerotic cells obtained in vivo and in vitro: ultrastructure and antigenicity. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;33(1):63-9.

18. Hoog GSd, Queiroz-Telles F, Haase G, Fernandez-Zepfenfeldt G, Angelis DA, H. G. Gerrits van den Ende A, *et al.* Black fungi: clinical and pathogenic approaches. *Medical Mycology*. 2000;38(sup1):243-50.
19. Esterre P, Peyrol S, Sainte-Marie D, Pradinaud R, Grimaud JA. Granulomatous reaction and tissue remodelling in the cutaneous lesion of chromomycosis. *Virchows Arch a Pathol Anat Histo-pathol*. 1993;422(4):285-91.
20. Ogawa MM, Alchorne MM, Barbieri A, Castiglioni ML, Penna AP, Tomimori Yamashita J. Lymphoscintigraphic analysis in chromoblastomycosis. *Int J Dermatol*. 2003;42(8):622-5.
21. Queiroz-Telles F. Chromoblastomycosis: A Neglected Tropical Disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57 Suppl 19(Suppl 19):46-50.
22. Esterre P, Queiroz-Telles F. Management of chromoblastomycosis: novel perspectives. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(2):148-52.
23. d'Avila SC, Pagliari C, Duarte MI. The cell-mediated immune reaction in the cutaneous lesion of chromoblastomycosis and their correlation with different clinical forms of the disease. *Mycopathologia*. 2003;156(2):51-60.
24. Santos ALS, Palmeira VF, Rozental S, Kneipp LF, Nimrichter L, Alviano DS, *et al.* Biology and pathogenesis of *Fonsecaea pedrosoi*, the major etiologic agent of chromoblastomycosis. *FEMS Microbiology Reviews*. 2007;31(5):570-91.
25. Zhang J, Wang L, Xi L, Huang H, Hu Y, Li X, *et al.* Melanin in a meristematic mutant of *Fonsecaea monophora* inhibits the production of nitric oxide and Th1 cytokines of murine macrophages. *Mycopathologia*. 2013;175(5-6):515-22.
26. Tsuneto LT, Arce-Gomez B, Petzl-Erler ML, Queiroz-Telles F. HLA-A29 and genetic susceptibility to chromoblastomycosis. *J Med Vet Mycol*. 1989;27(3):181-5.
27. Yang C-S, Chen C-B, Lee Y-Y, Yang C-H, Chang Y-C, Chung W-H, *et al.* Chromoblastomycosis in Taiwan: A report of 30 cases and a review of the literature. *Medical mycology*. 2018;56(4):395-405.
28. Sharma N, Marfatia YS. Genital elephantiasis as a complication of chromoblastomycosis: A diagnosis overlooked. *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*. 2009;30(1):43-5.
29. Park SG, Oh SH, Suh SB, Lee KH, Chung KY. A case of chromoblastomycosis with an unusual clinical manifestation caused by *Phialophora verrucosa* on an unexposed area: treatment with a combination of amphotericin B and 5-flucytosine. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):560-4.
30. Londero AT, Ramos CD. Chromomycosis: a clinical and mycologic study of thirty-five cases observed in the hinterland of Rio Grande do Sul, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1976;25(1):132-5.
31. Iwatsu T, Takano M, Okamoto S. Auricular chromomycosis. *Arch Dermatol*. 1983;119(1):88-9.
32. Esterre P, Andriantsimahavandy A, Ramarcel ER, Pecarrere JL. Forty years of chromoblastomycosis in Madagascar: a review. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55(1):45-7.
33. Chaidaroon W, Tananuvat N, Chavengsaksongkram P, Vanittanakom N. Corneal Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea pedrosoi*. *Case reports in ophthalmology*. 2015;6(1):82-7.
34. Queiroz-Telles F, Santos DWCL. Chromoblastomycosis in the Clinical Practice. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012;6(4):312-9.
35. Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saúl A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses*. 2001;44(1-2):1-7.
36. Carrion AL. Chromoblastomycosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1950;50(10):1255-82.

37. Sharma NL, Sharma VC, Mahajan V, Shanker V, Sarin S. Chromoblastomycosis with underlying osteolytic lesion. *Mycoses*. 2007;50(6):517-9.
38. Jamil A, Lee YY, Thevarajah S. Invasive squamous cell carcinoma arising from chromoblastomycosis. *Medical mycology*. 2012;50(1):99-102.
39. Rojas OC, González GM, Moreno-Treviño M, Salas-Alanis J. Chromoblastomycosis by *Cladophiala carrionii* associated with squamous cell carcinoma and review of published reports. *Mycopathologia*. 2015;179(1-2):153-7.
40. Esterre P, Pecarrère JL, Raharisolo C, Huerre M. [Squamous cell carcinoma arising from chromomycosis. Report of two cases]. *Ann Pathol*. 1999;19(6):516-20.
41. Azevedo CM, Marques SG, Santos DW, Silva RR, Silva NF, Santos DA, *et al*. Squamous cell carcinoma derived from chronic chromoblastomycosis in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1500-4.
42. Ameen M. Managing chromoblastomycosis. *Trop Doct*. 2010;40(2):65-7.
43. Criado PR, Careta MF, Valente NY, Martins JE, Rivitti EA, Spina R, *et al*. Extensive long-standing chromomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*: three cases with relevant improvement under voriconazole therapy. *J Dermatolog Treat*. 2011;22(3):167-74.
44. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, *et al*. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:47-75.
45. Belda W, Jr., Criado PR, Passero LFD. Successful treatment of chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* using imiquimod. *J Dermatol*. 2020;10.1111/346-8138.15225.
46. Azevedo Cde M, Marques SG, Resende MA, Gonçalves AG, Santos DV, da Silva RR, *et al*. The use of glucan as immunostimulant in the treatment of a severe case of chromoblastomycosis. *Mycoses*. 2008;51(4):341-4.
47. de Andrade TS, de Almeida AMZ, Basano SdA, Takagi EH, Szeszs MW, Melhem MSC, *et al*. Chromoblastomycosis in the Amazon region, Brazil, caused by *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea nubica*, and *Rhinocladiella similis*: Clinicopathology, susceptibility, and molecular identification. *Medical mycology*. 2020;58(2):172-80.
48. Nobre G, Oliveira Ada S, Verde SF, Martins O, Picoto Ada S. Chromomycosis: report of a case and management by cryosurgery, topical chemotherapy, and conventional surgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1980;6(7):576-8.
49. Lubritz RR, Spence JE. Chromoblastomycosis: cure by cryosurgery. *Int J Dermatol*. 1978;17(10):830-2.
50. Castro LG, Pimentel ER, Lacaz CS. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):408-12.
51. Bonifaz A, Martínez-Soto E, Carrasco-Gerard E, Peniche J. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole, cryosurgery, and a combination of both. *Int J Dermatol*. 1997;36(7):542-7.
52. Tanuma H, Hiramatsu M, Mukai H, Abe M, Kume H, Nishiyama S, *et al*. Case report. A case of chromoblastomycosis effectively treated with terbinafine. Characteristics of chromoblastomycosis in the Kitasato region, Japan. *Mycoses*. 2000;43(1-2):79-83.
53. Tagami H, Ohi M, Aoshima T, Moriguchi M, Suzuki N, Yamada M. Topical heat therapy for cutaneous chromomycosis. *Arch Dermatol*. 1979;115(6):740-1.

54. Tagami H, Ginoza M, Imaizumi S, Urano-Suehisa S. Successful treatment of chromoblastomycosis with topical heat therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(4):615-9.
55. Tsianakas A, Pappai D, Basoglu Y, Metze D, Tietz HJ, Luger TA, *et al*. Chromomycosis—successful CO2 laser vaporization. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11):1385-6.
56. Hira K, Yamada H, Takahashi Y, Ogawa H. Successful treatment of chromomycosis using carbon dioxide laser associated with topical heat applications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(3):273-5.
57. Kuttner BJ, Siegle RJ. Treatment of chromomycosis with a CO2 laser. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986;12(9):965-8.
58. Rosen T, Overholt M. Persistent viability of the Medlar body. *Int J D*.

Prototecosis

Víctor Fernando Muñoz Estrada, Eloiza Lizeth Ylé Arámburo

Introducción

El género *Prototheca* fue descrito por primera vez en 1894 por Wilhelm Krüger donde se incluyeron microorganismos unicelulares considerados hongos en ese momento. En 1916, G.S West y F.E Frischt los clasificaron como algas por su capacidad de producir esporas internas similar a las algas verdes, como *Chlorella*. En 1952 se reportó la primera infección en animales, una mastitis bovina; y más tarde en 1964, Davies y cols. reportaron el primer caso en un hombre de Sierra Leona que se dedicaba a cultivar arroz (1-3).

A pesar de no tratarse de una micosis, se ha estudiado dentro de los textos de micología médica desde hace muchos años por algunas similitudes que comparten estas algas con los hongos, incluyéndose en el apartado de pseudomicosis (2).

Definición

La prototecosis es una enfermedad infecciosa causada por algas aclorófilas (carecen de clorofila) del género *Prototheca*, principalmente las especies *P. wickerhamii* y *P. zopfii*, las cuales se encuentran de forma ubicua en la naturaleza. Afecta a animales y humanos. Origina diferentes formas clínicas: infección cutánea o subcutánea, bursitis del olecranon y sistémica o diseminada. Es más frecuente en inmunocomprometidos (1,2).

Epidemiología

Es cosmopolita y poco frecuente, predomina en regiones de clima tropical. A nivel mundial hay apenas unos cuantos cientos de casos reportados. Hay reportes en Estados Unidos, Japón, China, Hong Kong, Taiwán, Vietnam, Egipto, Alemania, Inglaterra, Brasil y México (1-7). La serie de casos más grande reportada en México por V.F Muñoz y cols. en 2018 incluye a 14 pacientes con antecedente de inmunocompromiso (4).

Los demás casos han sido reportados de forma aislada. No tiene predilección por sexo ni raza, sin embargo, parece más común en hombres adultos y mayores de 40 años (1,4,5). Los casos en niños son raros. En 1998 se reportó en México por primera vez un caso de endocarditis causada por *Prototheca sp.* en un recién nacido (7), y fue hasta 2013 que se reportó el segundo caso en una niña de dos años previamente sana con una forma diseminada de la infección (8). No existe relación directa con la ocupación, sin embargo, aquellos que trabajan en industrias, agricultura, granjeros, acuarios y manipuladores de mariscos están en mayor riesgo de adquirir la infección (5,9,10). La *Prototheca* se encuentra en forma ubicua en la naturaleza, se ha aislado del suelo, plantas, frutas, agua estancada, agua de uso doméstico, materiales orgánicos en descomposición y heces de animales. Se ha aislado también de los humanos en piel, uñas, vías respiratorias y digestiva (1-9).

Etioopatogenia

El agente causal es un microorganismo unicelular perteneciente a la clase *Trebouxioophyceae*, orden *Chlorellales*, familia *Chlorellaceae* y género *Prototheca*. Es heterótrofo (no puede producir su propio alimento) ya que carece de cloroplastos (organelos celulares encargados de realizar la fotosíntesis), lo que lo diferencia del resto de las algas verdes (1). *Prototheca* dejó de ser fotosintética y se convirtió en parasítica. Se ha clasificado al género en siete especies, de las cuales *P. wickerhamii*, *P. cutis*, *P. miyaji*, *P. zopfii* y *P. blaschkeae* se han asociado a infección en humanos. De estas *P. wickerhamii* es la aislada con mayor frecuencia. *P. wickerhamii*, *P. blaschkeae* y *P. zopfii* (especie más virulenta) infectan a animales pequeños como perros y gatos, también infectan a las vacas y se asocian a mastitis bovina, una

enfermedad que causa una reducción en la producción de leche (1,2,10,11). *Prototheca sp.* puede resistir a los procesos de cloración del agua (10).

Su reproducción es asexual, por endosporulación y fisión binaria. Durante la maduración celular, el citoplasma se escinde formando endosporas (de 2 a 20 μm), estas aumentan de tamaño ejerciendo presión en el esporangio (célula madre) causando su ruptura y liberación pasiva (1,11). La liberación de esporas se da cada 5 a 6 horas en un medio rico en nutrientes (11). El tamaño y número de esporas varía según la especie de *Prototheca*.

La infección puede ser endógena o exógena. Se cree que la entrada de los microorganismos por inoculación traumática constituye la principal forma de adquisición, aunque muchas veces los pacientes no recuerdan este antecedente (5,12). *Prototheca sp.* se considera de baja virulencia, por lo que actúa como oportunista sobre todo en aquellos con alteraciones celulares del sistema inmune. Los defectos cualitativos y cuantitativos de los neutrófilos podrían predisponer a la infección, sin embargo, se cree que existen otros factores predisponentes aun no identificados ya que hay casos reportados de formas diseminadas en pacientes no neutropénicos y pacientes con SIDA con recuentos de CD4 bajos con formas localizadas o leves (1,2,10).

En una serie de casos de 20 pacientes con prototecos cutánea diagnosticados en hospitales de tercer nivel en Taiwán publicada en 2018 por H.C Tseng y cols., (5) reportaron que el síndrome de Cushing yatrogénico con insuficiencia adrenal fue el factor de riesgo más importante. Se confirmó el diagnóstico en 12 pacientes; cinco de estos utilizaban corticoesteroides por diferentes razones médicas (asma, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y el resto tomaban “pastillas negras” un producto popular en Taiwán utilizado en forma tradicional por la población para

prevenir problemas de salud y comercializado de forma libre, aunque no se sabe con exactitud su composición, se cree que contienen corticoesteroides. Ninguno tenía neutropenia ni cáncer al momento del diagnóstico (5).

Otros factores predisponentes reportados en la literatura son: diabetes mellitus, alcoholismo, diálisis peritoneal, cirugía ortopédica, después de procedimientos estéticos como transferencia de grasa autóloga y rellenos dérmicos (6), otros estados de inmunosupresión como pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico, post trasplantados de órganos sólidos (riñón) y en tratamiento con agentes biológicos (ustekinumab en psoriasis) (1,10,13,14).

El tiempo de incubación exacto es desconocido, pero puede ir desde semanas, meses, incluso años.

Manifestaciones clínicas

Su presentación clínica es inespecífica, puede ser de evolución aguda o crónica. Se divide en tres formas clínicas: cutánea o subcutánea, bursitis del olecranon y sistémica o diseminada.

Cutánea y/o subcutánea

Es la forma más frecuente. Las lesiones son polimorfas, lo más común son placas eritemato descamativas que pueden acompañarse o no de pústulas y/o úlceras, placas infiltradas, nódulos subcutáneos, lesiones vesículo ampollas, verrugosas, con costras y lesiones hipopigmentadas y/o atróficas (**Figura 1-A y 1-B**).



Figura 1. Diferentes formas de presentación clínica: A) Forma cutánea donde se observa una placa localizada en dorso de la mano con presencia de eritema, nódulos y una úlcera necrótica. B) Múltiples nódulos eritematosos siguiendo un trayecto lineal. C) Bursitis del olecranon: placa nodular situada sobre la articulación del codo.

La localización más común es en zonas expuestas, como las extremidades superiores e inferiores. Cuando la infección es secundaria a procedimientos quirúrgicos puede presentarse como tenosinovitis supurativa, nódulos o lesiones exudativas que no curan por completo. El curso de la enfermedad es crónico, lento y no resuelve solo. Se puede acompañar de prurito y/ o dolor leve. Existe la onicoprotoctosis que da hallazgos clínicos indistinguibles de la onicomycosis por dermatofitos (paquioniquia, xantoniqia, onicólisis), como antecedentes de importancia los tres pacientes reportados en un estudio convivían con perros y gatos y tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (1-5,15-17).

Bursitis olecraniana

Es la segunda forma de presentación más frecuente. Inicia después de la inoculación traumática de *Prototheca* sp. en la articulación del codo, después de una cirugía o por diseminación sistémica. Puede observarse uno o varios nódulos (**Figura 1-C**), eritema, edema, fluctuación y limitación del movimiento acompañado de dolor (1,18,19).

Sistémica o diseminada

Es la forma de presentación más grave y de peor pronóstico, es más frecuente en inmunocomprometidos. Se puede presentar por diseminación de un foco primario cutáneo o después de procedimientos quirúrgicos o invasivos como colocación de catéteres intravasculares (20-22). Hay un caso reportado de prototectosis diseminada por *P. wickerhamii* con aparición de úlceras fagedénicas y choque séptico en un paciente con lupus eritematoso sistémico y

diabetes mellitus tratado con esteroides sistémicos desde hacía 30 años (20).

Otras formas raras de presentación son meningitis, pseudotumor cerebral y tumor faríngeo (23-25).

Métodos diagnósticos

Estudio microbiológico

Se puede realizar en muestras de exudado o biopsia de tejido. Se visualizan los esporangios de *Prototheca* spp. en un examen directo con hidróxido de potasio, los cuales miden de 8 a 26 μ m y tienen una doble pared gruesa. Se pueden llegar a confundir con levaduras y esférulas de *Coccidioides* spp., sin embargo, estas últimas son más grandes (10-200 μ m). El cultivo se realiza en medio agar dextrosa Sabouraud y agar sangre sin cicloheximida a 25 a 30 °C. Se observa el crecimiento de colonias blanco-amarillentas o color crema de aspecto levaduriforme en 48 a 72 horas (**Figura 2**).



Figura 2. Cultivo de *Prototheca* sp.

Prototheca sp. también puede crecer en CHROMagar Candida Medium® dando un color crema similar a *C. parapsilosis*. En el examen microscópico se observan estructuras redondas que corresponde a los esporangios, también llamados “tecas” o “mórula”, con endosporas en su interior, que varían de 2 a 20 según la especie (**Figura 3**). Los esporangios de *P. wickerhamii* son más pequeños (3 a 15 μm) y dispuestos simétricamente dándole una apariencia en “rueda de carro”, lo que lo distingue de otras especies (*P. zopfii* mide 7 a 30 μm) (**Figura 4**). Se pueden teñir con azul de algodón o blanco de calcoflúor para una mejor visualización de las estructuras. Para una correcta identificación de las especies se pueden realizar pruebas bioquímicas: *P. wickerhamii* asimila glucosa, galactosa, manosa, glicerol, etanol y trehalosa, no así sacarosa. *P. zopfii* asimila dextrosa, galactosa, levulosa y etanol, mas no trehalosa (1,2,10,26).

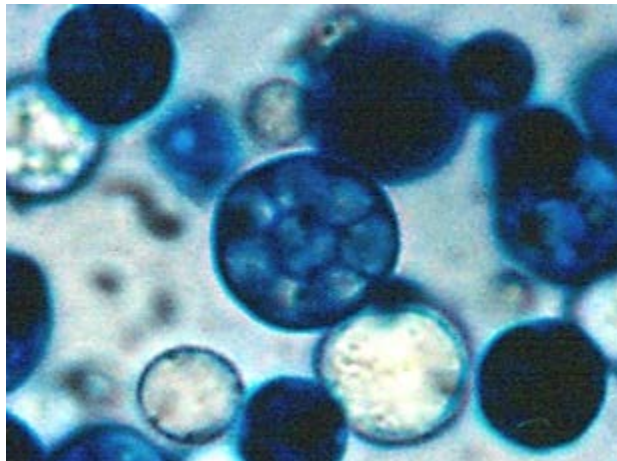


Figura 3. Examen directo de un cultivo de *Prototheca* sp. donde se observan los esporangios con endosporas en su interior.

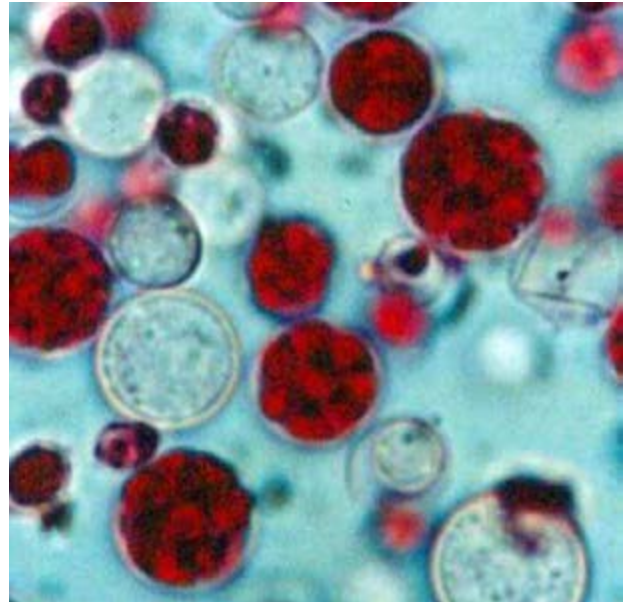


Figura 4. Esporangio con endosporas con aspecto “en rueda de carro”.

Histopatología

En la epidermis puede haber hiperqueratosis, áreas de ulceración e hiperplasia pseudoepiteliomatosa. En la dermis se observa un infiltrado granulomatoso con presencia de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células gigantes multinucleadas. Puede haber áreas de necrosis.

Se encuentran los esporangios de *Prototheca* sp. como estructuras redondas en forma de “mórula” que miden de 8 a 20 μm y contienen en su interior endosporas. Se pueden observar con tinción de hematoxilina y eosina, pero se tiñen mejor con tinción de ácido periódico de Schiff (PAS), Giemsa, Gridley o Gomori-Grocott (**Figura 5**) (1,2).

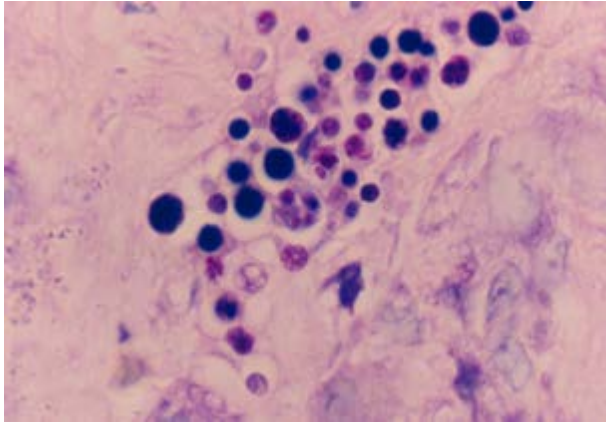


Figura 5. Estudio histopatológico donde se observan los esporangios de *Protothecosis sp*

Biología molecular

Pueden realizarse estudios más específicos que permiten identificar las especies de *Prototheca* como MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, por sus siglas en inglés), amplificación de rRNA y PCR (1).

Diagnósticos diferenciales

El principal diagnóstico diferencial es con micosis cutáneas profundas, en el examen directo se puede confundir con otros hongos levaduriformes como criptococosis, coccidioidomicosis, blastomicosis o paracoccidioidomicosis. Las formas en placas pueden confundirse con eccema o una piodermia (1,12).

Tratamiento

No se ha establecido una guía de tratamiento específico debido a su poca frecuencia. Las algas del género *Prototheca* contienen 4 % de ergosterol en su membrana, componente que comparten con los hongos, por lo que se utilizan los antimicóticos como parte del tratamiento de primera línea. Las formas localizadas de la infección pueden tratarse con extirpación quirúrgica y azoles tópicos. En caso de que no haya buena respuesta, se trate de una forma extensa, diseminada o exista inmunocompromiso se prefiere la terapia sistémica con azoles y/o anfotericina B. El azólico más utilizado es itraconazol a dosis de 200 a 400 mg/día por hasta 6 meses, aunque el tiempo puede ser variable según la respuesta clínica. Otras terapias que han dado buenos resultados son fluconazol y voriconazol a dosis de 400 mg/día por 3 meses. Recientemente ravuconazol ha mostrado buena respuesta contra *P. wickerhamii* y *P. zopfii in vitro*, útil para tratar la infección tanto en humanos como en animales (25). En el caso de la bursitis olecraneana se ha visto que el drenaje solo no cura la infección, se prefiere la bursectomía y la instilación local de anfotericina B. Cuando la infección es debida a la colocación de catéteres se deben retirar y administrar anfotericina B más doxiciclina o fluconazol. La aplicación de calor local como tratamiento adyuvante puede mejorar la respuesta al tratamiento sistémico ya que *Prototheca* suele inhibir su crecimiento arriba de los 40 °C y sufrir degeneración cuando se expone a los 46 °C por más de 12 horas (27-30).

Referencias

1. Torres-Guerrero E. *Micología médica ilustrada*. 6ta ed. México: Mc Graw Hill;2019.
2. Bonifaz, A. *Micología médica básica*. 6ta ed. México: Mc Graw Hill;2020.
3. Mayorga J, Barba-Gómez JF, Verduzco-Martínez AP, Muñoz-Estrada VF, Welsh O. *Protothecosis*. *Clin Dermatol*. 2012;30(4):432-436.
4. Muñoz-Estrada VF, Mayorga-Rodríguez JA, Navarro-Hernandez CA. Cutaneous protothecosis in immunosuppressed patients: a series of 14 cases. *Med Cutan Iber Lat Am* 2018; 46 (1): 13-16.
5. Tseng HC, Chen CB, Ho JC, *et al*. Clinicopathological features and course of cutaneous protothecosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1575-1583.
6. El Hoshy K, Abdel-Halim MRE, El-Nabarawy E, Shalaby S. Cutaneous Protothecosis as an Unusual Complication Following Dermal Filler Injection: A Case Report. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(12):13-16.
7. Buendía A, Patiño E, Rijlaarsdam M, *et al*. Endocarditis due to an alga of the genus *Prototheca* sp. A saprophyte of water and of tree sap? *Arch Inst Cardiol Mex*. 1998;68(4):333-336.
8. Tello-Zavala MC, Mercado-Lara A, Gómez-Hernández N, Recio-Martínez V. Disseminated protothecosis in a Mexican child. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12): e476-e477.
9. Chao SC, Hsu MM, Lee JY. Cutaneous protothecosis: report of five cases. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146(4):688-93.
10. Lass-Flörl C, Mayr A. Human protothecosis. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Apr;20(2):230-42.
11. Kano R. Emergence of Fungal-Like Organisms: *Prototheca*. *Mycopathologia*. 2020 Oct;185(5):747-754.
12. Hillesheim PB, Bahrami S. Cutaneous protothecosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(7):941-944.
13. Góes LDM, Monteiro VDS, Souza ATO. Case for diagnosis. Ulcer and papular lesions in a patient with diabetes mellitus. Protothecosis. *An Bras Dermatol*. 2021 Sep-Oct;96(5):613-616.
14. Jenkinson H, Thelin L, McAndrew R, Jones KM, Talbott LB, Diven D. Cutaneous protothecosis in a patient on ustekinumab for psoriasis. *Int J Dermatol*. 2018 Oct;57(10):1246-1248.
15. Liu ZH. If it's red and scaly look for fungus: remember cutaneous protothecosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Aug;32(8): e327.
16. Silva PC, Costa e Silva SB, Lima RB, D'Acri AM, Lupi O, Martins CJ. Cutaneous protothecosis—case report. *A Bras Dermatol*. 2013 Nov-Dec;88(6 Suppl 1):183-5.
17. González-Avila M, Gómez-Gómez JV, Taxis AP, Imbert-Palafox JL, Becerril-Flores MA, Blasco JL. Uncommon fungi isolated from diabetic patients toenails with or without visible onychomycoses. *Mycopathologia*. 2011 Sep;172(3):207-13.
18. Yagnik K, Bossé R, Reppucci J, Butts R, Islam S, Cannella AP. Case Report: Olecranon Bursitis due to *Prototheca wickerhamii* in an Immunocompromised Patient. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Mar;100(3):703-705.
19. Ramírez I, Nieto-Ríos JF, Ocampo-Kohn C, Ariztízabal-Alzate A, Zuluaga-Valencia G, Muñoz Maya O, Pérez JC. Protothecal bursitis after simultaneous kidney/liver transplantation: a case report and review. *Transpl Infect Dis*. 2016 Apr;18(2):266-74.
20. Murata M, Ito T, Nagae K, *et al*. Disseminated protothecosis manifesting with multiple, rapidly-progressing skin ulcers: successful treatment

- with amphotericin B. *Eur J Dermatol*. 2015 Apr;25(2):208-9.
21. Mathew LG, Pulimood S, Thomas M, Acharya MA, Raj PM, Mathews MS. Disseminated protothecosis. *Indian J Pediatr*. 2010 Feb;77(2):198-9.
22. Wang X, Ran Y, Jia S, Ahmed S, Long X, Jiang Y, Jiang Y. Human Disseminated Protothecosis: The Skin is the "Window"? *Front Immunol*. 2022 Jun 14; 13:880196.
23. Samarasekara J, Mukherjee S, Ismail A, Corns R. Cerebral protothecosis mimicking high-grade glioma. *BMJ Case Rep*. 2021 Jan 26;14(1): e235362.
24. Yamashita M, Ikeda M, Kato I, *et al*. Protothecosis in the mucosa of the pharynx mimicking pharyngeal cancer in an immunocompetent individual: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022 Feb 14;21(1):5.
25. Lu Y, Zhang X, Ni F, Xia W. Cutaneous Protothecosis with Meningitis Due to *Prototheca wickerhamii* in an Immunocompetent Teenager: Case Report and Literature Review. *Infect Drug Resist*. 2021 Jul 20; 14:2787-2794.
26. Lopez-Martinez R, Mendez-Tovar LJ, Hernandez-Hernandez F, cols. *Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*. 3ra ed. México: Trillas;2012.
27. Godofredo VR, Enokihara MMSES, Tomimori J, Ogawa MM. Cutaneous protothecosis in kidney transplant recipient. *A Bras Dermatol*. 2020 Mar-Apr;95(2):210-213.
28. Dalmau J, Pimentel CL, Alegre M, Sanchez F, Gurgui M, Roé E, Alomar A. Treatment of protothecosis with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5 Suppl): S122-3.
29. Miura A, Kano R, Ito T, Suzuki K, Kamata H. In vitro algacid effect of itraconazole and ravuconazole on *Prototheca* species. *Med Mycol*. 2020 Aug 1;58(6):845-847.
30. Yamada N, Yoshida Y, Ohsawa T, *et al*. A case of cutaneous protothecosis successfully treated with local thermal therapy as an adjunct to itraconazole therapy in an immunocompromised host. *Med Mycol*. 2010 Jun;48(4):643-6.

Entomoftoromicosis

Víctor Fernando Muñoz Estrada, Edwin Daniel Maldonado Domínguez

Definición

Micosis subcutánea granulomatosa crónica causada por hongos del orden de los Entomophthorales, que generalmente afecta los tejidos nasales y paranasales (1,2). Consiste en dos entidades histopatológicamente similares, pero micológicamente distintas que se designan como entomoftoromicosis o basidiobolomicosis cuando el agente etiológico es *Basidiobolus ranarum* y entomoftoromicosis nasofacial, rinoentomoftoromicosis o conidiobolomicosis cuando el agente etiológico es *Conidiobolus* spp. (3,4).

Es importante distinguir esta enfermedad de las formas clínicas causadas por Mucorales, que se conoce clínicamente como mucormicosis rinoorbitaria (5). Tanto las infecciones causadas por Entomophthorales como Mucorales se engloban dentro de las “zigomicosis” (6). El término Entomophthorales deriva de la palabra griega “Entomon” que significa insecto, lo que refleja su identificación original como patógenos que infectan a los insectos (5).

Historia

Entomophthora coronata fue identificado por Rixford y Gilchrist en 1896 (7). En 1964 el hongo fue renombrado como *Conidiobolus coronatus*. El primer caso de infección en un caballo fue reportado en Texas en 1961 mientras que la primera infección humana fue reportada en Jamaica por Bras y colaboradores en 1965 (8,9). Inicialmente se denominó “rinoficomicosis” por su semejanza a la ficomicosis subcutánea y posteriormente fue renombrada como “rinoentomoftoromicosis” por Clark en 1968 (10). En México, el primer caso de infección nasal por *C. coronatus* fue reportado por Mayorga Rodríguez, Muñoz Estrada y Arosemena Serkisian en 1996 (11).

Epidemiología

Las infecciones causadas por Entomophthorales son raras y comprenden solo el 2 % de todas las zigomicosis notificadas (6). *Basidiobolus* spp. son endémicas de regiones tropicales y subtropicales como India, Pakistán, Uganda, Kenia, Costa de Marfil, Myanmar, Ghana, América del Sur y el sureste de Estados Unidos, especialmente en Arizona. *Conidiobolus* spp. se encuentran en suelos en descomposición en todo el mundo, incluidos lugares como las playas del Reino Unido, la costa este de los Estados Unidos, India, sudeste de Asia, África, América del Sur y Central (9,12).

Un metaanálisis de 120 reportes y 199 casos a nivel global documentó que los lugares con mayor número de casos fueron África (46 %), extremo oriente de Asia (29 %) y América del Sur (15 %) (13). Se reporta una proporción 10:1 entre sexo masculino y femenino (1). Los hombres con trabajos al aire libre, como granjeros, suelen verse más afectados

por mayor exposición a la inhalación de esporas, la inoculación accidental por la picadura de un insecto o traumatismos menores (14,15). La basidiobolomicosis predomina en niños menores de 10 años mientras que la conodiobolomicosis se presenta predominantemente en adultos jóvenes, aunque cualquier grupo de edad puede verse afectado (1,4,16).

Agente causal

Zigomicosis es un término genérico utilizado para las enfermedades causadas por muchas especies de hongos filamentosos no septados clasificadas en los órdenes Mucorales y Entomophthorales (17). Los Mucorales, que abarcan varios géneros como *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Mucor*, son el agente etiológico de mucormicosis mientras que los Entomophthorales son responsables de entomoftoromicosis (13,18) (Tabla 1). Dentro de los Entomophthorales existe el subfilo Entomophthoramyxota que abarca las clases

Tabla 1. Etiología de la rinoentomoftoromicosis

Orden	Subfilo	Clase	Género	Especies patógenas	Manifestaciones
Entomophthorales	Entomophthoramyxota	Basidiobolomycetes	<i>Basidiobolus</i> spp.	<i>B. ranarum</i>	Entomoftoromicosis subcutánea, enfermedad gastrointestinal (5)
		Entomophthoramyxetes	<i>Conidiobolus</i> spp.	<i>C. coronatus</i>	Entomoftoromicosis rinofacial, enfermedad cerebral (2)
				<i>C. incongruous</i> (2, 23) <i>C. lamprauges</i> (20, 22)	

Basidiobolus ha sido aislado en caballos, perros, murciélagos, insectos, piojos de la madera, vegetación en descomposición, heces de anfibios y reptiles (25, 26).

Entomophthoromycetes y Basidiobolomycetes. Los Entomophthoromycetes incluyen *Conidiobolus* spp mientras que Basidiobolomycetes incluyen *Basidiobolus* spp. *Conidiobolus* spp. causan entomoftoromicosis rinofacial en individuos inmunocompetentes e infección diseminada en pacientes inmunocomprometidos (1,19-21). *Conidiobolus coronatus*, *Conidiobolus incongruus* y *Conidiobolus lamprauges* han sido reportadas como las tres especies patógenas (22,23). De estos, *C. coronatus* es el principal agente etiológico ya que se encuentra implicada en el 97 % de los casos de infección humana (24). *Basidiobolus* causa típicamente entomoftoromicosis subcutánea en extremidades, nalgas, espalda y tórax en pacientes inmunocompetentes. *B. ranarum* está identificada como la única especie patógena (5).

Conidiobolus spp. son naturalmente saprófitos. Se alimentan de materia orgánica muerta o en descomposición, y su hábitat natural es el suelo y los detritos de las plantas (6). En insectos tienen la capacidad de colonizar sus cadáveres, usualmente como esporas en reposo, por lo que su modo de transmisión se relaciona con implantación de esporas en la tierra o agua contaminada, llevándolos a ser endémicos en lugares tropicales (2). Existe además como parásito en ovejas, caballos, ranas y lagartijas (16).

La rinotilexis, o el hábito de hurgarse la nariz, con frecuencia también se ha reportado como un medio de entrada de las conidios al provocar microtraumatismos de la mucosa nasal (4,27). Para respaldar la hipótesis de que el organismo coloniza por vía respiratoria, se han encontrado erosiones traqueobronquiales en individuos a los que se les realizó autopsia después de contraer la infección (20).

Fisiopatología

El hongo expreso baja virulencia para los humanos, quienes presentan resistencia natural a la infección (28). Dada la baja infectividad, se ha propuesto que los pacientes infectados pueden adquirir el organismo durante un estado de inmunosupresión transitoria como una infección viral o un estado de nutrición inadecuada, o como resultado de una exposición repetida (5). Después de la invasión, el hongo es reconocido por células de la respuesta inmune innata como neutrófilos o macrófagos las cuales contienen la infección a través de una respuesta inmune Th1 y Th17.

En algunos casos, sobre todo en enfermedad diseminada, puede desarrollarse una respuesta Th2 aberrante con inflamación eosinofílica y liberación de inmunoglobulina E (IgE), que se une a las hifas del hongo y posteriormente favorece la desgranulación de eosinófilos y mastocitos con la subsecuente inflamación tisular. Cuando no puede ser eliminado, la respuesta de los linfocitos T cooperadores CD4+ facilita que el hongo sea encapsulado en un granuloma inflamatorio, mecanismo ausente en pacientes inmunocomprometidos. Es por esto que en enfermedad diseminada se ha demostrado útil el uso de corticoesteroides sistémicos o terapia biológica anti-interleucina 5 (mepolizumab) para controlar la respuesta inmune exagerada contra el hongo (29).

Manifestaciones clínicas

Existen dos entidades clínicas bajo el título de entomoftoromicosis: conidiobolomicosis y basidiobolomicosis (17). Tiene predilección por zonas con tejido adiposo, posiblemente porque estos organismos se alimentan de sustancias grasas (15). Generalmente

se limita a piel y tejidos subcutáneos en pacientes inmunocompetentes.

Los sitios más afectados son nariz, los tejidos faciales paranasales, boca, muslos, nalgas, tórax y/o la espalda (5). En niños afecta más comúnmente la mitad inferior del cuerpo (30). Puede causar una desfiguración progresiva por cicatrización y fibrosis, lo que lleva a una oclusión linfática con linfedema, mayor desfiguración y pérdida de la función del sitio infectado (5).

Conidiobolomycosis: *Conidiobolus* spp. afectan comúnmente el área rinofacial en hospederos inmunocompetentes y cuando infectan a hospederos inmunocomprometidos pueden ser responsables de enfermedad grave con características clínicas, histopatológicas y epidemiológicas similares a las infecciones por Mucorales (5).

Conidiobolus se transmite por inhalación de esporas fúngicas (9). Se desconoce el periodo de incubación (8). Las características clínicas que deben alertar al médico sobre la posibilidad de la enfermedad incluyen aumento de volumen en la zona de la nariz y tejidos perinasales, en asociación con rinosinusitis crónica (31) (**Figura 1**).



Figura 1. Aumento del volumen rinofacial.

La infección de la mucosa nasal suele comenzar de forma unilateral a nivel del cornete inferior, el cual se puede observar agrandado, seguido de extensión submucosa a los tejidos subcutáneos del dorso de la nariz, mejillas, frente, región periorbitaria y labio superior (**Figura 2**) (9,27). En el 85 % de los casos inicia con rinorrea hialina y obstrucción nasal unilateral, así como dolor en los sitios de proyección de los senos paranasales y en algunas ocasiones epistaxis intermitente (1,24,32,33).



Figura 2. Aumento de volumen del dorso nasal.

La infección se disemina a través de los ostium y los forámenes para afectar los tejidos faciales subcutáneos con la subsecuente inflamación indolora de los tejidos blandos, especialmente el dorso nasal y mejillas (5,24,27). La afectación de faringe y laringe puede causar disfagia, estridor y linfedema (34).

A medida que la infección se propaga, aparecen nódulos subcutáneos firmes que son palpables a través de la piel como lesiones adheridas al tejido subyacente sin afectar el hueso, mientras que la piel suprayacente permanece intacta (**Figura 3**) (22). El desarrollo de estos nódulos en cejas, labio superior y mejillas puede dar al paciente la apariencia de un hipopótamo (9). No suele haber dolor, hipoestesia

ni hiperestesia en el área afectada, aunque algunos pacientes pueden referir prurito (9,27).

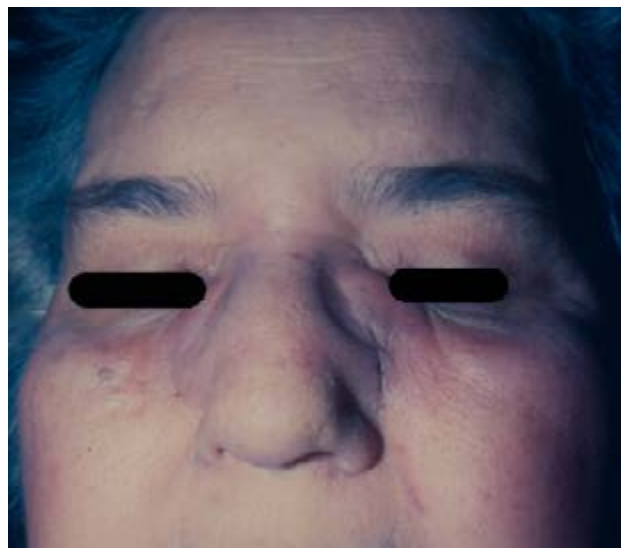


Figura 3. Nódulos subcutáneos firmes y palpables.

A medida que la infección se asienta más profundamente, los vasos linfáticos subyacentes pueden infectarse, provocar linfedema y mayor desfiguración, que se puede confundir con tumoraciones (5,35,36). La enfermedad puede resolverse espontáneamente o presentar recaídas, llevándola a un curso crónico (37). Los casos de larga evolución pueden progresar aún más para desarrollar hinchazón facial firme y desfigurante con crecimiento excesivo de tejido y pérdida de la función, entidad conocida como elefantiasis facial (24). En casos severos puede progresar a lesiones mutilantes del área nasal y labio superior, perforación del paladar, formación de fístulas o involucro óseo (**Figura 4**) (32).



Figura 4. Nódulos subcutáneos que causan deformidad facial.

La extensión intracraneal da lugar a una infección rino-orbitocerebral. Los síntomas y signos pueden variar según las estructuras involucradas e incluyen edema peri orbitario y frente, disminución de agudeza visual, proptosis, limitación de los movimientos oculares y ausencia de reflejos oculares. Desde la órbita, la infección puede extenderse fácilmente a la cavidad craneal, que puede manifestarse con signos de focalización, aumento de la presión intracraneal o meningitis.

La diseminación orbito cerebral suele ser indolora, a menos que esté afectado el nervio trigémino (5,38). Se han notificado casos diseminados con desenlace fatal entre pacientes inmunocomprometidos, en quienes se presenta como endocarditis, pericarditis, vasculitis y afectación pulmonar (22).

El diagnóstico diferencial incluye cromoblastomicosis, esporotricosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, pitiosis, rinosporidiosis, tuberculosis mucocutánea, infección cutánea por micobacterias atípicas (*M. marinum*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, y *M. kansasii*), nocardiosis, tularemia y enfermedad por arañazo de gato. Entre

los procesos no infecciosos, es importante la diferenciación del carcinoma epidermoide y el linfoma cutáneo de células T (5,39).

Clasificación: De acuerdo con su evolución, se clasifica en temprana, intermedia o tardía (24). Se considera atípica cuando existe asociación con dolor severo, necrosis, involucro orbital o compromiso sistémico. Esta clasificación es útil porque las formas tempranas tienen mejor pronóstico y las formas atípicas se asocian con mayor frecuencia a inmunosupresión (**Figura 5**) (25).

Existe otra clasificación clínica que incluye tres fases. En la fase I, la afectación se limita a las fosas nasales, los senos paranasales y la faringe. En la fase II, la infección se extiende a la región frontal y los labios. En la fase III, los músculos, los huesos y las vísceras se ven afectados. Estas clasificaciones se pueden emplear para decidir el mejor tratamiento (8,24).

Basidiobolomicosis: la infección por *Basidiobolus* ocurre predominantemente en niños (80 % menores de 20 años) con una proporción hombre/

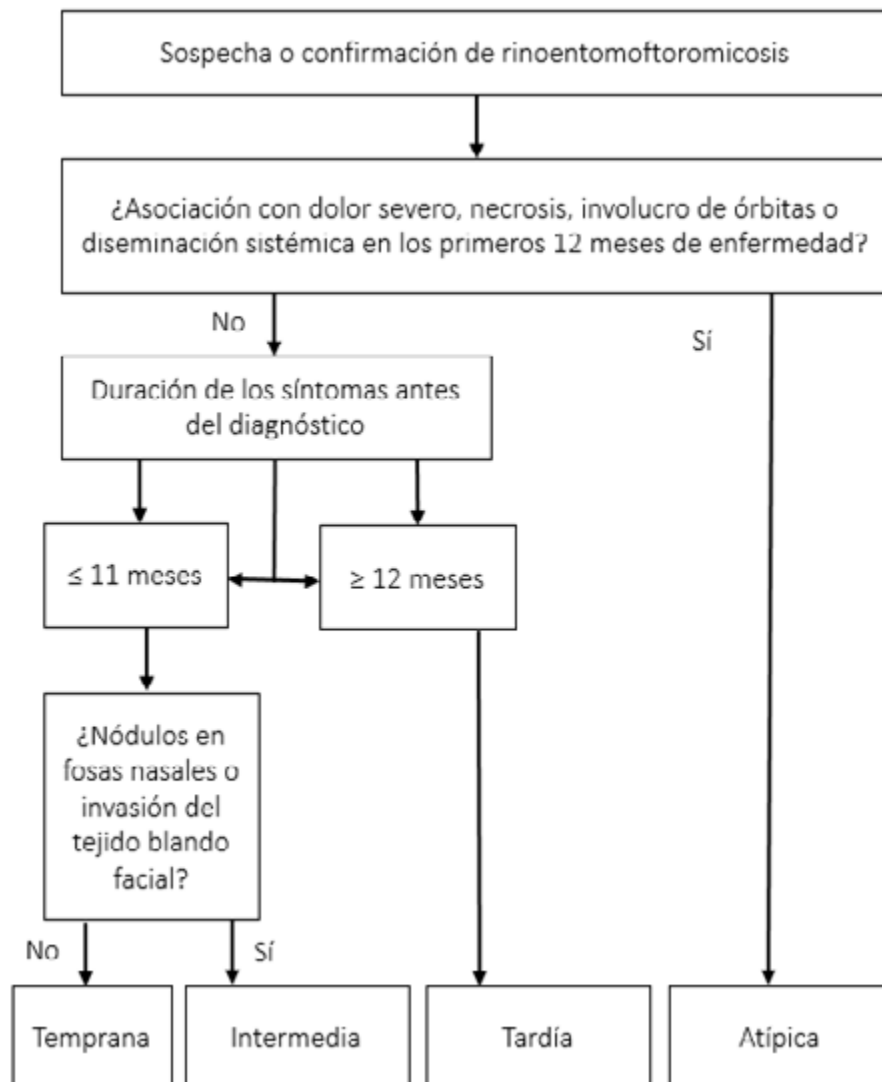


Figura 5. Clasificación de la conidiobolomicosis.

mujer de 3:1 (1). Posterior a un traumatismo, se presenta como nódulos subcutáneos eritematosos firmes con bordes bien delimitados y sensibilidad que puede o no estar presente (34). Puede acompañarse de hiperpigmentación y/o ulceración de la piel suprayacente. Los nódulos son móviles, de presentación clásica alrededor de las nalgas y muslos, con distribución en “traje de baño”. La obstrucción de vasos linfáticos subyacentes conduce a linfedema y agrandamiento de la estructura afectada (5). A nivel del pene puede ocasionar deformidad y manifestarse como pene “en saxofón” (40). Los principales diagnósticos diferenciales incluyen tuberculosis cutánea, elefantiasis localizada, oncocercosis, esclerodermia, linfoma de Burkitt y granulomatosis con poliangitis (1). La afección gastrointestinal se presenta como estreñimiento y sangrado rectal que puede simular enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer de colon (5).

Métodos diagnósticos

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha por parte del clínico y el micólogo (1). En primer lugar, una adecuada anamnesis es fundamental. Los pacientes suelen vivir en áreas endémicas y no suelen ser inmunocomprometidos. Como se mencionó anteriormente, la conidiobolomicosis es típicamente una enfermedad de la región rinofacial, mientras que la basidiobolomicosis tiende a infectar los tejidos subcutáneos, especialmente del tronco y las extremidades inferiores (5).

La duración de los síntomas antes del diagnóstico oscila entre dos semanas y cinco años, con una media de seis meses (30). La observación de las lesiones con dermatoscopio revela estructuras amarillas similares a “lágrimas” descritas también en otras

entidades como leishmaniasis o esporotricosis cutánea, y que reflejan granulomas subyacentes, puntos amarillos que corresponden a infundíbulos dilatados y puntos blancos que representan fibrosis dérmica (41).

Estudios de imagen: Cuando sea posible, se debe obtener una tomografía computarizada o resonancia magnética del área afectada ya que esto permite una evaluación de la extensión de la infección, seguir la respuesta terapéutica y permite a los cirujanos planificar un tratamiento quirúrgico cuando sea necesario. En la tomografía computarizada sin contraste se puede observar aumento de volumen de los tejidos blandos del dorso nasal y los tejidos de la cavidad nasal con opacidad de senos nasales, así como calcificaciones que se desarrollan a partir de depósitos metabólicos de calcio dentro de la masa micelial (32,42). En caso de sospecha de infección gastrointestinal, la colonoscopia es útil ya que permite ver imágenes macroscópicas de las lesiones y obtener biopsias para cultivo y examen microscópico (5).

Laboratorios: No existen estudios de laboratorio específicos, pero en algunos pacientes se puede observar eosinofilia y niveles elevados de IgE (32,34,35). Recientemente se ha documentado que el β -D-glucano, un polisacárido que forma parte de la pared de varias especies de hongos, se encuentra elevado en infección invasiva por *Conidiobolus* por lo que se podría considerar como prueba diagnóstica o de monitorización de respuesta al tratamiento en un futuro (6).

El examen histológico y el cultivo se consideran el estándar de oro. El diagnóstico definitivo se basa en la demostración de elementos fúngicos, así como en los hallazgos característicos del cultivo. La muestra preferida para el diagnóstico es una biopsia en lugar de pus, ya que las posibilidades de una preparación y cultivo positivos con hidróxido de potasio son mejores con muestras de tejido (1).

Examen directo: Las lesiones de conidiobolomycosis rara vez presentan exudado, pero se puede llevar a cabo un examen directo al microscopio con hidróxido de potasio en fragmentos de tejido o material obtenido de lavado bronquial. Los hallazgos incluyen hifas cortas y gruesas (4-10 μm de diámetro) con tabiques ausentes (8).

Biopsia y estudio histopatológico: el hongo se observa mejor con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) y Gomori-Grocott. El infiltrado inflamatorio consiste en una reacción granulomatosa compuesta por células gigantes epitelioides y multinucleadas, células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos, típicamente rodeados por un halo de material extracelular PAS positivo (5). El hallazgo característico es el fenómeno de Splendore-Hoepli, que es una reacción antígeno-anticuerpo manifestada por hifas rodeadas por un halo eosinofílico (8,25). El fenómeno de Splendore-Hoepli no es exclusivo de esta entidad, ya que se puede observar en otras infecciones micóticas (micetoma, botriomicosis y esporotricosis), huevos de parásitos, ciertas bacterias (*Nocardia* y *Actinomyces*) y cuerpos extraños (sutura de seda e inyección de esteroides) (43). Dado que el fenómeno de Splendore-Hoepli es el resultado de la respuesta inmunitaria del hospedero, generalmente no existe en pacientes con función inmunitaria baja (44).

Las hifas son anchas, de paredes gruesas, escasamente tabicadas, en forma de cinta (**Figura 6**) (5). Las lesiones agudas consisten en tejido de granulación rico en eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas, mientras que las lesiones crónicas contienen eosinófilos, linfocitos y un gran número de células epitelioides y células gigantes.

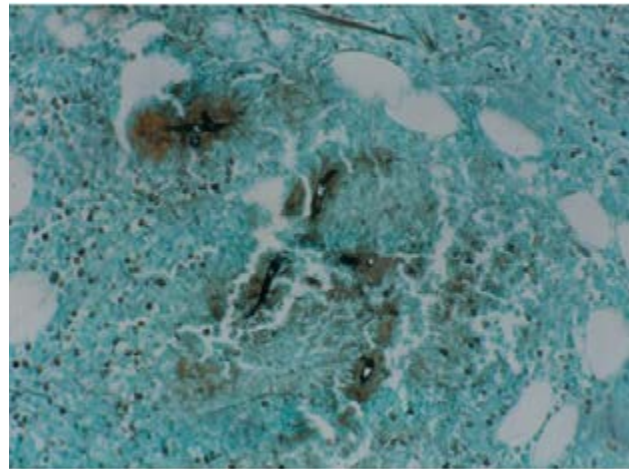
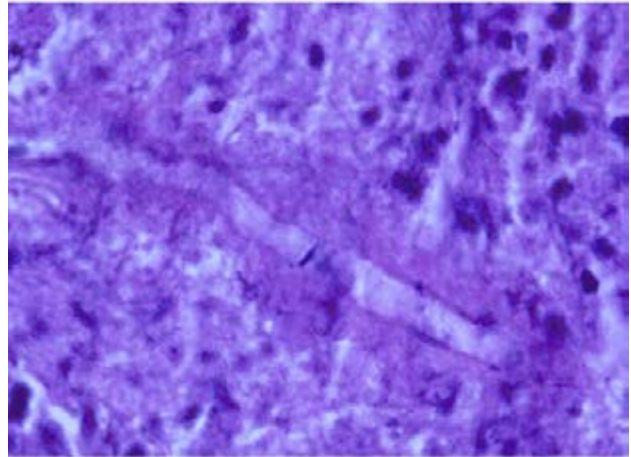


Figura 6. Imagen histopatológica A. Hifas anchas de paredes gruesas en forma de cinta. B. Tinción de Gomori-Grocott.

También pueden verse dispersas por todo el tejido células gigantes que contienen fragmentos de hifa fagocitados (1). El principal diagnóstico diferencial histológico se debe realizar con la infección causada por Mucorales. Las diferencias principales son que la entomoftromicosis se caracteriza por falta de invasión vascular, presencia de tabiques y el fenómeno de Splendore-Hoepli alrededor de las hifas. Por otro lado, los Mucorales carecen de septos, son vasculocéntricos y el fenómeno de Splendore-Hoepli es inusual (18).

Cultivos: deben inocularse poco después de la obtención del tejido, ya que los organismos no sobreviven a 4 °C (1). *Conidiobolus* crece rápidamente dentro de 3 a 5 días a temperatura de 37°C en medios convencionales incluidos agar dextrosa Sabouraud, agar papa dextrosa y agar de harina de maíz (5,22). En ocasiones, el crecimiento se retrasa varias semanas si el paciente se encuentra con tratamiento antifúngico (36).

Las colonias muestran el anverso blanco y el reverso pálido (**Figura 7**). La superficie se vuelve beige a marrón con el tiempo (22). Los conidios pueden adherirse a la tapa de la placa de Petri dando una apariencia turbia en cultivos más

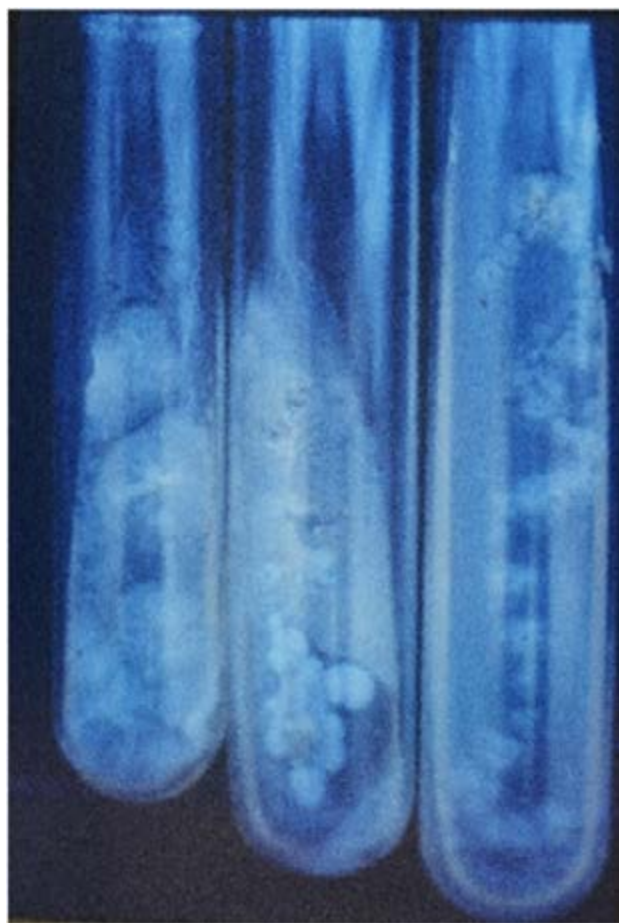


Figura 7. Colonias de color blanco con reverso pálido.

antiguos (36). Estas esporas expulsadas pueden aterrizar en un medio adyacente produciendo colonias satélite características. Las esporas pueden formar una corona de estructuras similares a cabellos llamadas vellosidades, las cuales le otorgan el nombre de *Conidiobolus coronatus* (5). Solo del 15-50 % de los cultivos tienen crecimiento (9,25). *Basidiobolus* se puede cultivar en medios estándar, y el crecimiento es rápido a 30 °C y más lento a 37 °C (5). Se caracteriza por colonias planas, surcadas, cerosas y amarillas (36).

La micromorfología en una muestra del cultivo teñida con azul de lactofenol puede identificar hifas hialinas delgadas con pocos tabiques. Los conidióforos cortos, erectos y no ramificados (esporangióforos) producen conidios grandes unicelulares (25-45 mm de diámetro). Estos conidios son de forma redonda a piriforme y tienen proyecciones prominentes en la pared (44). Además, el conidio de *C. coronatus* produce apéndices parecidos a pelos (**Figura 8**) (22).

Otros métodos diagnósticos: se han desarrollado pruebas serológicas para demostrar anticuerpos mediante la técnica de inmunodifusión, pero los reactivos de inmunodiagnóstico no están disponibles actualmente (4). Otro método diagnóstico incluye la identificación molecular para identificar el ADN de *Conidiobolus* y *Basidiobolus* por PCR, con el inconveniente de que no se encuentra disponible en todos los laboratorios (5).

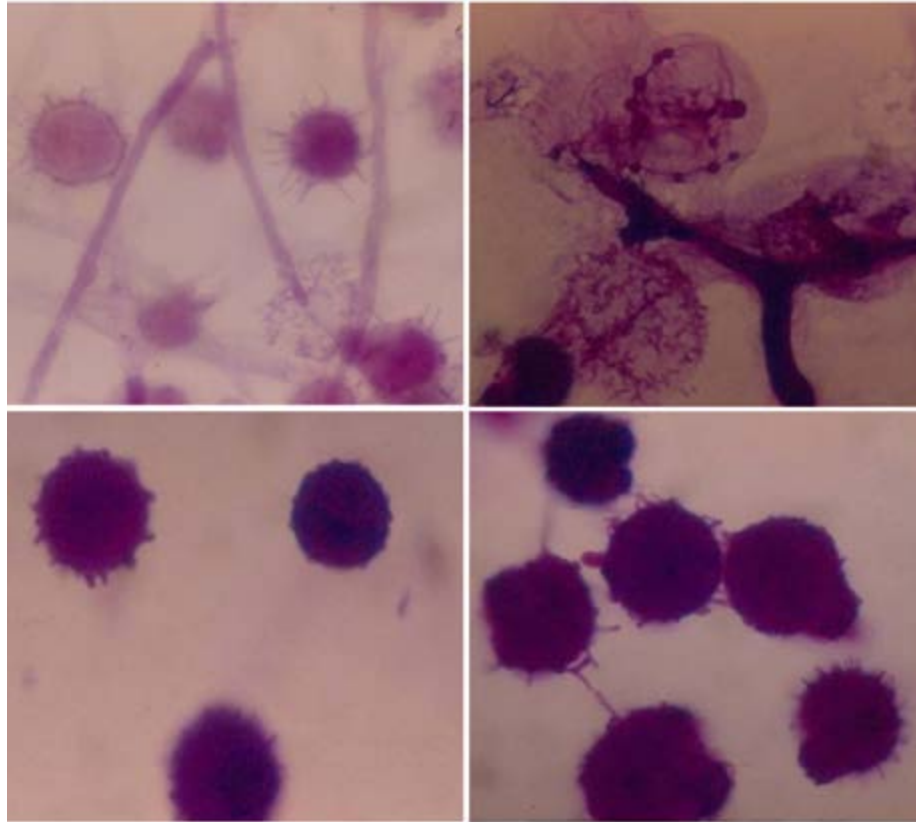


Figura 8. A. Hifas hialinas delgadas sin septos. B. Conidióforos cortos, no ramificados. C y D. Conidios grandes unicelulares de forma redonda con proyecciones en la pared en forma de vellosidades.

Tratamiento

La elección del mejor agente terapéutico, su dosificación y duración siguen sin estar claras. No existe un solo agente con una actividad antifúngica consistente y confiable (22). Los medicamentos utilizados incluyen yoduro de potasio (30 mg/kg/día), ketoconazol (200 a 400 mg/día), itraconazol (200 a 400 mg/día), fluconazol (100 a 200 mg/día), miconazol, voriconazol, terbinafina, anfotericina B y clotrimazol. De estos, el itraconazol se reporta como uno de los agentes más efectivos y relativamente seguros (9,35).

La anfotericina B se indica a dosis de 0.5 mg/kg/día por 2 semanas a 1 mes en formas graves (8).

El yoduro de potasio, en presentación de 1 g/ml, se indica a dosis de 5 gotas/día (diluidas en agua,

leche o zumo de frutas) y se aumenta progresivamente hasta un máximo de 40-50 gotas al día, según tolerancia. El mecanismo exacto de acción no se conoce. Se cree que promueve el estallido respiratorio asociado con la formulación de superóxido en los fagolisosomas (9). La terapia combinada de yoduro de potasio con itraconazol es una modalidad de tratamiento eficaz con un inicio de acción relativamente rápido, bajas tasas de recaída y efectos adversos mínimos (32). Se reportan tasas de curación hasta del 88,24 % con la terapia combinada (22).

El tratamiento quirúrgico, siempre acompañado de terapia antifúngica, juega un papel limitado. Si bien se puede intentar la resección quirúrgica de las lesiones de basidiobolomicosis, existe el riesgo de recurrencia. El tratamiento quirúrgico de la

conidiobolomicosis nasofacial puede ser útil en las primeras etapas de la enfermedad, en las que se pueden minimizar las secuelas estéticas (5,45).

Se ha reportado que el oxígeno hiperbárico es beneficioso ya que el aumento de la tensión de oxígeno conduce a la formación de radicales libres a base de oxígeno y al aumento de la actividad fungicida de los neutrófilos. También provoca vasodilatación que mejora la perfusión de los tejidos afectados. Esta perfusión mejorada ayuda en la entrega de nutrientes a los tejidos dañados, facilita la entrada de células inflamatorias en el área y, por lo tanto, contribuye al proceso de curación (5).

La duración del tratamiento es variable. La mejoría se empieza a observar a las dos semanas de inicio, y este se continúa de seis meses a 1 año, dependiendo de la respuesta clínica (7). Algunos autores sugieren que el antifúngico se mantenga al menos 1 mes después de que las lesiones desaparezcan (22). Otros autores recomiendan individualizar el tratamiento de acuerdo a la clasificación clínica (25). (Tabla 2).

La recaída es común, incluso después de un tratamiento exitoso. En tales casos se puede utilizar un esteroide sistémico que actúa como adyuvante para inhibir la deposición de un complejo inmune eosinofílico de barrera alrededor del hongo, asegurando así la disponibilidad de fármacos antimicóticos en el sitio objetivo (9). En casos de eosinofilia periférica, se puede considerar también terapia anti-interleucina 5 como mepolizumab (29).

Se debe sospechar farmacoresistencia cuando las lesiones no mejoran después de tres semanas de tratamiento (36). Las pruebas de susceptibilidad a los antimicóticos y los puntos de corte clínicos (CBP, por sus siglas en inglés) para predecir el resultado terapéutico de la conidiobolomicosis no están bien estandarizados (24).

El pronóstico es variable. La remisión espontánea se ha documentado en algunos pacientes. En individuos inmunocomprometidos se ha estimado una tasa de mortalidad del 2 % (8). La mortalidad es más alta cuando existe afección visceral o perineal (36). La principal secuela es la deformidad residual después del tratamiento que puede llegar a requerir cirugía reconstructiva (32).

Tabla 2. Tratamiento de la rinoentomofotoromicosis de acuerdo a clasificación clínica.

	Atípica	Temprana	Intermedia	Tardía
Tratamiento sugerido	Resección quirúrgica del tejido infectado, terapia antifúngica, idealmente basada en las pruebas de susceptibilidad. Anfotericina b y combinaciones; terapia con oxígeno hiperbárico	Resección quirúrgica del tejido infectado; terapia antifúngica adicional, idealmente basada en las pruebas de susceptibilidad (yoduro de potasio, azoles, terbinafina, trumetoprim / sulfametoxazol o combinaciones)	No tratamiento quirúrgico de inicio. Terapia antifúngica inicial, idealmente basada en las pruebas de susceptibilidad (yoduro de potasio, azoles, terbinafina, trumetoprim / sulfametoxazol o combinaciones); cirugía reconstructiva solo en caso de secuelas	
Duración mínima del tratamiento	4 meses	3 meses	4 meses	5 meses

Referencias

1. El-Shabrawi MH, Arnaout H, Madkour L, Kamal NM. Entomophthoromycosis: a challenging emerging disease. *Mycoses*. 2014; 57(Suppl 3): p. 132-7.
2. Espinosa SMC, Almonte DAE, Juárez JCA, Reyes GU, De Lara HJ, Quero HA. Entomofthoromycosis rinocerebral por *Conidiobolus incongruus* en una paciente inmunocompetente. *Enf Inf Microbiol*. 2020; 40(3): p. 108-112.
3. Wankhade AB, Patro P, Arora RD, Nagarkar NM. Nasofacial rhinoentomophthoromycosis: A report of two cases from Central India. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020; 24(Suppl 1): p. S124-S127.
4. Chowdhary A, Randhawa HS, Khan ZU, Ahmad S, Khanna G, Gupta R. Rhinoentomophthoromycosis due to *Conidiobolus coronatus*. A case report and an overview of the disease in India. *Med Mycol*. 2010; 46(8): p. 870-9.
5. Shaikh N, Hussain KA, Petraitiene R, Schuetz AN, Walsh TJ. Entomophthoromycosis: a neglected tropical mycosis. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(8): p. 688-94.
6. Ramirez J, Maguina P. Invasive *Conidiobolomycosis* Can Be Successfully Treated on Burn Survivors. *J Burn Care Res*. 2017; 38(1): p. e460-e463.
7. Bhatia N, Singh C, Kawatra R, Alam S, Dhawan R. Rhinoentomophthoromycosis: rarity revisited. *Ear Nose Throat J*. 2010; 89(6): p. 268-71.
8. Isa-Isa R, Arenas R, Fernández RF, Isa M. Rhinofacial *conidiobolomycosis* (entomophthoromycosis). *Clin Dermatol*. 2012; 30(4): p. 409-12.
9. Das SK, Das C, Maity AB, Maiti PK, Hazra TK, Bandyopadhyay SN. *Conidiobolomycosis*: An Unusual Fungal Disease-Our Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 71(Suppl 3): p. 1821-1826.
10. Cockshott WP, Clark BM, Martinson FD. Upper respiratory infection due to *Entomophthora coronata*. Rhino-entomophthoromycosis. *Radiology*. 1968; 90(5): p. 1016-9.
11. Mayorga-Rodriguez JA, Muñoz-Estrada VF, Arosemena-Serkisian R, Morales-Ortíz R y col. Infección nasal y paranasal por *Conidiobolus coronatus*, primer caso en México. *Rev Iberoam Micol*. 1996; 13:6-7.
12. Chokka KM, Reddy SR, Rayi NR, Pullela R. Entomophthoromycosis of face. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010; 53(3): p. 564-565.
13. Choon SE, Kang J, Neafie RC, Ragsdale B, Klassen-Fischer M, Carlson JA. *Conidiobolomycosis* in a young Malaysian woman showing chronic localized fibrosing leukocytoclastic vasculitis: a case report and meta-analysis focusing on clinicopathologic and therapeutic correlations with outcome. *Am J Dermatopathol*. 2012; 34(5): p. 511-22.
14. Ochoa LF, Duque CS, Velez A. Rhinoentomophthoromycosis. Report of two cases. *J Laryngol Otol*. 1996; 110(12): p. 1154-6.
15. Arora N, Bhargava EK, Rai V. Nasal *Conidiobolomycosis*- The Unknown Threat. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(12): p. MJ01.
16. Gupta P, Pilania RK, Kaur H, Rudramurthy SM, Soni R, Batra N, et al. Pediatric case of *conidiobolomycosis*: A rare entity. *Pediatr Dermatol*. 2022; 39(1):p. 149-150.
17. Agrawal S, Meshram P, Qazi MS. Rhinoentomophthoromycosis: a rare case report. *Indian J Med Microbiol*. 2013; 31(4): p. 401-3.
18. Das P, Vijay MK, Joshi P, Yadav R, Singh G. Histological identification of *Entomophthoromycosis* in biopsy samples is required. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014; 57(3):p. 514-6.

19. Tan DC, Hsu LY, Koh LP, Goh YT, Koh M. Severe conidiobolomycosis complicating induction chemotherapy in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. *BJ Haematol*. 2005; 129(4): p. 447.
20. Kimura M, Yaguchi T, Sutton DA, Fothergill AW, Thompson EH, Wickes BL. Disseminated human conidiobolomycosis due to *Conidiobolus lamprauges*. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(2): p. 752-6.
21. Radhakrishnan N, Sachdeva A, Oberoi J, Yadav SP. Conidiobolomycosis in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 53(7): p. 1321-3.
22. Sigera LSM, Janappriya GHDC, Lakshan MTD, Pitigalage NJ, Jayasekera PI, Dayasena RP, et al. Rhinofacial Conidiobolomycosis: A Case Series and Review of the Literature. *Ear Nose Throat J*. 2021; 100(5): p. 835S-841S.
23. al-Hajjar S, Perfect J, Hashem F, Tufenkeji H, Kayes S. Orbitofacial conidiobolomycosis in a child. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15(2): p. 1130-2.
24. Varghese L, Kurien R, Diana Sahni R, Manesh A, Mary Cherian L, Peter D, et al. Rhinofacial conidiobolomycosis: Clinical and microbiological characterisation and shift in the management of a rare disease. *Mycoses*. 2021; 64(8): p. 882-889.
25. Blumentrath CG, Grobusch MP, Matsiégui PB, Pahlke F, Zoleko-Manego R, Nzenze-Aféne S, et al. Classification of Rhinofacial entomophthoromycosis into Atypical, Early, Intermediate, and Late Disease: A Proposal. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(10): p. e0003984.
26. Carmo PMSD, Uzal FA, Pedroso PMO, Riet-Correa F. Conidiobolomycosis, cryptococcosis, and aspergillosis in sheep and goats: a review. *J Vet Diagn Invest*. 2020; 32(6): p. 826-834.
27. Yang X, Li Y, Zhou X, Wang Y, Geng S, Liu H. Rhinofacial conidiobolomycosis caused by *Conidiobolus coronatus* in a Chinese rice farmer. *Mycoses*. 2010; 53(4): p. 369-73.
28. Pérez JA, Correa A, Fuentes J, Meléndez E. Conidiobolomycosis: hallazgos histopatológicos. *Bio-médica*. 2004; 24(4): p. 350-5.
29. Yeoh DK, Saunders T, Butters C, Burgner D, Bryant PA, Cain TM, et al. Refractory thoracic conidiobolomycosis treated with mepolizumab immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(6): p. 2527-2530.
30. Takia L, Jat KR, Singh A, Priya MP, Seth R, Meena JP, et al. Entomophthoromycosis in a child: Delayed diagnosis and extensive involvement. *Indian J Pathol Microbiol*. 2020; 63(4): p. 648-650.
31. Bhat RM, Srinivas M, Sequeira F, Sukumar D, Swethadri GK. Rhinofacial entomophthoromycosis with mutilation. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35(5): p. 501-4.
32. Gupta M, Narang T, Kaur RJ, Manhas A, Saikia UN, Dogra S. A prospective case series evaluating efficacy and safety of combination of itraconazole and potassium iodide in rhinofacial conidiobolomycosis. *Int J Dermatol*. 2016; 55(2): p. 208-14.
33. Dutta S, Sarkar S, Linka U, Dora S. Conidiobolomycosis: A case report of rare fungal infection from the eastern India. *Indian Dermatol Online J*. 2015; 6(6): p. 393-5.
34. Yu WN, Chen CJ, Chen CM. Pharyngeal entomophthoromycosis. *J Chin Med Assoc*. 2014; 77(6): p. 337-40.
35. Chaiyasate S, Salee P, Sukapan K, Teeranoraseth T, Roongrotwattanasiri K. Rhinofacial entomophthoromycosis case series, the unusual cause of facial swelling. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020; 15(57): p. 41-45.
36. Raveenthiran V, Mangayarkarasi V, Kousalya M, Viswanathan P, Dhanalakshmi M, Anandi V. Subcutaneous entomophthoromycosis mimicking soft-tissue sarcoma in children. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(7): p. 1150-5.

37. Martínez Pérez SO, Prada de Castañeda S, Wolff I. JC. Rinoentomofthoromicosis. *Rev. asoc. colomb. dermatol. cir. dermatol.* 2000; 8(2): p. 217-20.
38. Michael RC, Michael JS, Mathews MS, Rupa V. Unusual presentation of entomophthoromycosis. *Indian J Med Microbiol.* 2009; 27(2): p. 156-8.
39. Gupta N, Kumar R, Ramteke P, Soneja M. Look before you leap: A case series of conidiobolomycosis from the Indian subcontinent. *J Family Med Prim Care.* 2018; 7(5): p. 1113-1115.
40. Arora P, Sardana K, Bansal S, Garg VK, Rao S. Entomophthoromycosis (basidiobolomycosis) presenting with "saxophone" penis and responding to potassium iodide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015; 81(6): p. 616-8.
41. Chauhan P, Jindal R, Shirazi N. Dermoscopy of Rhinofacial Entomophthoromycosis in Skin of Color: First Report. *Dermatol Pract Concept.* 2022; 1(12): p. e2022051.
42. Vatcharayothin N, Kasemsiri P, Thongrong C, Laohakittikul C, Suetrong S, Ungarreevittaya P, et al. Subcutaneous calcification as a supportive radiologic finding for diagnosis of rhinofacial entomophthoromycosis. *Clin Pract.* 2019; 22(9): p. 1125.
43. AbdullGaffar B. Intranasal Rhinofacial Conidiobolomycosis (Entomophthoromycosis) With Splendore-Hoepli Phenomenon. *Int J Surg Pathol.* 2019; 27(1): p. 67-68.
44. Liu Y, Zhang Y, Ye J, Yan D. Rhino-orbital Entomophthoromycosis. *Int J Infect Dis.* 2021; 108: p. 522-523.
45. Cherian LM, Varghese L, Panchatcharam BS, Parmar HV, Varghese GM. Nasal conidiobolomycosis: a successful treatment option for localized disease. *J Postgrad Med.* 2015; 61(2): p. 143-4.

Actinomicosis y otras pseudomicosis

Edith Sánchez Paredes, Yurixhi Paola Aguilera León, Elva Bazán Mora

Definición pseudomicosis

Las pseudomicosis son un grupo de patologías difíciles de distinguir de las micosis, por esta razón durante mucho tiempo, los agentes etiológicos de estas infecciones fueron considerados como hongos. En la actualidad la mayoría de los agentes etiológicos se ubican dentro del dominio Bacteria (1,2).

Actinomicosis

La actinomicosis es una infección endógena, rara, que puede ser subaguda o crónica, causada principalmente por especies anaerobias del género *Actinomyces*. Imita otras enfermedades, a menudo neoplasias malignas. Este padecimiento afecta la región facial/cervical en aproximadamente el 40-60 % de los casos reportados, la región abdominal se ha reportado entre el 20-30 %, la región torácica es afectada entre el 10 al 20 % y la región pélvica en aproximadamente 3-5 % (3,4).

Los agentes de la actinomicosis son comensales de la orofaringe, el tracto gastrointestinal y

el tracto urogenital. En la cavidad oral, la bacteria se puede encontrar en la placa dental, dientes cariados, bolsas periodontales y criptas amigdalinas, incluso se ha descrito que *Actinomyces* spp. forman parte del microbioma oral de los bebés.

Los agentes causales de esta patología son varias especies del género *Actinomyces*, entre las que se encuentran: *Actinomyces israelii*, *A. gerencseriae*, *A. odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. pyogenes*, *A. georgiae* y *A. graevenitzii*, caracterizadas por ser organismos anaerobios, con morfología bacilar, Gram positivos; otras especies como *Propionibacterium propionicum* (ex-*Arachnia propionica*) y *Bifidobacterium dentium* (ex-*Actinomyces eriksonii*) también se encuentran relacionados con el desarrollo de esta patología (2,3).

Generalmente, la enfermedad se manifiesta después de un traumatismo, cirugía dental, aspiración o ingestión de material altamente contaminado. La actinomicosis puede afectar numerosos órganos y tejidos. Aunque es frecuente su propagación por continuidad, también puede ocurrir diseminación hematógena a muchos órganos o tejidos distantes. Su distribución es mundial y se ha relacionado con

climas templados (fuera de los trópicos), pero es más frecuente en países de bajo nivel socioeconómico y sistemas de salud deficientes y particularmente con malas prácticas de higiene dental (1-3).

La actinomicosis es diez veces mayor en las comunidades rurales que en las áreas urbanas y parece afectar tres veces más a los hombres en comparación con las mujeres (con la excepción de la forma pélvica), así como a los adultos jóvenes de mediana edad (30-50 años) en comparación crecimiento y la virulencia de las especies de *Actinomyces* son típicamente bajas. Sin embargo, el daño a las mucosas, la presencia de cuerpos extraños y tejidos desvitalizados, aunado a los factores de virulencia de las bacterias coinfectantes, aumentan su invasividad. Dentro de sus factores de virulencia están las fimbrias (proyecciones finas de la membrana externa) que son un componente clave para la adherencia a las células del hospedero, las cuales tienen la propiedad de unirse al colágeno y está característica se encuentra asociada al desarrollo de osteomielitis (5).

Formas clínicas

Actinomicosis cervicofacial: Es la forma clínica más frecuente y generalmente se presenta como una enfermedad crónica. Las lesiones suelen ser indoloras localizadas en la región submandibular o perimandibular. Se produce drenaje de los tractos sinusales con gránulos, hay inflamación de los tejidos blandos y dificultad para masticar; cuando el proceso es crónico tiende a afectar hueso (periostitis y osteomielitis). La dificultad para masticar y el trismo pueden ocurrir en las etapas crónicas de la infección, el diagnóstico es tardío generalmente. Dentro de los factores de riesgo se han descrito los procedimientos dentales como extracciones, caries, traumatismos, gingivitis, amigdalitis crónica, enfermedad periodontal, otitis o mastoiditis, posiblemente diabetes e

inmunosupresión, desnutrición y lesiones tisulares locales por tumores, cirugía o irradiación (3,6).

Actinomicosis torácica: En esta entidad clínica se describen infiltrados pulmonares que causan tos y hemoptisis (signos clínicos más comunes), dolor en la pared torácica, pérdida de peso, producción de esputo o drenaje de senos de la pared torácica (en hasta el 11 % de los casos) y luego puede diseminarse a la pleura, pericardio o pared torácica. Algunos pacientes refieren antecedentes de tuberculosis o bronquiectasia. La duración de los síntomas antes del diagnóstico puede variar de 1 a 12 (generalmente tres meses). Entre los factores de riesgo principalmente observados para la forma torácica, se encuentran la aspiración de secreciones orofaríngeas en pacientes con mala higiene dental, trastornos convulsivos o alcoholismo, antecedentes de tuberculosis, en raras ocasiones penetración de la bacteria por perforación esofágica. *A. graevenitzii* se ha asociado principalmente con la forma torácica. El diagnóstico diferencial puede incluir cáncer de pulmón (con mayor frecuencia), infecciones por micobacterias, aspergiloma pulmonar, absceso pulmonar y neumonía (3,4).

Actinomicosis abdominal (gastrointestinal): Se presenta clásicamente como un tumor de crecimiento lento, generalmente 65 % en la región ileocecal (con menos frecuencia en el estómago, el duodeno, el hígado, el recto o varios órganos), causando dolor abdominal vago, pérdida de peso, fiebre baja, náuseas o vómitos. La actinomicosis abdominal puede mostrar signos indolentes e inespecíficos, por lo tanto, su diagnóstico preoperatorio puede ser un desafío clínico. Los factores de riesgo van desde operaciones abdominales, apendicitis aguda perforada o diverticulitis colónica, insuficiencia vascular mesentérica, ingestión de cuerpos extraños y cesáreas. (3,4).

Actinomicosis pélvica: Se observa con mayor frecuencia en mujeres con uso prolongado del dispositivo intrauterino (DIU) (>2 años, generalmente 7 años) o tampones (3,6). Las bacterias del perineo pueden llegar a la vagina y al cuello uterino y el efecto traumático/inflamación causada por el DIU puede facilitar el crecimiento de *Actinomyces* spp. y de otros anaerobios. Los síntomas a menudo son inespecíficos y los más comunes son malestar abdominal bajo, sangrado vaginal anormal o secreción. Parece que los DIU que contienen metales, son colonizados con menos frecuencia por *Actinomyces* spp. en comparación con los DIU de plástico. El útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la vejiga pueden verse afectados por la actinomicosis pélvica. El diagnóstico diferencial de la actinomicosis pélvica debe realizarse con tumores genitales, enfermedad inflamatoria pélvica y endometriosis (3,4).

Diagnóstico

Examen directo: Se puede realizar a partir de muestras biológicas como exudado purulento de las lesiones, esputo o de fragmentos de tejido, en cualquiera de estos productos se pueden observar estructuras redondas de color blanco amarillento y de consistencia blanda, conocidas como “granos de azufre” constituidos por filamentos finos. Este procedimiento se puede realizar con solución salina, KOH o yodopovidona (Iugol). En caso de realizar frotis a partir del esputo, se recomienda teñirlos con Gram (1,6).

Cultivo: Para el desarrollo de los agentes etiológicos suelen emplearse medios como tioglicolato de sodio, caldo infusión-cerebro corazón y Brewer, agar sangre o agar chocolate. El crecimiento de las colonias se puede observar a los cuatro o seis días después de la inoculación. Son colonias pequeñas, blanquecinas o amarillentas. Para la identificación a nivel de especie se requieren pruebas fisiológicas y bioquímicas. La

identificación también se puede realizar mediante la secuenciación de la región 16S o a través de proteómica con la plataforma MALDI TOF (5).

Tratamiento

Penicilina G cristalina 18 a 24 millones de unidades durante 2 a 6 semanas; posteriormente, alguna penicilina por vía oral. Penicilina procaínica 800 U/24 horas durante 30 días y después, penicilina benzatínica 1200 000 U cada 15 días. Imipenem-cilastatina 500 mg/8 horas/2 semanas/vía intravenosa y, después, 500 mg/12 horas/2 semanas/vía intramuscular. Se puede requerir el drenaje quirúrgico de la lesión (3-5).

Eritrasma

Es una infección bacteriana superficial de la piel, que afecta la capa córnea y se caracteriza por manchas de color marrón, cubiertas por escamas finas o maceración y olor fétido. Es causada por bacterias Gram positivas del género *Corynebacterium*, las cuales son consideradas como comensales de la piel que coexisten con otros microorganismos que conforman la microbiota en humanos. El eritrasma afecta pliegues axilares, inguinales y submamaros, espacios interdigitales de los pies e incluso puede extenderse hasta las uñas (7,8).

La especie *Corynebacterium minutissimum* es el agente etiológico, son bacterias anaerobias facultativas, lipofílicas, catalasa positiva, con morfología bacilar, que al unirse entre sí pueden observarse al microscopio como filamentos de hasta 7 micras (7,9-11).

Es una enfermedad cosmopolita que aparece con mayor frecuencia en climas cálidos y húmedos, es más frecuente en varones adultos de cualquier raza y aunque generalmente es una infección poco

contagiosa puede ser transmitida a la pareja, se desconoce el período de incubación. Algunos estudios publicados señalan que el eritrasma presenta una prevalencia de más del 69 % en su forma interdigital en los pies (10), y se ha observado que tiene variación estacional con mayor incidencia en otoño (16 %) y disminuye en invierno (6.7 %).

Como factores coadyuvantes para la proliferación de este tipo de bacterias en la piel se encuentran la humedad, el calor, la oclusión prolongada, y aunque puede afectar a personas sanas se reporta con mayor frecuencia en pacientes con diabetes y obesidad, entre otros factores de riesgo se ha observado que las personas que comparten espacios comunes, tales como dormitorios en el caso de estudiantes, barracas militares y casas de descanso para adultos mayores, tienen más probabilidades de desarrollar la infección (7,8).

Formas clínicas

Las lesiones características de eritrasma se localizan usualmente en los pliegues presentando cuatro formas clínicas principales, la inguinal, axilar, submamaria e interdigital, siendo esta última la más común. Las lesiones pueden identificarse como placas de tamaño variable de color rojizo que pasan a ser de color marrón con el tiempo, de formas irregulares bien delimitadas que se extienden lentamente de manera focal, al principio tienen una superficie lisa con escamas finas, según diferentes reportes, las lesiones suelen ser asintomáticas, sin embargo, en ocasiones el paciente llega a presentar prurito leve (**Figura 1**).



Figura 1. Eritrasma inguinal asociada con tricobacteriosis.

Fuente: Blaise *et al.* 2008. *International Journal of Dermatology*. 47: 884-890

En el caso de la forma interdigital pueden observarse placas eritematosas, maceración, descamación e hiperhidrosis lo que puede modificar su aspecto manifestando ampollas, vesículas y mal olor. Cuando las uñas también están afectadas pueden presentar coloración amarilla, engrosamiento y estrías, estas manifestaciones pueden estar relacionadas con el hecho de que en la forma clínica interdigital es frecuente encontrar infecciones mixtas con agentes fúngicos, ya que en algunos estudios se reporta que en más del 30 % de pacientes con eritrasma interdigital coexisten infecciones por dermatofitos y *Candida albicans*, en todas las formas clínicas el curso de la enfermedad tiende a ser crónico y sin remisión. Aunque es menos frecuente pueden manifestarse otras formas clínicas de eritrasma como la ungueal, anal y genital. En personas obesas, las regiones afectadas son más extensas, con predominio en axilas, pliegues submamarios e incluso tronco (7,10).

Diagnóstico

Como parte de la evaluación física de las lesiones puede realizarse la observación con luz de Wood, para evidenciar la fluorescencia de color rosa coral o naranja producida por las porfirinas liberadas por este tipo de bacterias, sin embargo, se reportan algunos casos de eritrasma en donde no hay fluorescencia, sobre todo cuando el paciente se realiza aseo previo a la consulta. Se recomienda realizar examen directo de escamas con KOH al 15 %, en donde se observan bastones aislados o en cadenas, filamentos finos y elementos cocoides, aunque si se realiza una tinción de Gram, se puede analizar la morfología de las células parecidas a un “palillo de tambor”, ya que la pared celular se adelgaza en un extremo y también se pueden apreciar las formas en “V” y “L” (7,8,10).

En el análisis histopatológico se observa hiperqueratosis paraqueratósica, acantosis y en las formas vesiculosas puede verse espongiosis, con edema, vasodilatación e infiltrado de linfocitos en la dermis, con las tinciones de Gram, Gomori-Grocott o PAS se pueden observar bacterias en forma filamentosa, bacilar o cocoide (7,8).

El cultivo es difícil y no se realiza de rutina, se pueden utilizar medios especiales como agar-chocolate, BHI, telurito y se incuban a 37°C. Las colonias son brillantes, húmedas, no hemolíticas y muestran fluorescencia roja con la luz de Wood (2,6,10).

Tratamiento

Eritromicina oral de 1 a 2 gramos por día durante una semana mínimo; tetraciclina recomendada para lesiones extensas en la misma dosis, también se han visto buenos resultados con la administración de claritromicina en pacientes con eritrasma inguinal y perianal en dosis única de 1 gramo; y en pacientes

con eritrasma interdigital se recomienda la administración de tratamientos tópicos incluyendo cremas con ácido fusídico (7,8).

Tricomycosis

La tricomycosis o tricobacteriosis es una infección superficial asintomática, afecta principalmente el vello axilar (*Trichomycosis axillaris*), aunque también se manifiesta en otras zonas como pubis, vellos perianales o interglúteos, se han reportado casos excepcionales en pestañas, cejas e incluso en cabello. Esta infección es provocada por bacterias del género *Corynebacterium* y se caracteriza por la aparición de concreciones o nódulos que crecen alrededor del tallo piloso (12-14).

El agente causal más frecuente de la tricomycosis es la especie *Corynebacterium flavescent* (clasificado antes como *Corynebacterium tenuis*), bacteria Gram-positiva formada por bacilos y formas difteroides que se asocia a la variedad flava o amarilla de la tricomycosis. Existen otras dos formas clínicas que son la rubra y nigra en donde los nódulos aparecen de color rojo o negro respectivamente y se cree que estas variantes son causadas por *Micrococcus castellanii* y *Micrococcus nigricans* (14).

Corynebacterium flavescent no se ha aislado de la naturaleza, sólo de vellos humanos infectados, por lo que se considera parte de la microbiota de la piel. Esta infección presenta una distribución cosmopolita, aunque se reporta con mayor frecuencia en países tropicales, en adolescentes y adultos jóvenes, y puede ser más común en hombres ya que las mujeres tienden a retirar el vello axilar, hay reportes que indican la transmisión de humano a humano en personas que conviven en espacios pequeños como el caso de soldados y atletas, aunque también ha sido reportado en granjeros y trabajadores manuales, es excepcional en niños. El

desarrollo de la infección se asocia a condiciones de poca higiene y sudoración excesiva, así como uso infrecuente de desodorantes (11,14-16).

Patogenia

La infección inicia por el incremento en el número de bacterias probablemente favorecido por el sudor apocrino, al secarse el sudor forma una especie de cemento en la vaina del pelo. La presentación clínica se caracteriza por la formación de vainas mucoides que dan aspecto de nódulos irregulares de consistencia blanda que cubren el pelo a veces formando una vaina continua, se adhieren a la superficie o cutícula del pelo por medio de un material mucoide (probable naturaleza lipídica) que produce mal olor. La infección generalmente no afecta la raíz del pelo ni la piel circundante (13,14).

Formas clínicas

Se han descrito tres variedades clínicas de la tricomycosis, la variedad amarilla o flava que se presenta en el 98 % de los casos, mientras que la variedad roja (rubra) y la negra (nigra) se reporta con una frecuencia de 2 %. En las tres variedades hay formación de los nódulos mucoides de consistencia blanda que envuelven el pelo, la diferencia entre las tres variedades radica en la coloración de los nódulos, por lo que en la variedad flava son de color amarillo, mientras que en la rubra son de color rojo y negros en la variedad nigra. Las tres variedades generalmente son asintomáticas, se puede presentar hiperhidrosis, bromhidrosis y escaso prurito. Los pelos se engrosan, pierden su brillo y se vuelven frágiles. La raíz del pelo no se daña y la piel circundante no sufre cambios (**Figura 2**). Se ha reportado asociación con otras corinebacterias (eritrasma y queratólisis punteada), ya que los factores de riesgo son los mismos.

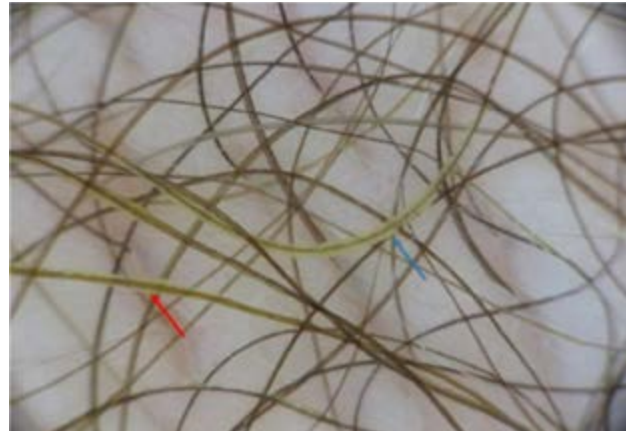


Figura 2. Dermatoscopia que muestra los nódulos mucoides de consistencia blanda, irregulares, de color blanco amarillento alrededor de los pelos (flechas rojas y azules). Fuente: Rojas Mora E, *et al.* 2017. *Actas Dermosifiliogr.*108:264-266 (27).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con historia clínica, examen físico que incluya Luz de Wood donde se observa fluorescencia blanco-amarillenta, además se puede realizar examen directo del pelo con KOH al 15 %, azul de lactofenol o yodopovidona (Lugol), que permiten la visualización de una masa homogénea de material mucoide adherida a la superficie del pelo, además se puede realizar frotis y teñirlo con Gram en donde pueden observarse formas cocoides y bacilos difteroides y filamentos bacterianos Gram positivos. El cultivo no se realiza de rutina por la dificultad de crecimiento de la bacteria, pero en caso de que sea necesario, se han registrado buenos resultados en medios enriquecidos a 37 °C como gelosa sangre, BHI o agar extracto de levadura. En 24 a 48 horas se puede observar crecimiento de colonias, blanco-grisáceas, brillantes y de consistencia dura. En el examen directo de las colonias, se observan filamentos Gram positivos, ramificados en “T”, “V” o “Y”, así como formas bacilares difteroides (2,6,17).

Tratamiento

Para el tratamiento se recomienda rasurar el área afectada durante un periodo de 2 a 3 semanas, así como mejorar las condiciones generales de higiene, además se incluyen tratamientos tópicos con 3 % de sulfuro, 2 % formalina, 1 % de cloruro de mercurio o 2 % de hipoclorito de sodio, así como antibióticos tópicos con ácido fusídico, eritromicina y clindamicina (14).

Queratolisis Punctata

La queratolisis punctata, también conocida como queratolisis *plantare sulcatum*, es un trastorno de la piel que afecta el estrato córneo de la superficie plantar y rara vez a la piel palmar, se caracteriza por la formación de lesiones no inflamatorias, crateriformes y mal olor. A menudo se le confunde con tiña de los pies. Es causado por bacterias Grampositivas que pueden desarrollar filamentos y estructuras cocoideas. Los agentes responsables incluyen *Corynebacterium sp.*, *Kytococcus sedentarius* (antes *Micrococcus*), *Actinomyces* y *Dermatophilus congolensis* (18).

Se presenta comúnmente en zonas cálidas en donde la prevalencia es de 1 a 2 %, aunque puede considerarse cosmopolita. Es más frecuente en hombres y se ha asociado generalmente con personal militar, deportistas, estudiantes, amas de casa o gente que usa a menudo zapatos cerrados o botas. Los casos aumentan en la época de verano y no hay predilección de raza. Esta patología se ha asociado a factores de riesgo como pies descalzos expuestos a humedad, mala higiene, maceración, hiperhidrosis o bien por calzado oclusivo (18,19).

Formas clínicas

Esta patología se presenta con una tríada característica, conformada por humedad, bromhidrosis y defectos superficiales de sustracción en las plantas de los pies. Las lesiones mayoritariamente se presentan en las porciones de apoyo de las plantas, tales como los arcos plantares. Las lesiones también pueden encontrarse en los dedos, ya sea en sus caras plantares o interdigitales, siendo raras en el dorso de los pies. Generalmente son bilaterales y asintomáticas. Cuando se presentan síntomas, estos son prurito, ardor y raramente dolor. Es común la inquietud y vergüenza por el olor desagradable en los pies, acompañado de sentimiento de rechazo, que hace que el paciente suele postergar la consulta (15,18).

Existe un abanico de presentaciones clínicas, las cuales pueden ser primordialmente como hoyuelos múltiples o diminutas erosiones con aspecto cribado. Las erosiones pueden ser pequeñas, medianas o grandes, aunque suelen medir entre 1 y 10 mm de ancho y de 1 a 2 mm de profundidad. Es posible encontrar grandes erosiones, debido a la confluencia de múltiples lesiones y pueden también estar acompañadas de alteraciones en el color, pueden ser blanquecinas por la maceración, pero también se pueden observar de color grisáceas, verdes a negruzcas, debido a los pigmentos bacterianos, y ocasionalmente se presenta eritema. Si bien, las depresiones puntiformes constituyen la regla, pueden formarse surcos, placas anulares y lesiones geográficas (**Figura 3**) (2,6,18,21).

La queratolisis punctata es muy diferente y no debería confundirse con otros trastornos, sin embargo, suele confundirse con *Tinea pedis*. La hiperhidrosis simple de los pies carece de depresiones superficiales del estrato córneo. Cuando hay combinación etiológica (bacterias y hongos), generalmente hay descamación, maceración y onicomycosis concomitante. La infección puede ser recidivante, a pesar de un tratamiento exitoso (2,18).



Figura 3. Distribución típica de la queratólisis punctata. *Fuente:* Blaise *et al.* (15) 2008.

Diagnóstico

El diagnóstico es básicamente clínico, pero se puede realizar un examen directo, se recomienda hacer varias escarificaciones y teñirlos con Gram fijado con ácido acético. Se pueden observar formas bacilares o cocoides, también se pueden observar entremezclados y suelen ser menores a una micra. El cultivo no se realiza de rutina ya que no son de fácil crecimiento. Se cultiva *Corynebacterium* en agar BHI, agar chocolate o agar sangre a 37°, en anaerobiosis.

Histopatología

Se recomienda la biopsia en sacabocado, es suficiente la tinción con hematoxilina eosina para demostrar las bacterias como puntos diminutos, o con formas bacilares y filamentosas. También, se pueden teñir con Gram o Gomori-Grocott. Las bacterias suelen encontrarse en las partes más

externas de la capa córnea, que es normalmente densa (plantas, palmas) (15,21).

Tratamiento

El tratamiento se dirige a evitar los factores de riesgo como la hiperhidrosis, que puede controlarse con cloruro de aluminio al 20 % en forma de toques. Se utilizan medicamentos tópicos, como toques de formol al 1-2 %, ungüento de Whitefield, vioformo simple al 3 %, peróxido de benzoilo 5 %, ácido fusídico, mupirocina, eritromicina, clindamicina e imidazoles. La infección puede ser recidivante, a pesar de un tratamiento exitoso (15).

Botriomicosis

La botriomicosis es una infección bacteriana crónica, supurativa, granulomatosa, con producción de

granos que usualmente afecta la piel y raramente las vísceras, el término botriomicosis fue asignado por Rivolta en 1884 derivado del griego *botrys*, racimo de uvas, debido a la morfología de los gránulos y *mycosis* haciendo alusión a una infección provocada por hongos, aunque en estudios posteriores se determinó que esta patología era causada por bacterias pertenecientes a diferentes géneros (22,23).

La etiología de esta infección es muy variable ya que incluye bacterias Gram positivas y Gram negativas y en su mayoría aerobias como *Staphylococcus aureus*, siendo esta la especie registrada como principal agente causal de Botriomicosis (40 %), seguida por *Pseudomonas aeruginosa* (20 %), estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus sp.*, *Escherichia coli* y *Proteus sp.*, aunque también han sido reportadas bacterias microaerofílicas y anaerobias tales como *Propionibacterium acnes* y *Bacteroides sp.*, mientras que en un tercer grupo se reportan otras especies de bacterias causantes de botriomicosis en pacientes con VIH en donde se incluye a *Serratia marcescens*, *Actinobacillus lignieresii* y *Moraxella spp.* (24,25).

La botriomicosis ocurre en las personas con un rango indefinido de edad que va de los 18 a los 76 años, aunque es menos frecuente en adultos mayores, y predomina en hombres.

El principal factor de riesgo asociado al desarrollo de la infección son traumatismos previos, por ejemplo, en personas que sufrieron accidentes de tránsito, heridas por cirugías, quemaduras, lesiones por trabajos manuales y otras lesiones locales en la piel, aunque cualquier microtraumatismo o lesión repetitiva que altere la barrera protectora de la piel como el rasurado o caminar descalzo pueden ser factores de riesgo para desarrollar botriomicosis. Existen otros factores relacionados con el desarrollo de la infección, ya que en muchos pacientes se encuentra alterada la función del sistema inmune o

comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedades del hígado, alcoholismo, lupus, fibrosis quística, asma, desnutrición y VIH/SIDA (22-24,26).

La patogénesis de la botriomicosis no está bien definida, pero se sabe que debe existir un balance preciso entre el número de organismos inoculados, virulencia y alteraciones en la resistencia tisular del hospedero, ya que según algunos experimentos realizados en animales, un inóculo muy pequeño puede ser fácilmente controlado por el sistema inmunológico, mientras que un inóculo demasiado alto puede derivar en necrosis, todo esto relacionado con cambios en la respuesta inmune del hospedero (22-24).

Formas clínicas

La forma clínica cutánea es la más común y generalmente involucra partes del cuerpo expuestas a traumas como pies, manos, cabeza y cuello, aunque cuando el factor predisponente son heridas por cirugías puede haber lesiones en abdomen y tórax. La botriomicosis presenta un amplio espectro morfológico de lesiones en la piel con nódulos, abscesos, masas blandas de tejido, pápulas, úlceras o placas verrugosas con o sin la presencia de formación de tracto sinuoso con descarga purulenta.

Dependiendo de la localización de la lesión y el tiempo de evolución la infección puede dañar el músculo, tendones y hueso. La forma visceral ocurre principalmente en pacientes inmunosuprimidos intervenidos quirúrgicamente con largos periodos de hospitalización, en donde los órganos frecuentemente afectados son los pulmones, hígado, riñón, cerebro, tracto gastrointestinal, ojos, próstata entre otros. Esta forma suele confundirse con la forma cutánea de: micetoma, actinomicosis, esporotricosis, tuberculosis cutánea, quistes epidérmicos y abscesos (22,24,26).

Diagnóstico

Debido a que la morfología de las lesiones suele ser diversa, el estándar de oro en el diagnóstico del agente etiológico es el examen directo y la histopatología (25). El examen directo se realiza con KOH, lugol o solución salina y se pueden observar los granos blancos-amarillentos, suaves, redondos, se pueden realizar frotis y teñirlos con Gram, los agentes etiológicos de esta patología son Gram positivos y BAAR negativos. En cuanto a los resultados histológicos revelan focos centrales de necrosis en donde se observan bacterias no filamentosas, rodeados por una reacción inflamatoria crónica que contiene histiocitos, células epiteloides, células gigantes multinucleadas y fibrosis (25,26), una de las características histopatológicas más comunes en la botriomicosis es el fenómeno de Splendore-Hoeppli que consiste en la formación de gránulos en forma de racimos de uvas compuestos por grupos de bacterias incrustados

en una matriz hialina de material eosinofílico que parece formar halos alrededor. La morfología de los granos suele ser orientadora ya que son usualmente lobulados y se tiñen rápidamente con PAS, GRAM y Giemsa. A diferencia de los granos de micetoma y actinomicosis, los granos de los agentes de la botriomicosis no son filamentosos y no se colorean con tinciones para hongos como el Gomori-Grocott (23,24,26).

Tratamiento

La terapia de elección son el trimetoprim-sulfametoxazol, minociclina, eritromicina y cefalosporinas, también son útiles la clindamicina, el metronidazol y sus derivados. Se recomienda que sean administrados por un período aproximado de 2 meses. En ocasiones se requiere desbridamiento quirúrgico de las lesiones dependiendo del estado de los tejidos afectados y en caso de existir también se recomienda controlar los factores de inmunosupresión del paciente (24,26).

Referencias

1. Bonifaz Trujillo, J. Alexandro. *Micología médica básica*. 6a ed. Mc Graw Hill, México D.F. (2020)
2. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. (4ta edición) McGraw Hill. México: (2011).
3. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist*. 2014; 7:183-197.
4. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. *BMJ*. 2011;343: d6099.
5. Boyanova L, Kolarov R, Mateva L, Markovska R, Mitov I. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. *Future Microbiol*. 2015;10(4):613-628.
6. Méndez LJ, López R, Hernández F. *Actualidades en Micología Médica*. Facultad de Medicina. Editorial Sefirot. México D.F. (2012).
7. Bárcenas, A. L., Canchola, V. H. O., & Arenas, R. Eritrasma. Revisión y actualización. *Medicina Interna de México*, (2006). 22(2), 107-112.
8. Groves JB, Nassereddin A, Freeman AM. Erythrasma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 7, 2023.
9. Holdiness MR. Management of cutaneous erythrasma. *Drugs*. 2002;62(8):1131-1141.

10. Morales-Trujillo, M. L., Arenas, R., & Arroyo, S. Eritrasma interdigital: datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos [Interdigital erythrasma: clinical, epidemiologic, and microbiologic findings]. *Actas dermo-sifiliograficas*, (2008). 99(6), 469–473.
11. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions [published correction appears in Nature. 2018 Mar 21;555(7697):543]. *Nature*. 2018;553(7689):427-436.
12. Takcı Z, Karadağ AS. An unusual presentation: trichomycosis (trichobacteriosis) capitis in an infant. *Turk J Pediatr*. 2014;56(6):677-679.
13. Luna, J., Villanueva, J., & Balcazar, L. F. Trichomycosis: una patología infrecuente de localización inusual. *Dermatol. peru* (2012)., 38-41.
14. Bonifaz, A., Vázquez-González, D., Fierro, L., Arai-za, J., & Ponce, R. M. Trichomycosis (trichobacteriosis): clinical and microbiological experience with 56 cases. *International journal of trichology*, (2013). 5(1), 12–16.
15. Blaise, G., Nikkels, A. F., Hermanns-Lê, T., Nikkels-Tassoudji, N., & Piérard, G. E. Corynebacterium-associated skin infections. *International journal of dermatology*, (2008). 47(9), 884–890.
16. Pinto, M., Hundi, G. K., Bhat, R. M., Bala, N. K., Dandekeri, S., Martis, J., & Kambil, S. M. Clinical and epidemiological features of coryneform skin infections at a tertiary hospital. *Indian dermatology online journal*, (2016). 7(3), 168–173.
17. Prieto CN, Lobo AZC, Mihm MC., Jr, Kradin RL. In: *Diagnostic Pathology of Infectious Disease*. 2da edition, Elsevier; (2010) pp. 519–616.
18. García-Cuadros R., Figueroa-Nuñez del Prado Y. Abanico clínico de la Queratólisis Punctata. *Dermatología Peruana*. (2006). 16(3): 233-238.
19. Leung, A. K., & Barankin, B. Pitted Keratolysis. *The Journal of pediatrics*, (2015). 167(5), 1165.
20. de Almeida, H. L., Jr, Siqueira, R. N., Meireles, R., Rampon, G., de Castro, L. A., & Silva, R. M. Pitted keratolysis. *Anais brasileiros de dermatologia*, (2016). 91(1), 106–108.
21. Makhecha, M., Dass, S., Singh, T., Gandhi, R., Yadav, T., & Rathod, D. Pitted keratolysis - a study of various clinical manifestations. *International journal of dermatology*, (2017). 56(11), 1154–1160.
22. Devi, B., Behera, B., Dash, M., Puan, M., Patt-naik, S., & Patro, S. Botryomycosis. *Indian journal of dermatology*, (2013). 58(5), 406.
23. Rojas-Plasencia P. y Zapata-Granja Ch. Botryomycosis. *Dermatol Perú*. (2005). 15: 51-54.
24. Padilla-Desgarennes, C., Vázquez-González, D., & Bonifaz, A. Botryomycosis. *Clinics in dermatology*, (2012). 30(4), 397–402.
25. John, K., Gunasekaran, K., Kodiatte, T. A., & Iyyadurai, R. Cutaneous botryomycosis of the foot: A case report and review of literature. *Indian journal of medical microbiology*, (2018). 36(3), 447–449.
26. Bailey, P., Raybould, J. E., Sastry, S., & Bearman, G. Cutaneous Botryomycosis and Staphylococcus aureus: Diagnosis, Management, and a Systemic Literature Review. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, (2018). 10(3), 347-361.
27. Rojas, M. E, Freites, M. A, Hernández-Núñez A, Borbujo M. J. Trichomycosis axillaris: Clinical, Wood lamp, and dermoscopic diagnostic images. *Actas Dermosifiliogr*. (2017). 108:264-266.

Histopatología de las micosis superficiales y subcutáneas

María Elisa Vega Memije

Las micosis superficiales y subcutáneas tienen presentaciones clínicas variadas debido a las características del hospedero, de las propiedades del hongo y de la forma de transmisión de la infección.

La histopatología es de gran ayuda diagnóstica en las micosis cutáneas, ya que aporta características claves para el diagnóstico preciso y se pueda implementar un tratamiento efectivo (1).

Esta herramienta diagnóstica forma parte de un estudio multidisciplinario, en el que son necesarios los datos clínicos que aporte el médico tratante, los datos micológicos obtenidos en el examen directo o en el cultivo; la realización de la inmunohistoquímica donde hay anticuerpos específicos para el agente causal y en las últimas décadas la biología molecular, ya sea con la reacción en cadena de la polimerasa, en sus diferentes técnicas, y la secuenciación del DNA han cambiado el panorama y el estudio que se realiza en las diversas micosis (2).

Conforme a la afectación de la piel las micosis se clasifican en superficiales, subcutáneas, sistémicas y oportunistas o invasivas. Cada una de ellas tiene características histopatológicas propias

respecto a la localización de las estructuras parásitas (hifas, pseudohifas y blastoconidios). Por ejemplo, en la capa córnea se observarán las de las micosis superficiales (3,4).

En este tipo de micosis generalmente no se realiza estudio histopatológico, ya que con el examen directo se puede obtener el diagnóstico como sucede en las onicomycosis (**Figura 1**), tiñas del cuerpo y de la cabeza, así como la pitiriasis versicolor. Solo en algunas situaciones en especial se realiza una biopsia para estudio histológico, como sería ante la sospecha clínica de un Querión de Celso (Tiña inflamatoria) o en un granuloma tricofítico, donde se observarán las estructuras parasitarias dentro del folículo piloso (**Figura 2 A y B**) y con una reacción granulomatosa tipo supurativo.

En el estudio histopatológico, donde la muestra de tejido debe ser adecuada en tamaño y profundidad, se describen las alteraciones que se presentan en la epidermis como son hiperqueratosis, paraqueratosis, hiperplasia epidérmica que puede llegar a ser pseudoepiteliomatosa, costras, microabscesos, ulceración, tractos sinusales.



Figura 1. Onicomycosis, en la lámina ungueal se observan filamentos, teñidos con tinción de Gomori-Grocott 60x.

Los cambios que se observan en la dermis son edema, infiltrado inflamatorio con microabscesos de neutrófilos rodeados de linfocitos, células plasmáticas, células epitelioides e histiocitos multinucleados; proliferación vascular, la presencia de vasculitis y la fibrosis secundaria. Las células inflamatorias formarán granulomas y dependiendo de la disposición y prominencia de las células pueden ser del tipo supurativo, tuberculoide o a cuerpo extraño.

En el caso de la esporotricosis, sin importar que especie del complejo *Sporothrix schenckii* lo produzca, se describen tres zonas histológicas: la externa compuesta por linfocitos y células plasmáticas, por lo que se le llama zona sifiloide; la zona intermedia formada por células epitelioides, células gigantes multinucleadas de tipo Langhans y a cuerpo extraño

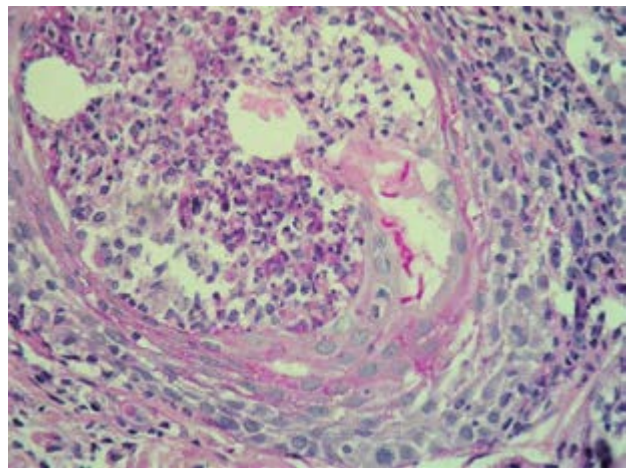
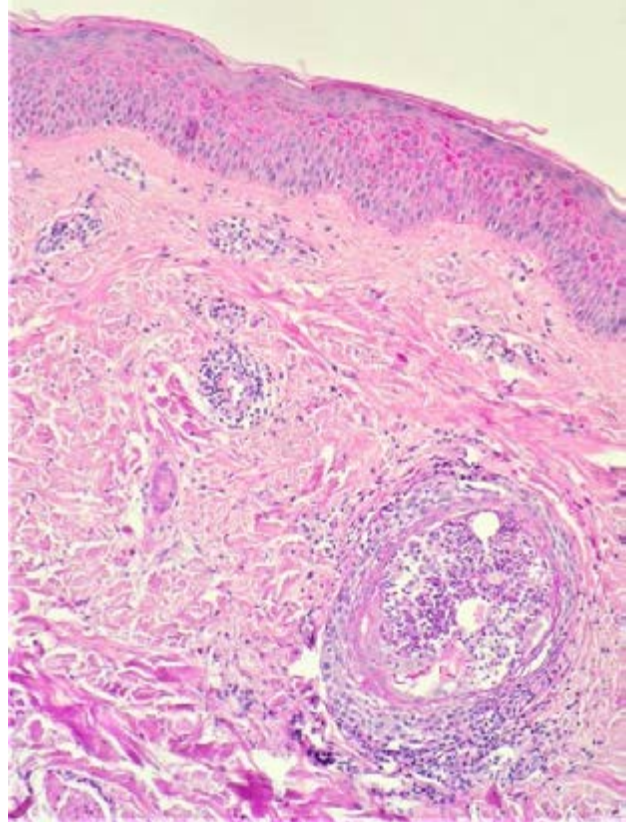


Figura 2A y 2B. Se observan blastoconidios e hifas dentro del folículo piloso con reacción granulomatosa tipo supurativo.

y finalmente, la zona central formada por microabscesos de neutrófilos, linfocitos e histiocitos y en la zona central del absceso es donde se llega a observar el cuerpo asteroide (alrededor del 40 % de los casos), que es una célula gemante en el centro y un

halo de radiación compuesto de materia eosinófila, (**Figura 3**), probablemente se deba al depósito de complejos antígeno-anticuerpo y de detritus celulares provenientes de las células inflamatorias del hospedero (5,6).

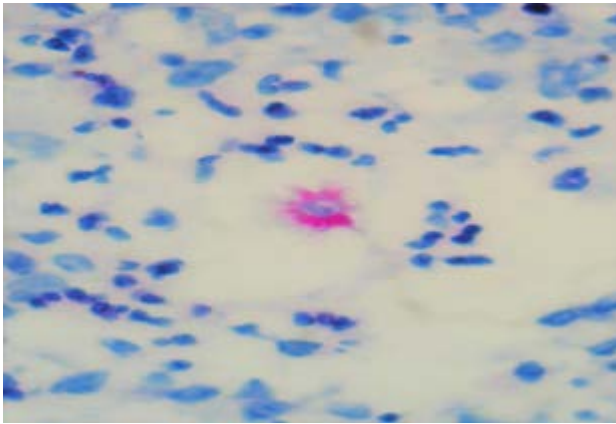


Figura 3. Cuerpo asteroide, célula gemante en el centro y un halo de radiación compuesto de materia eosinófila.

El granuloma supurativo es el tipo de granuloma que se presenta con mayor frecuencia, Pereira MA, lo encontró en 46.5 % de sus casos y el resto se presentó en las diversas formas granulomatosas. Cuando se observan las esporas, con tinción de ácido periódico de Schiff (P.A.S.) o plata metenamina de Gomori-Grocott en pacientes inmunocompetentes, son redondas, escasas de 4 a 6 μm de diámetro y las formas alargadas, que se describen como en forma de “puro”, miden alrededor de 8 μm de largo (**Figura 4**). Pereira MA solo observó esporas en el 12.5 % que corresponde a 5 de sus casos, otros autores los encuentran entre el 18 y 35 % de los casos (7), como Quintella que las visualizó en el 35 % y en su serie y la presencia de granuloma tuberculoide fue el más frecuente. En los pacientes inmunodeprimidos se pueden observar numerosas esporas (**Figura 5**)(5).

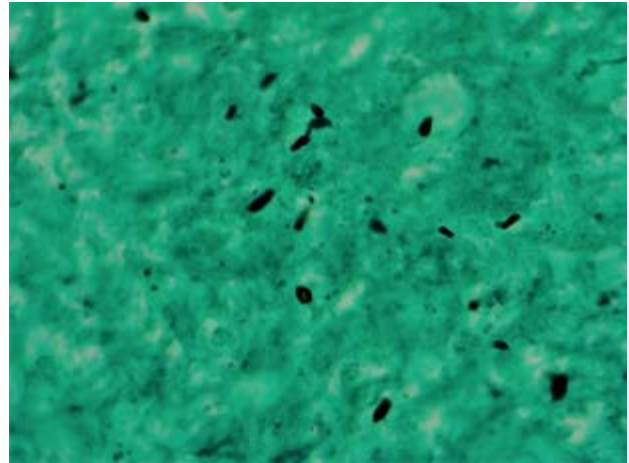


Figura 4. Esporotricosis, en pacientes inmunocompetentes se observan levaduras redondas, escasas de 4 a 6 μm de diámetro y las formas alargadas, que se describen como en forma de puro, miden alrededor de 8 μm de largo. Tinción de Gomori-Grocott 100x.

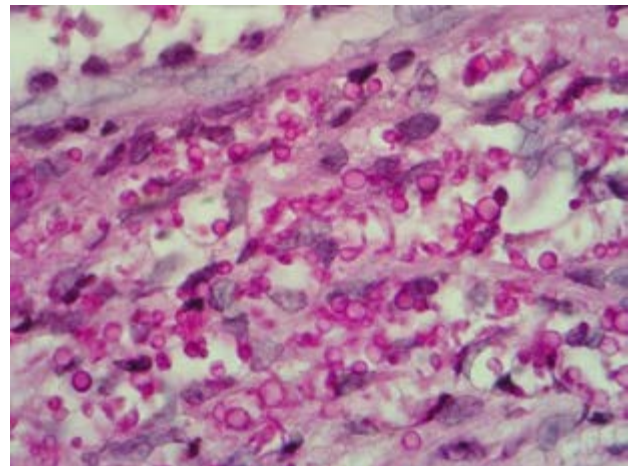


Figura 5. En los pacientes inmunodeprimidos se pueden observar numerosas levaduras de esporotricosis, en esta microfotografía teñida con P.A.S 60x.

En la cromoblastomycosis el dato a destacar es la hiperplasia pseudoepiteliomatosa, que también se presenta en otros padecimientos que tienen aspecto verrugoso; donde se observan microabscesos de neutrófilos intraepidérmicos (**Figura 6 A y B**). En la dermis hay presencia de granulomas supurativos y tuberculoides, con numerosas células gigantes, que en su interior contienen a las células fumagoides,

que se observan de color marrón oscuro con la tinción de hematoxilina y eosina (**Figura 7**); con la tinción de Fontana-Masson se aprecian de color negro porque son hongos dematiáceos que contienen melanina, generalmente se encuentran dentro de los microabscesos. En el resto de la dermis el colágeno es de aspecto fibroso (8).

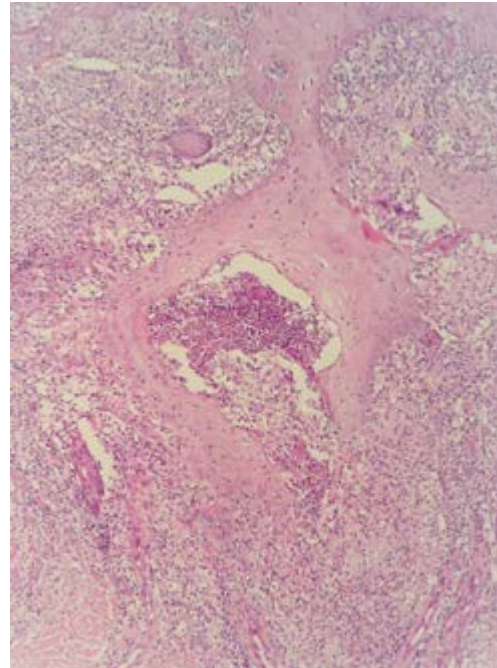
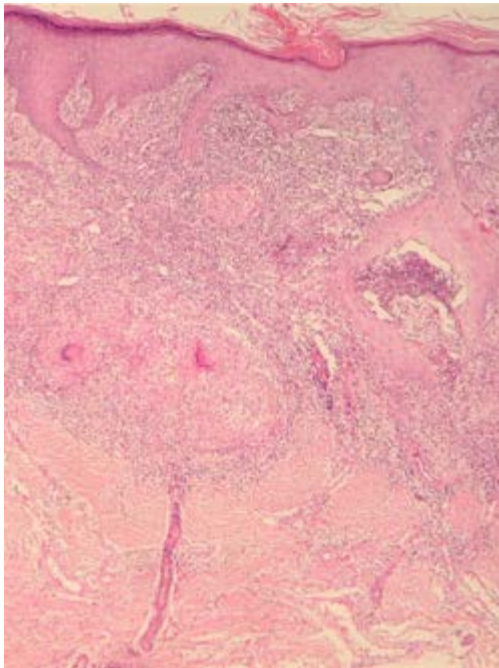


Figura 6A y 6B. En la cromoblastomycosis la hiperplasia pseudoepiteliomatosa es muy característica donde se observan microabscesos de neutrófilos intraepidérmicos y presencia de la reacción granulomatosa en la dermis superficial. HE 40x.

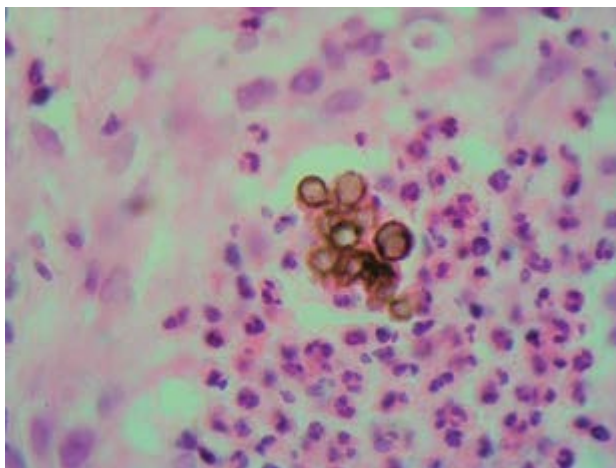


Figura 7. En la dermis hay presencia de granulomas supurativos y tuberculoides, con numerosas células gigantes, que en su interior contienen a las células fumagoides, patognomónicas de cromoblastomycosis. HE 60x.

En los micetomas se describen las especificaciones de los granos para la identificación de hongos o actinomicetos aeróbicos. Por lo general, observamos microabscesos de neutrófilos que contienen granos (masa circunscrita de hifas) (**Figura 8**). La clasificación de los granos se basa en el color, la textura, la forma, la arquitectura interna de actinomicetos como *Nocardia* sp. En México, el 65.58 % de los actinomicetomas tienen como agentes causales a *Nocardia brasiliensis*, *Actinomadura madurae* (**Figura 9**), *Actinomadura pelletieri*, *Streptomyces somaliensis* (9,10,11).

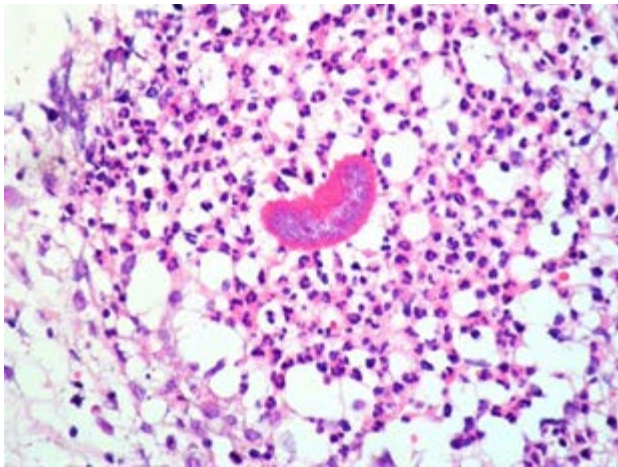


Figura 8. Micetoma por actinomicetos. Se observa dentro de un microabsceso de neutrófilos un grano de *Nocardia* sp. HE 60x.

Los hongos se clasifican por el color de grano que producen, estos son granos negros o granos blancos como por ejemplo *Madurella mycetomatis* es productor de granos negros y *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*) de granos blancos (**Figura 10**). Las reacciones tisulares y la morfología de los granos deben estudiarse con hematoxilina y eosina, P.A.S. o tinción con plata y metanamina (Gomori-Grocott) para hongos (**Figura 11**) y Brown-Brenn para actinomicetos. **Cuadros 1 y 2** (12).

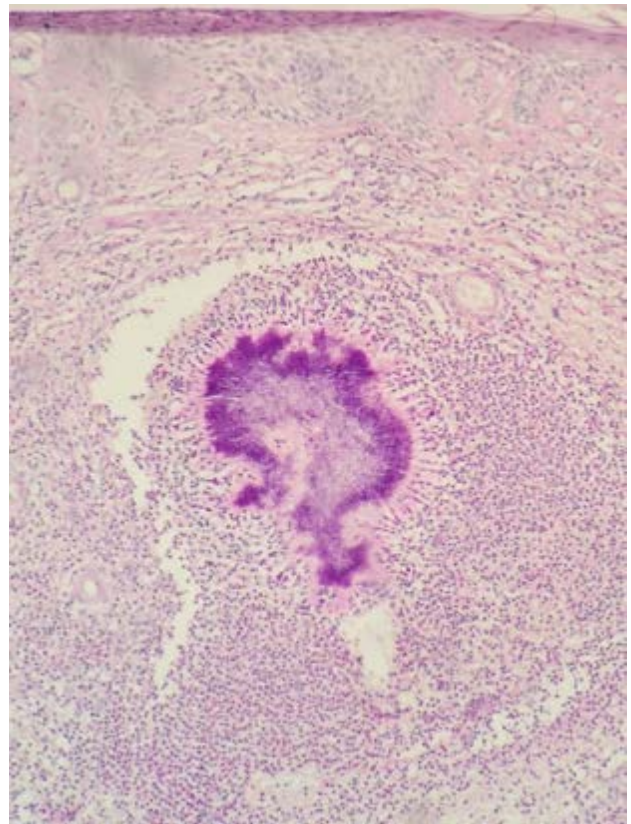


Figura 9. Grano de *Actinomadura madurae* se observa intensamente basófilo con tinción de HE. 40x.

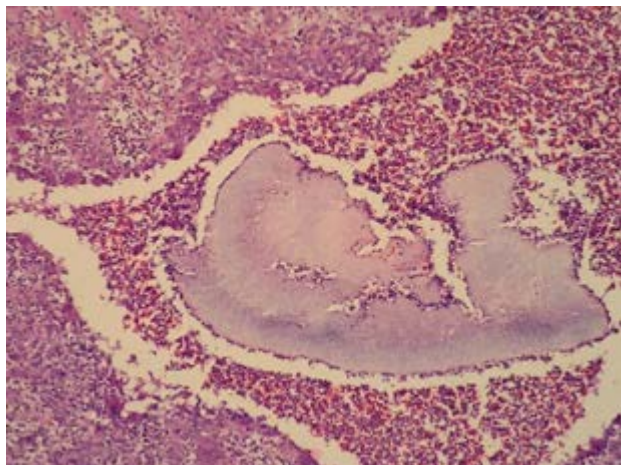


Figura 10. Eumicetoma. Con tinción de HE se observa un grano blanco, rodeado de intensa reacción inflamatorio compuesto por neutrófilos.

En el micetoma causado por hongos (eumicetos), el hongo aparece ramificado con más o menos hifas vesiculares de 2-4 μm de diámetro, a diferencia del micetoma actinomicético que se caracteriza por bacterias ramificadas de 1 μm o menos (13).

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica producida por dos hongos dimórficos llamados *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, su inoculación es por vía respiratoria y secundariamente afecta la superficie cutánea, excepcionalmente se inocula por traumatismo directo en piel. En el estudio histopatológico se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa y formación de granulomas supurativos y tuberculoideos, ocasiona zonas extensas de necrosis, el diagnóstico se realiza con la presencia de esférulas, que como su nombre lo dice tienen forma esférica con doble membrana, son de gran tamaño que varía entre 20 a 70 μm , y contienen en su interior endosporas (**Figura 12 y 13**); en las etapas tempranas de la infección las esférulas son de menor tamaño (entre 20 a 30 μm) y no contienen endosporas, por lo que se pueden confundir con otras estructuras fúngicas (14).

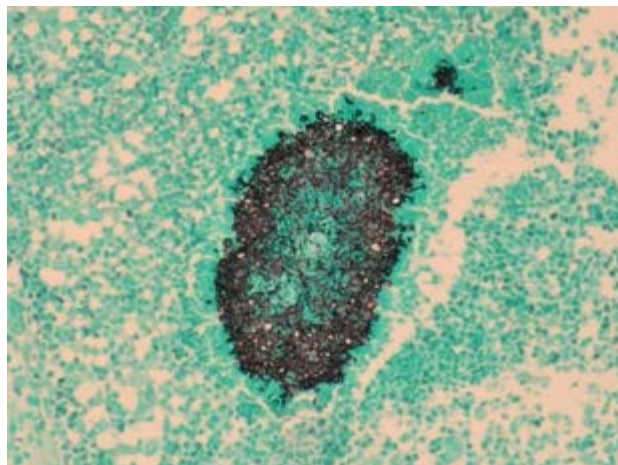


Figura 11. Eumicetoma. Se observa un grano blanco teñido con tinción de plata y metanamina (Gomori-Grocott) para hongos.

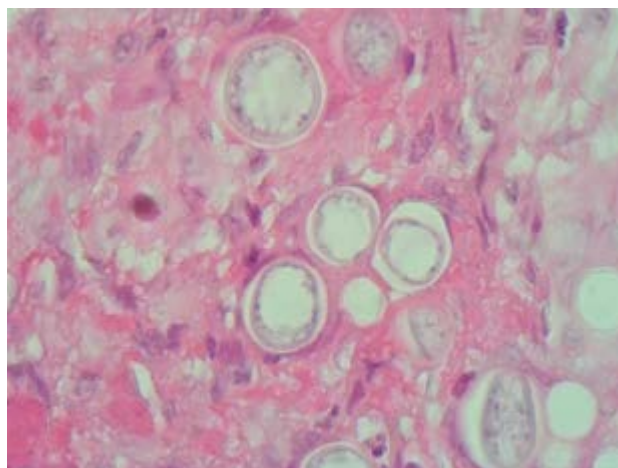


Figura 12. Coccidioidomicosis, se observan esférulas, con doble membrana, son de gran tamaño que varía entre 20 a 70 μm , y contienen en su interior endosporas. HE 60x.

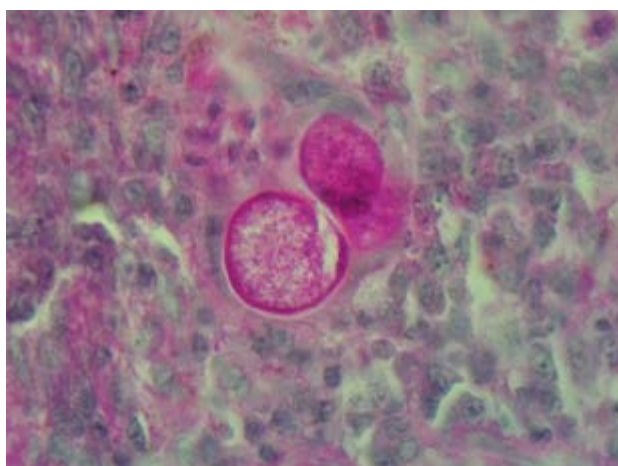


Figura 13. Tinción de P.A.S. para resaltar las esférulas de coccidioidomicosis. 60x.

Los pacientes que presentan histoplasmosis generalmente tienen una alteración en su inmunidad. Los factores de riesgo para la forma diseminada de histoplasmosis incluyen SIDA, neoplasias hematológicas, receptores de trasplante, tratamiento con inmunosupresores e inmunodeficiencias primarias.

La histoplasmosis se considera la micosis pulmonar más frecuente en el mundo debida a la aspiración de las esporas o conidios *Histoplasma capsulatum*. En 75 % de los casos la histoplasmosis cutánea es la primera manifestación de infecciones oportunistas en pacientes con SIDA. La forma cutánea es muy variada, y puede ser localizada o diseminada. En el estudio histopatológico se observan levaduras pequeñas, hipercromáticas, con un halo claro birrefringente que se tiñen con las tinciones habituales para hongos, como P.A.S. y Gomori-Grocott (**Figura 14**). En pacientes inmunocomprometidos se ha descrito una respuesta perivascular neutrofílica con vasculitis leucocitoclástica, necrosis dérmica focal, levaduras pequeñas y redondeadas en el citoplasma de los macrófagos y fuera de ellos, de 2 a 12 μm de diámetro. Las levaduras de *Histoplasma duboisii*, también se ven intracelularmente, generalmente dentro de células gigantes multinucleadas, es una levadura más grande de 7 a 15 μm de diámetro con paredes celulares gruesas. En pacientes inmunocompetentes se desarrolla una respuesta granulomatosa con o sin necrosis caseosa (15,16,17).

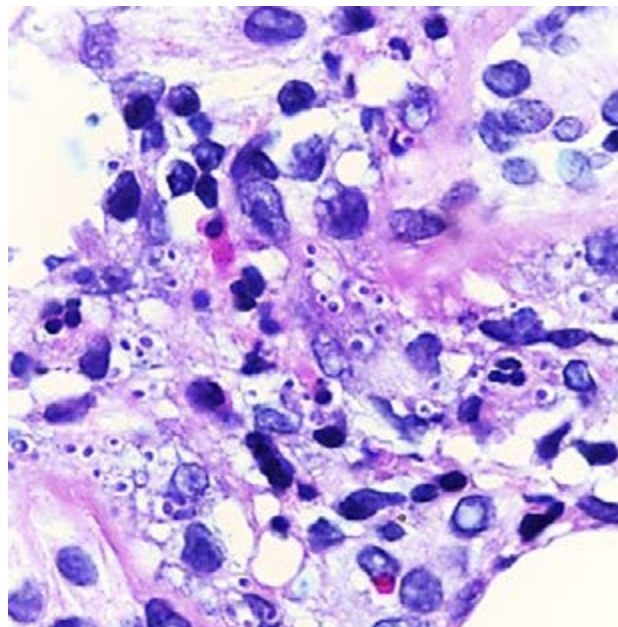


Figura 14. Estas levaduras pequeñas, hipercromáticas, con un halo claro birrefringente teñidos con P.A.S. corresponden a Histoplasmosis. 60x

La criptococosis, es la micosis causada por *Cryptococcus*, que tiene varias especies como son *C. neoformans*, *C. laurentii*, *C. terreus*, *C. unigutulatus* y *C. gattii*, en el periodo estudiado por Méndez-Tovar constituyeron el 12.7 % (60 casos), 56 de los pacientes eran del sexo masculino, el factor predisponente fue SIDA y la infección solo se diseminó a sistema nervioso central, donde ocasiona meningoencefalitis, la afectación de la piel se observa del 10 al 20 % de la criptococosis sistémica.

En los estudios histopatológicos se pueden observar dos tipos de respuestas, una gelatinosa en donde se observan numerosos organismos en un fondo mucoso con poca reacción tisular y otra granulomatosa compuesta por linfocitos, histiocitos con formación de células gigantes, (**Figura 15**) en este patrón también se observan espacios mucosos. Los hongos se presentan como levaduras redondeadas con cápsulas de tamaño variable que van de 2 a 20 μm de diámetro, se tiñen con P.A.S, Fontana-Masson y mucicarmin y su cápsula con azul alciano (**Figura 16 A y B**) (18).

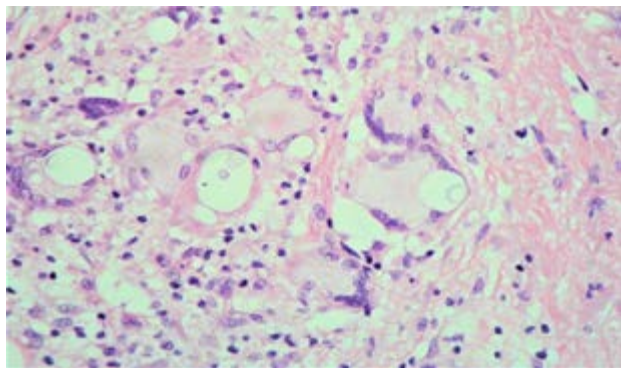


Figura 15. Criptococosis, respuesta granulomatosa compuesta por linfocitos, histiocitos con formación de células gigantes dentro de las cuales se observan las levaduras con cápsula HE 60x.

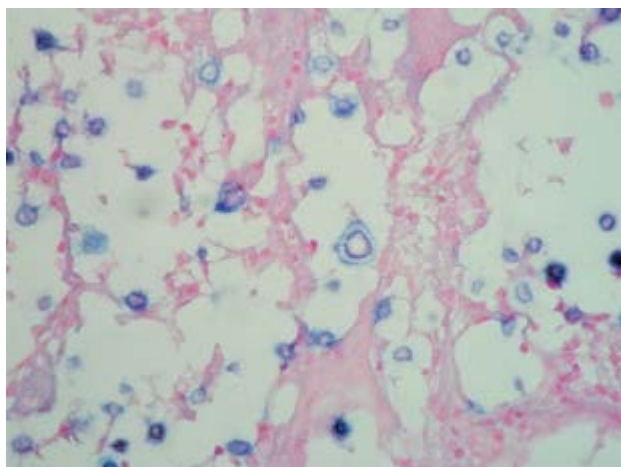
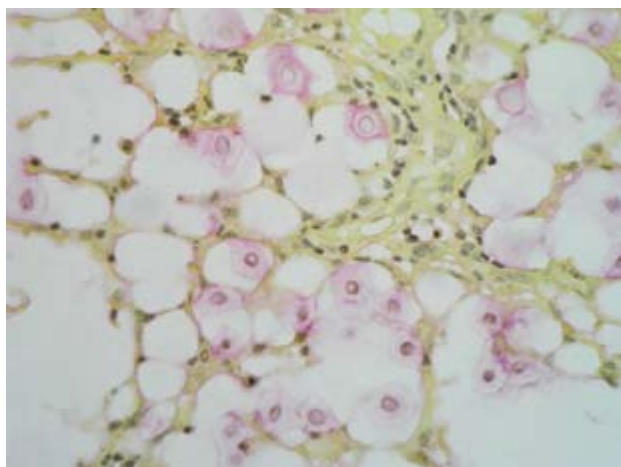


Figura 16. Respuesta gelatinosa en donde se observan numerosos organismos en un fondo mucoide con poca reacción tisular (A) tinción con mucicarmin. (B) Los hongos se observan como levaduras redondeadas, su cápsula está teñida con azul alciano 60x

Ante la presencia de infección por hongos oportunistas o invasivos, el estudio histológico puede ser de mucha utilidad, ya que en este se pueden observar elementos fúngicos que no han crecido en los cultivos y entonces podremos catalogar el caso como una infección probada.

La mucormicosis, es producida por los hongos del orden Mucoral. Los géneros más comúnmente involucrados son *Rhizopus* y *Mucor* sp. La afectación cutánea se evidencia en aproximadamente el 19 % de los casos. Su manifestación secundaria ocurre en pacientes inmunodeprimidos (principalmente pacientes diabéticos en acidosis (83.5 %) y pacientes con esteroides sistémicos o en tratamiento con quimioterapia 9.7 %). En estos pacientes, la infección primaria suele ser la forma clínica rinocerebral (96.3 %) y el resto pulmonar. La infección es localmente muy destructiva, con progresión aguda y alta mortalidad (45-12 % de los casos), los sobrevivientes tienen secuelas permanentes secundarias al tratamiento quirúrgico (19).

En el estudio histológico de esta micosis oportunista se observa edema importante, infiltrado inflamatorio predominantemente de neutrófilos, escaso infiltrado inflamatorio granulomatoso, predominan zonas con necrosis, y vasculopatía inflamatoria y trombótica, que ocupa el tejido celular subcutáneo y estructuras subyacentes; se observan hifas gruesas, cenocíticas y dicotómicas que invaden las paredes vasculares. El hongo se ve como hifas (con pocos o ningún septo), de 7–15 mm de diámetro, ramificadas en ángulo recto. (**Figura 17**)

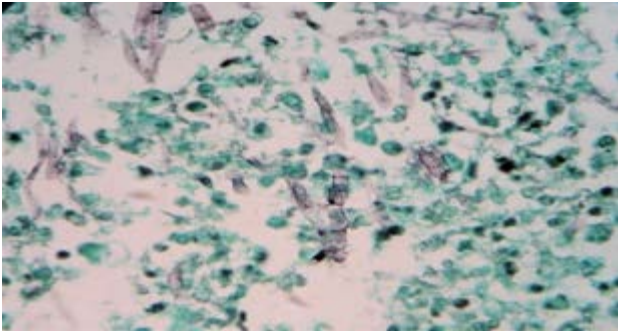


Figura 17. Mucormicosis, se observan hifas gruesas, cenocíticas y dicotómicas, de 7-15 mm de diámetro, ramificadas en ángulo recto. Tinción Gomori-Grocott 60x

Otra infección oportunista es la aspergilosis, agentes causales: *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, generalmente se presenta en pacientes inmunocomprometidos con diversos aspectos clínicos y de órganos afectados, el más común es el pulmón, donde se pueden observar los aspergilomas, la afectación cutánea se presenta en el 27 % de los casos. En la aspergilosis se observan conglomerados de hifas tabicadas y ramificadas, no pigmentadas entre la necrosis tisular que miden de 3 a 6 µm. (Figura 18) (19).

Cuadro 1. Características generales de algunos agentes de micosis subcutáneas, sistémicas y oportunistas			
Enfermedad	Agente causal	Levadura Tamaño	Característica
Cromoblastomicosis	<i>Fonsecaea pedrosoi</i> , <i>Phialophora verrucosa</i> , <i>Cladophialophora carrionii</i>	8-15µm	Células fumagoides de color marrón
Esporotricosis	<i>Sporothrix complex</i>	4-8µm	Levaduras con proyección digitiformes, cuerpo asteroide
Coccidioidomicosis	<i>Coccidioides sp</i>	20-200 µm,	Esférulas con endosporas
Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	1-3 µm	
Criptococosis	<i>Cryptococcus neoformans</i>	3-8 µm,	Levaduras rodeadas de una cápsula

Cuadro 2. Características generales de los agentes de micetoma			
Actinomicetos	<i>Nocardia sp</i>	<i>N. brasiliensis</i> <i>N. asteroides</i>	40-50 µm
	<i>Actinomadura</i>	<i>A. madurae</i>	150 a 450 µm
Hongos	Granos negros	<i>Trematosphaeria grisea</i>	0.5-1mm
		<i>Madurella mycetomatis</i>	0.5-1mm
		<i>Leptosphaeria senegalensis</i>	0.7-1mm
		<i>Pyrenochaeta romeroi</i>	0.5-1.5mm
	Granos blancos	<i>Scedosporium apiospermum</i> (<i>Pseudoallescheria boydii</i>)	3 mm
		<i>Acremonium sp</i>	
		<i>Fusarium sp</i>	

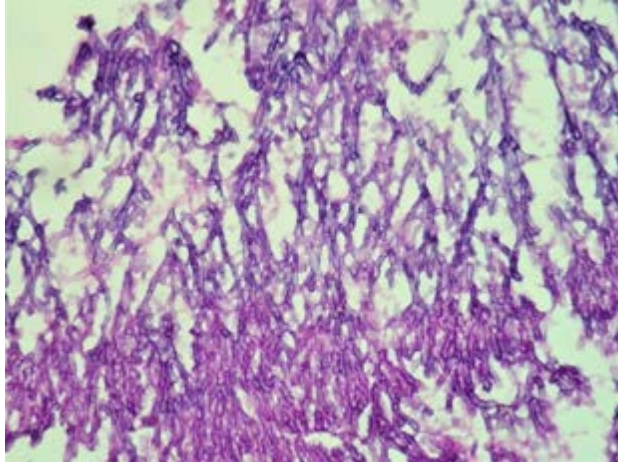


Figura 18. En la aspergilosis se observan conglomerados de hifas tabicadas y ramificadas entre la necrosis tisular. P.A.S. 60x

La diferenciación entre la mucormicosis y la aspergilosis e inclusive otros mohos hialinos y tabicados es muy importante para seleccionar el tratamiento con el antimicótico adecuado.

En conclusión, el estudio histopatológico es una herramienta muy útil para realizar el diagnóstico certero de una micosis cutánea cuando se identifica el agente causal.

Referencias

- González-Santiago TM, Pritt B, Gibson LE, Comfere NI. Diagnosis of Deep cutaneous fungal infections: Correlation between skin tissue culture and histopathology. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:293-301.
- Cruz-Rabadán JS, Miranda-Ríos J, Espín-Ocampo G, Méndez-Tovar LJ, Maya-Pineda HR, Hernández-Hernández F. Non-Coding RNAs are Differentially Expressed by *Nocardia brasiliensis* in Vitro and in Experimental Actinomycetoma. *Open Microbiol J*. 2017;11:112-125. DOI: 10.2174/1874285801711010112
- Ghosh A, Gharti Magar D. Histopathology of important fungal infections- a summary. *J Pathol Nepal*. 2019;9:1490-1496
- Coronado-Aguilar A, Pérez-Olivo ML, Mayorga-Garibaldi JL, Mayorga-Rodríguez J, Córdova-Martínez E, Hernández-Hernández F. Inflammatory Tinea Manuum due to *Trichophyton erinacei* from an African Hedgehog. *Advances in Microbiology*. 2018; 8:1021-1028. <https://doi.org/10.4236/aim.2018.812069>
- Quintella LP, Passos SRL, Francesconi do Vale AC, Galhardo MCG, Barros MBL, Cuzzi T, Reis RS, Carvalho M, Zappa MV, Schuba AC. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro. A serie of 119 consecutive cases. *J Cutan Pathol*. 2011;38:25-32.
- Arenas R, Sánchez-Cardenas CD, Ramirez-Hobak L, Ruíz Arriaga LF, Vega Memije ME. Review Sporotrichosis: From KOH to Molecular Biology. *J Fungi*. 2018; 4: 62; doi:10.3390/jof4020062
- Pereira MA, Freitas RJ, Nascimento SB, Panta-leão L, Vilar PEG. Sporotrichosis: A Clinicopathologic Study of 89 Consecutive Cases, Literature Review, and New Insights About Their Differential Diagnosis. *Am J Dermatopathol*. 2020 Mar 6. doi: 10.1097/DAD.0000000000001617
- Romero-Navarrete M, Ruiz LF, Castillo A, Arenas R, Vega-Memije ME, Xicohtencatl-Cortes J, Espinoza-Rivera M, Hernandez-Castro R. An impressive case of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi* in a patient with a long history of fungal infection. *J Mycol Med*. 2018 Aug 17. pii: S1156-5233(18)30107-0. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.07.008

9. Vega-Memije ME. Histopatología del micetoma. *Monogr Dermatol.* 2006; 19:29-34.
10. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Bonifaz A, *et al.* Update on the epidemiology of mycetoma in Mexico. A review of 3933 cases. *Gac Med Mex.* 2013; 149(5):586-92. [PMID: 24108347]
11. Cuevas-Moreno MV, Arenas-Guzman R Vega-Memije ME, Martínez-Ocaña J, Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A. Vasculitis cutánea e identificación de células y mediadores inflamatorios (TNF-)en lesiones de micetoma provocadas por inoculación de *Nocardia brasiliensis* en ratones Balb/c. *Dermatología Rev Mex.* 2009; 53:70-79.
12. Estrada-Castañón R, Chávez-López G, Estrada-Chávez G, López-Martínez R, Welsh O. Eumycetoma. *Clinics Dermatol.* 2012;38:389-396.
13. Arenas R. Vega-Memije ME, Rangel-Gamboa L. Eumycetoma: present status and perspective. *Gac Med Mex.* 2017; 153:841-44.
14. Fernández R, Arenas R, Duarte-Escalante E, Frías-De León MG, Vega Memije ME, Acosta Altamirano G, Reyes-Montes MDR. Diagnosis of coccidioidomycosis a non-endemic area: Inference of the probable geographic area of an infection. *Rev Iberoam Micol.* 2017 Aug 4. pii: S1130-1406(17)30062-1.
15. Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M, Arenas-Guzman R. Morphological Findings of Deep Cutaneous Fungal Infections. *Am J Dermatopathol.* 2014; 36(7):531-553.
16. Aguilar-Flores J, Sánchez-Barrientos GM, Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A, Lacy-Niebla RM. Úlcera bucal como única manifestación de histoplasmosis en un paciente con trasplante renal. Relato de caso. *Rev Panam Infectol.* 2012;14(1):49-52.
17. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North. Am.* 2016;30(1):207–27.
18. Méndez-Tovar, LJ, Mejía-Mercado JA, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Silva González I. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(5):587-93
19. Spinello A, Corbellino M, Parravicini C. Challenges in the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Hosts. *Current Fungal Infection Reports.* 2018;12:12–22 <https://doi.org/10.1007/s12281-018-0306-0>

SECCIÓN IV. MICOSIS SISTÉMICAS

El género *Coccidioides*

Laura Rosio Castañón Olivares

Los hongos conocidos como *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii* son mitospóricos, dimórficos (**Cuadro 1**) y causantes de coccidioidomicosis, infección usualmente benigna y en ocasiones severa y fatal sobre todo en aquellos pacientes cuya inmunidad está comprometida (1).

Algunas de las características fisicoquímicas generales de *C. immitis* y *C. posadasii* son: las esporas son resistentes al calor seco, pero inactivadas por el calor húmedo (121 °C por lo menos durante 15 min), son sensibles a varios desinfectantes como el hipoclorito de sodio al 1 %, a los compuestos fenólicos, al glutaraldehído, formaldehído, pero hay resistencia al etanol al 70 %. Los medicamentos a los que los *Coccidioides* spp. han mostrado ser sensible y con buena respuesta en los casos de coccidioidomicosis son: anfotericina B, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol, caspofungina. *In vitro* *C. posadasii* ha resultado sensible a cotrimoxazol (2).

Fenotípicamente ambas especies son indistinguibles (**Cuadros 1 y 2**), pero las diferencias entre las secuencias de nucleótidos y la distribución alélica entre *C. immitis* y *C. posadasii* han servido para la identificación específica del agente (1-3).

Ecología: fuentes naturales y distribución geográfica

Los estados del norte de México y los del suroeste de los EUA, son reconocidos como zonas con alta frecuencia de casos de coccidioidomicosis por lo que *Coccidioides* spp., se consideran endémicas de esas zonas, además de algunos focos en Washington, en el resto de México, así como en países de centro y sur-América.

Se supone que los *Coccidioides* spp., tienen como hábitat el suelo de áreas con poca precipitación pluvial, secas, calurosas, con alta temperatura en el verano y baja altitud, lo que se asocia a clima de tipo seco (B de acuerdo con Köppen, fig. 1). Aunque los tamaños de muestras han sido pequeños, el aislamiento de *Coccidioides* spp., se ha asociado con la presencia de vegetación xerófila: cactáceas y matorrales de tipo espinoso, suelos alcalinos (pH arriba de 7.4) y arenosos, cercanos a madrigueras de roedores, en áreas desérticas del suroeste de EUA. También se ha encontrado una correlación positiva entre aislados de *C. immitis* y una incrementada salinidad en el suelo (conductividad eléctrica a 4 dS/m) debido a la baja cantidad de agua (1,2,4,5).

Se han analizado más variables abióticas, tales como temperatura y características químicas del suelo, pero no se han definido los parámetros que determinan la distribución y crecimiento de *Coccidioides* spp. en la naturaleza (4,5). Por lo anterior se considera que la población vulnerable a contraer la infección es aquella que vive en las zonas

descritas y sobre todo, personas con actividades relacionadas con la excavación del suelo (trabajadores agrícolas, arqueólogos, albañiles, juegos en la tierra, etc.); sin embargo, la distribución del hongo en el suelo es inconsistente e impredecible en las regiones endémicas donde es frecuente la presencia de la enfermedad (4).

Cuadro 1. Características de *Coccidioides* spp en pruebas de laboratorio

Morfología en: agar papa dextrosa, agar dextrosa Sabouraud y agar glucosa-extracto de levadura	El aspecto glabro (con cuentas bajas de artroconidios) está relacionado con colonias jóvenes; mientras que las colonias maduras presentan una textura de aterciopelada a algodonosa. La abundancia de los conidios y su tamaño, parecen estar relacionados con la edad y textura de la colonia. La descripción es igual tanto para <i>C. immitis</i> como para <i>C. posadasii</i> .
Crecimiento en diferentes concentraciones de NaCl.	Todos los aislamientos parecen crecer más lentamente cuando la concentración de NaCl en el medio, se va incrementando; sin embargo, con lentitud, pero <i>C. posadasii</i> crece, aún en medios con 8 % de NaCl (alta concentración de sal), aunque esa propiedad parece variar entre aislados de la misma especie (variaciones intra-específicas). Los resultados indican que debe considerarse a este hongo como halotolerante, importante condición que le permite sobrevivir en el ambiente.
Rango de temperatura	Para ambas especies, el crecimiento máximo ha sido observado a 30°C y el mínimo a 20°C y no crecen a 10, 50 ni 60 grados Celsius.
Rango Ph	En <i>Coccidioides</i> spp., se observa la adaptación a un amplio rango de pH, lo que permite su crecimiento tanto en condiciones ácidas como en muy alcalinas.
Asimilación de C y N ₂	Se ha demostrado que la forma micelial de <i>Coccidioides</i> spp., tiene la habilidad de utilizar un amplio rango de compuestos orgánicos como fuentes de C y N ₂ . Aparentemente el hongo tiene un sistema discriminatorio para translocar aminoácidos. Al contrario de lo que sucede en otros hongos, <i>Coccidioides</i> parece utilizar los iones nitrato y nitrito como fuentes de N ₂ , pues en medios suplementados con L-ácido aspártico y L-histidina, <i>Coccidioides</i> no crece; sin embargo, asimila muy bien arabinosa y lactosa.

Cuadro 2. Diferencias entre las dos especies

Característica	<i>C. immitis</i>	<i>C. posadasii</i>
Nicho Ecológico	muy similares	
Distribución Geográfica	limitada	amplia
Crecimiento en Medios con NaCl (0.034 y 0.136 M)	más rápido	más lento
Tamaño de Artroconidios	grandes	pequeños
Nucleotídicas	quitin-sintetasa, dioxigenasa, orotidina descarboxilasa, serina proteínasa, quitinasa, z y 13 genes más	
Distribución Alélica	GAC2	621
Fragmentos de Umeyama	720 pb	634 pb

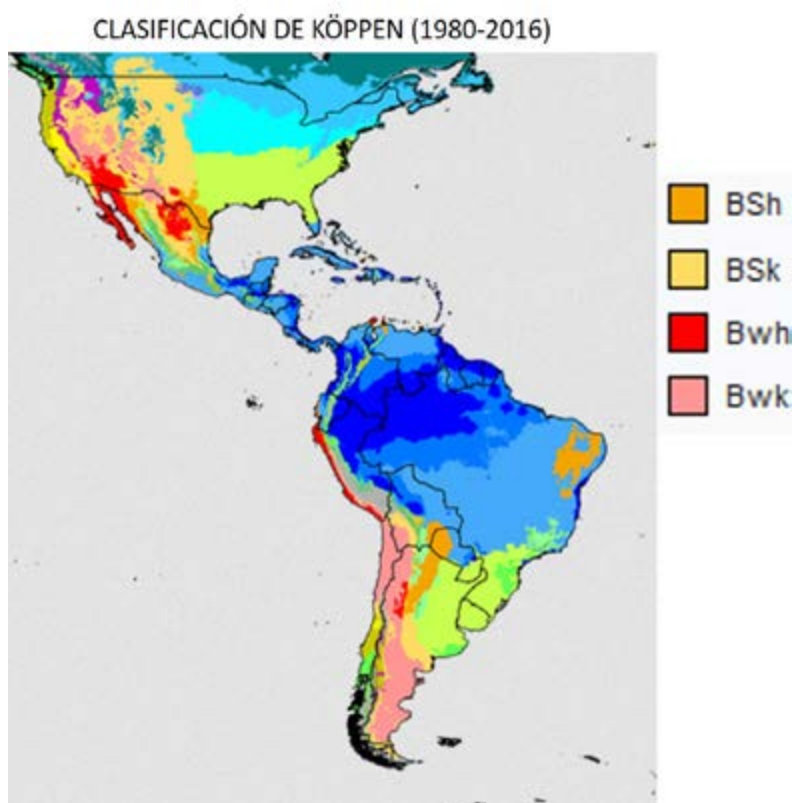


Figura 1. Mapa de la localización de los climas secos semiáridos o esteparios (BS) y áridos o desérticos (BW), cálido (h) y frío (k) en América.

Los brotes de la enfermedad, han permitido establecer patrones que evidencian que las variables estacionales pueden influir en el crecimiento y dispersión del hongo, por ejemplo, la secuencia entre época de lluvias y de secas o la velocidad y dirección del viento o, especialmente, las tormentas de arena y polvo, comunes en las regiones áridas y semiáridas, que son causadas por fuertes gradientes de presión asociados a ciclones, que incrementan la velocidad del viento en una amplia zona. Estos fuertes vientos arrastran grandes cantidades de arena y polvo con esporas fúngicas de suelos desnudos y secos a la atmósfera y los transportan a miles de kilómetros de distancia, trasplantando a las comunidades microbianas incluso en áreas no endémicas de coccidioidomicosis. Otros motivos naturales asociados a brotes epidémicos en las zonas endémicas son sismos (como el terremoto de San Francisco) o motivos antropogénicos (instalación de cárceles y campos militares en el desierto) (5).

Ya que la recuperación de *Coccidioides* spp., es problemática a partir del suelo, en medios de cultivo sintético y que el aislamiento a partir de mamíferos parece ser el método disponible para obtener cultivos puros de *Coccidioides* spp., a partir de muestras ambientales, actualmente algunos autores cuestionan su papel como hongo saprobio en la naturaleza. Para investigar esa hipótesis las secuencias de varios hongos Onygenales fueron comparadas y el análisis identificó incrementos y disminuciones en el tamaño de familias de genes según la relación del hongo con plantas o animales (6).

La comparación entre los genomas reveló cambios evolutivos en *Coccidioides* que pueden explicar su fenotipo infeccioso. Según los autores, los resultados de esos experimentos sugieren que las especies de *Coccidioides* spp. están más adaptadas para

vivir como parásitos que como saprobios (7), son organismos que han evolucionado para permanecer asociados con sus hospederos animales muertos en el suelo y que los genes del metabolismo de *Coccidioides*, relacionados con proteínas de membrana y supuestos compuestos antigénicos, han evolucionado en respuesta a la interacción con el hospedero animal (6,7).

Respecto a la infección de *Coccidioides* spp. en animales no humanos, se ha reportado que animales tanto salvajes, como domésticos son propensos a la infección.

Dentro de la primera categoría se encuentran, aunque esporádicos, los registros de la enfermedad en delfines, leones marinos, nutria, serpientes, armadillos, zorras, tapir, pecarí, búfalos, leones de montaña, tigre de bengala, koalas, murciélagos y primates no humanos (mandriles, babuinos, macacos, lémures, chimpancé, gorila y monos); sin embargo, la mayor evidencia es la asociación entre *Coccidioides* spp. y pequeños mamíferos de desierto, debido a la identificación de anticuerpos anti-*Coccidioides* en los sueros de los roedores y el aislamiento del hongo en los suelos donde existen áreas de actividad, de esos animales (1,8).

Por otra parte, los datos obtenidos en Brasil registran que, en el ámbito salvaje, los armadillos ocupan el primer lugar de infección, en el estado de Ceará, Brasil, gran número de casos humanos de coccidioidomicosis han sido asociados con la caza de armadillos. En cuanto a los animales domésticos, los casos diagnosticados reportados han correspondido a gatos, mulas, asnos, caballos, llamas, ponis, cerdos y vacas, aunque el ganado raramente desarrolla coccidioidomicosis. En EUA se sabe que, dentro de los animales domésticos, los perros y las llamas son altamente susceptibles a la enfermedad (1,2).

Morfología y ciclo de vida

Características macroscópicas. Las colonias de *Coccidioides* spp., crecen rápidamente en un promedio de 10 días en medios de cultivo rutinarios. La morfología de la colonia puede ser muy variable. A 25 o 37 °C en Sabouraud dextrosa agar, las colonias son húmedas, glabras, membranosas e inicialmente grises, para posteriormente producir micelio aéreo de tipo algodonoso y blanco. Con el tiempo, las colonias se tornan de color marrón pálido. El conocimiento de especies genéticamente definidas posibilita observar cercanamente diferencias fenotípicas previamente no detectadas y con esta premisa, se ha mostrado que *C. immitis* tiene una tendencia a crecer más rápidamente que *C. posadasii* en medios de cultivo con altas concentraciones de sal (1,2).

Características microscópicas. La apariencia microscópica del hongo depende de la temperatura y el medio utilizado para su cultivo: a 25 °C, en el medio de Sabouraud con actidiona, se producen hifas y artroconidios alternos, hialinos. Las hifas son septadas y ocasionalmente en cultivos jóvenes, podrán observarse delgadas hifas en forma de raqueta (1).

Los artroconidios son de pared gruesa, en forma de barril, y con dimensiones promedio de 2-4 x 3-6 µm. Se ha observado que algunas cepas de *C. posadasii* son las que muestran los tamaños mayores. Típicamente, estos artroconidios alternan con células disyuntoras vacías, morfología, que puede confundirse a la presentada por *Malbranchea*.

En los artroconidios liberados, pueden observarse fibrillas anulares que son los remanentes de las células disyuntoras. Esta morfología también puede ser observada en la naturaleza (2).

Como parásito, el hongo forma grandes esférulas de pared gruesa, redondas (10-80 µm de diámetro) llenas de endosporas (2-5 µm de diámetro). La producción de esférulas *in vitro* requiere del cultivo del

hongo en medios sintéticos especiales, tal como el medio líquido de Converse y su incubación a temperaturas de 37-40 °C y presencia de CO₂ a una concentración del 20 %. Además de las típicas esférulas con endosporas, en el tejido del hospedero, las esférulas inmaduras de *Coccidioides* spp., pueden ser confundidas con levaduras de *Blastomyces dermatitidis*, formas morulares imitando *Prototheca* spp, o pueden también encontrarse formas hifales formando artroconidios en forma de barril, células hifales de longitud variable moniliformes que pueden ser confundidas con estructuras de otros hifomicetos y células de ovals a esféricas únicas, en grupos o en pequeñas cadenas (Figura 2). Histopatológicamente, las estructuras morfológicas de *Coccidioides* spp., pueden ser fácilmente teñidas con las coloraciones de Papanicolau, PAS y Gomori-Grocott (1).

La identificación definitiva de un aislamiento de *Coccidioides* spp., requiere la demostración de la producción de esférulas *in vitro* o *in vivo* por medio de la inoculación experimental en animales, aplicación de la prueba de los exoantígenos o el uso de sondas de ADN (2).

Hasta el momento no se conoce ningún vector en la transmisión de la enfermedad, pero se sabe que los artroconidios pueden sobrevivir durante meses o años en el suelo. La dosis infecciosa es desconocida (1,4).

Se había pensado que el hongo no era transmisible directamente de mamífero a mamífero; sin embargo, actualmente hay que considerar lo siguiente:

- Existen al menos dos reportes que sustentan que las esférulas/endosporas (formas parásitas) también funcionan como propágulos infecciosos (9,10).
- La publicación de que formas hifales también pueden desarrollarse en los tejidos del hospedero, implica que los propágulos

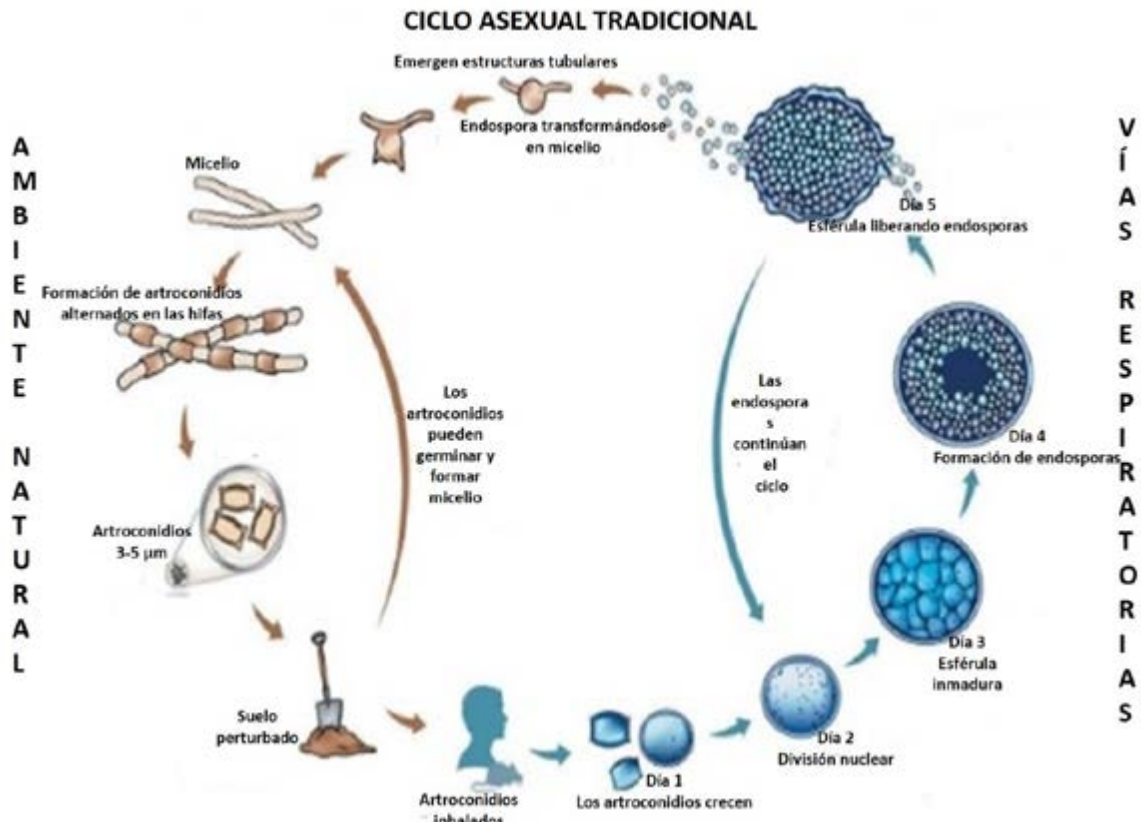


Figura 2. El ciclo asexual tradicional implica el dimorfismo del hongo en dos ambientes distintos: una forma infectante (artroconidio), que se encuentra en los suelos de regiones con clima seco y la forma parasitaria (esférulas con endosporas) que se desarrolla en los tejidos del hospedero mamífero. Modificado (4)

infecciosos pueden estar en las muestras de pacientes que se toman para hacer el diagnóstico, exponiendo de esta forma a las personas que tienen contacto con el enfermo (11,12). (Figura 3)

Finalmente, la genómica del microorganismo ha demostrado alta variabilidad entre los diferentes aislados de *Coccidioides* spp. y se ha postulado que esos genotipos son resultado de una hibridación, asociada a una reproducción sexual, que aun cuando esta etapa del ciclo de vida no se conoce, la variabilidad genética implica que la reproducción sexual es frecuente (1).

Factores de virulencia

Los estudios de coccidioidomicosis en animales de experimentación indican que, si los fagocitos del hospedero son eficientes en la eliminación de los propágulos infecciosos, la infección será detenida y no evolucionará la enfermedad, pero como los artroconidios de *Coccidioides* spp. poseen una envoltura hidrofóbica que sirve como protección pasiva contra la destrucción de enzimas y productos oxidativos liberados por las células de defensa del hospedero, podría esperarse una sobrevivencia del patógeno *in vivo* (2).

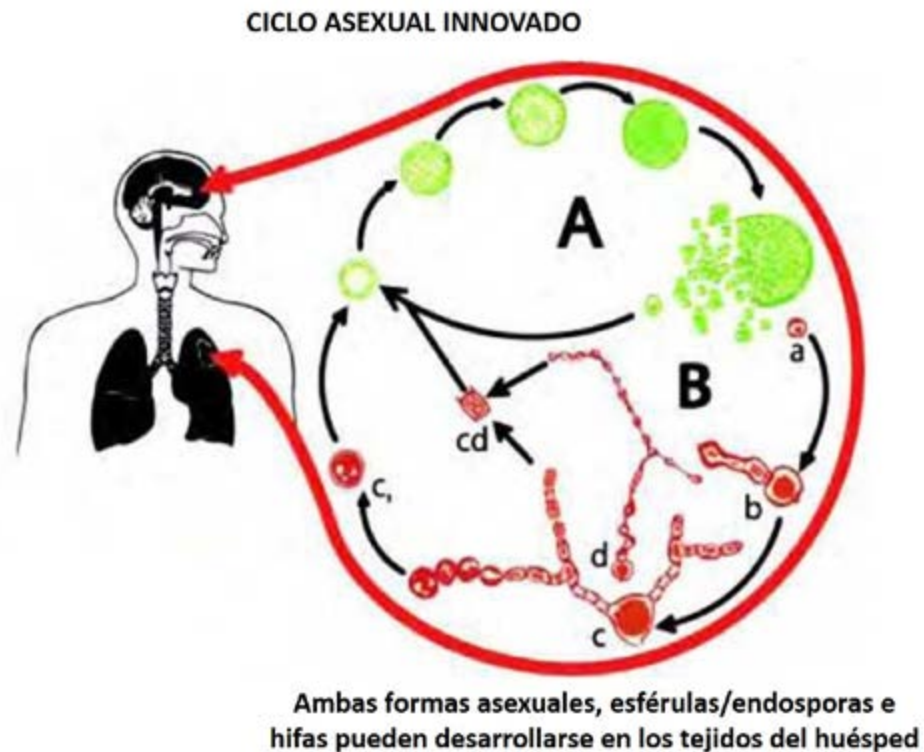


Figura 3. Debido al hallazgo de estructuras filamentosas en especímenes patológicos, se ha propuesto que las dos fases del ciclo asexual pueden desarrollarse en los tejidos del hospedero. Modificado (11)

Otros factores ligados a la virulencia son: la gran cantidad de endosporas que son liberadas por cada esferula y que cada una de ellas son a su vez esferulas en potencia y la substancia ‘mucilaginosa’ que envuelve a las endosporas cuando estas emergen de la esferula, que actúa como protección contra los fagocitos del hospedero (2).

Los procesos bioquímicos y fisiológicos también están involucrados en la virulencia, entre ellos: la participación de grupos sulfidhrilo y disulfato, receptores hormonales y proteinasas tanto intra- como extracelulares. Los últimos estudios de análisis con fines filogenéticos revelaron que, como parte

de un proceso evolutivo, en *Coccidioides* spp., la familia de genes deuterolisina (M35) están duplicados y expresan metaloproteinasas (elastasas, colagenasas y ureasas entre otras enzimas) (6,7). Finalmente, la formación del granuloma también es considerado como un factor de virulencia.

Caracterización genómica y molecular

Los ensayos moleculares comenzaron a desarrollarse a partir de los 90', basados en la hibridación del ADN y PCR punto final y PCR tiempo real (qPCR)

Cuadro 3. Técnicas moleculares usadas en el diagnóstico de la coccidioidomicosis (1-3)

Autor	Técnicas y Diseños	Diagnóstico a partir de
Bialek <i>et al</i> 2005	PCR-anidada: Oligos externos: Cocci I (5'-GTA CTA TTA GGG AGG ATA ATC GTT-3') y Cocci II (5'-GGT GTC AAC TGG TGG GAT GTC AAT-3') Oligos internos: Cocci III (5'-ATC CCA CCT TGC GCT GTA TGT TCG A-3') y Cocci IV (5'-GGA GAC GGC TGG ATT TTT TAA CAT G-3')	Esputos y tejidos parafinados
Umeyama <i>et al</i> 2006	PCR tradicional: Coi9-1F (5'-TAC GGT GTA ATC CCG ATA CA-3') y Coi9-1R (5'-GGT CTG AAT GAT CTG ACG CA-3')	Tejidos fijados y parafinados
Binnicker <i>et al</i> 2007	PCR en tiempo real (sondas FRET): Frente: 5'-CGA GGT CAA ACC GGA TA-3' y Reversa: 5'-CCT TCA AGC ACG GCT T-3' Sonda FRET: 5'-GAG CGA TGA AGT GAT TTC CC-3' (sonda "anclada" marcada con fluoresceína en 3') y 5'-TAC ACT CAG ACA CCA GGA ACT CG-3' (sonda donadora marcada con rojo LC-640 en 5').	Muestras respiratorias (liquido de lavado-bronco alveolar, fluidos bronquiales y pleurales, esputo), tejidos frescos, tejidos fijados en formol y tejidos parafinados.

tanto en aislados clínicos (**Cuadro 3**) como ambientales. La detección en el suelo y genotipificación comúnmente se basa en la secuenciación del ADNr (ambos 18S e ITS1-5.8S-ITS2). La región ITS2 ha sido la más recurrida para la identificación especie específica (1,2). Comercialmente, la sonda de DNA quimioluminiscente, Accuprobe® ha mostrado muy buenos resultados en la identificación de *C. immitis* en cultivos y también está a la venta un qPCR rápido y específico que discrimina e identifica ambas especies *C. posadasii* y *C. immitis* mediante una sonda Taq-Man cuyo blanco es el retro transposón LTR (1).

Por el método de electroforesis en campo pulsado, se han logrado separar cuatro cromosomas de *C. immitis* y el tamaño del genoma de este hongo determinado por micro espectrofotometría, es aproximadamente de 28.2 +/- 2.6 Mb. Se han clonado y caracterizado varios genes algunos de ellos son: beta-glucosidasa 3, septina-1, isocitrato deshidrogenasa (ICDH) mRNA, proteína

disulfuro isomerasa (PDI) mRNA, aminopeptidasa mRNA, 1,3-b-glucanosiltransferasa (GEL-1) y genes de esférula (2).

De las diferentes técnicas genómicas, la identificación de microsatélites ha permitido los análisis genómicos de la población, lo que finalmente pudo separar filogenéticamente a las dos especies e identificar cinco subpoblaciones de *Coccidioides* spp: California central, Sur de California, Arizona, Texas –incluyendo aislados de América del sur– y México (13).

Los escasos cultivos obtenidos del suelo, al momento han concluido que la estructura poblacional de *C. immitis* muestra que los genotipos identificados en Washington son diferentes a los de California y en el caso de *C. posadasii* en Arizona, los aislados de Fénix son genotípicamente diferentes a los de Tucson, México, Texas y América del Sur. A pesar de la variación genotípica aparentemente, no hay diferencias clínicas (1,2,13).

Paleomicrobiología

La biogeografía ubica a *Coccidioides* en el Pacífico noroeste durante el Pleistoceno, para *C. immitis* con poblaciones primarias ubicadas en el Valle Central de California y para *C. posadasii* en centro y sur de Arizona. No hay acuerdo acerca de si una especie originó a la otra (1).

A partir de ahí, ha habido una aparente dispersión de ambas especies, con regiones endémicas adicionales de *C. immitis* en lo bajo de California y el estado mexicano de Baja California. En el caso de *C. posadasii*, además de mayor variabilidad genética, presenta mayor distribución geográfica que *C. immitis*, ocurriendo su dispersión hacia el norte de México, Texas y varios países en América del sur (2).

La paleo epidemiología de *Coccidioides* spp., demuestra que los hongos tenían una distribución más amplia pues, aunque actualmente es raro encontrarlo fuera de las actuales áreas de endemia, hay evidencias de infecciones fúngicas antiguas, como es el caso de los restos prehistóricos en el Dinosaur National Monument (Colorado-Utah) (1) y del hallazgo de esférulas en un bisonte fósil de Nebraska (14).

Esto implica que el origen fósil de los hongos era más grande de lo que es hoy o que los animales migraban entre focos endémicos y no endémicos durante el Holoceno temprano, diagnóstico se basado completamente en la paleopatología de las lesiones observadas en los huesos.

Se cree que el ancestro común de *Coccidioides* eran especies no patógenas que probablemente crecieron en materia animal muerta o en descomposición o en superficies externas de un hospedero animal; sin embargo, una vez que se estableció esta asociación con los animales, el cambio de la nutrición basada en plantas a la nutrición animal finalmente condujo a la enfermedad (1,2).

Las dos especies de *Coccidioides* divergieron hace 5.1 millones de años, mucho antes de que los humanos llegaran, por lo que esta transición evolutiva a un fenotipo patógeno probablemente involucró a roedores, hospederos mamíferos no humanos. Algunos animales, como los ratones, ahora tienen genes que los hacen resistentes a la enfermedad, lo que ha llevado a sugerir que esto refleja el período prolongado durante el cual *Coccidioides* spp. ha infectado a los animales salvajes (1,2).

El análisis de los *loci* de microsatélites de *Coccidioides immitis* mostró que la diversidad genética en este hongo está dividida geográficamente en toda América del Norte. En contraste, la población sudamericana de *C. posadasii* parece haberse originado de una sola población norteamericana centrada en Texas; sin embargo, los análisis genéticos muestran que las cepas sudamericanas de *C. posadasii* han experimentado un rápido crecimiento (1,2,13).

Fisher y cols. estimaron que la introducción en América del Sur ocurrió en los últimos 9,000-140,000 años, periodo paralelo a la aparición del *Homo sapiens* en esos lugares, lo anterior sugiere que la colonización en el sur de América representa una co-dispersión relativamente reciente y rápida, del hospedero y su patógeno (13).

Precauciones de laboratorio

Se recomienda el empleo de los métodos, materiales y de instalaciones de confinamiento de un nivel 3 de bioseguridad, para todos los trabajos relacionados con el cultivo de *Coccidioides* spp y para la manipulación de suelos o de otros materiales que contengan o sean susceptibles de contener a los artroconidios infecciosos (15).

Como peligro primario deberá tomarse en cuenta la inhalación de los artroconidios contenidos



Figura 4. Modelo de dispersión de *C. posadasii* del sur de Arizona con (A) expansión hacia el centro de Arizona; (B) propagación hacia el sur de Texas y norte de México y a partir de ambos focos, se esparció hacia América del sur y finalmente (C) la difusión hacia el sur hasta Guatemala. Modificado (1)

dentro de las muestras de suelo, los cultivos miceliales o la consecuente transformación de las esférulas en el material de origen clínico (las esférulas pueden transformarse a micelio en un máximo de siete días); no hay que olvidar que los artroconidios se dispersan fácilmente abriendo los tubos o cajas que contienen los cultivos. Como peligro particular, se deberá tener la atención de no inocularse accidentalmente las esférulas, pues puede provocarse la formación de un granuloma localizado (15,16).

También es recomendable utilizar batas cerradas con puños estrechos, guantes y se debe de disminuir lo más posible la producción de aerosoles que podrían resultar infecciosos durante la manipulación de los cultivos (16).

Otras precauciones son: Dejar reposar los aerosoles, doblar cuidadosamente los vestidos protectores, cubrir cuidadosamente con papel absorbente, los fluidos derramados retirarlos y aplicar hipoclorito de sodio al 1 % de la periferia hacia el centro, dejando secar durante mínimo 30 min., antes de limpiar rutinariamente. Para la eliminación, se debe descontaminar todo el material por esterilización al vapor o incineración. Si se necesita transportar una cepa, el contenedor de ésta, deberá ser sellado y etiquetado (16).

La coccidioidomicosis, figura en el décimo lugar de las infecciones más frecuentemente señaladas como adquiridas en el laboratorio, de hecho, se extrapola que en un laboratorio en donde se manipula este hongo, el

90 % del personal ha resultado infectado. En Canadá se tiene el registro hasta la fecha, de 108 casos de infección de laboratorio de los cuales dos han muerto (16).

Vacuna

Las deleciones de genes simples y múltiples en *Coccidioides* han resultado en atenuación o abolición de la virulencia. Se ha propuesto que algunas de estas cepas avirulentas se utilicen como vacuna. En particular, se demostró que la eliminación de 2

genes de quitinasa protege un modelo de ratón muy susceptible; sin embargo, la respuesta inmune basada en células T se indicó como crítica para la protección, y los autores sugirieron que la vacuna sería menos efectiva en pacientes con VIH / SIDA.

Una de las vacunas más prometedoras se basó en el desarrollo de una proteína recombinante del antígeno 2 rico en prolina (Ag2 / PRA) y el antígeno específico de *Coccidioides* (CSA), pero los ensayos experimentales han mostrado que solo del 50 al 60 % de los ratones vacunados sobrevivieron a un desafío de ~200 artroconidios (1,2).

Referencias

1. McCotter OZ, Benedict K, Engelthaler DM, *et al.* Update on the epidemiology of coccidioidomycosis in the United States. *Med Mycol.* 2019;57: S30–S40.
2. Kirkland TN, Fierer J. *Coccidioides immitis* and *posadasii*; a review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *Virulence.* 2018; 9:1426–1435.
3. Umeyama T, Sano A, Kamei K, *et al.* Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:1859-1862.
4. Kollath DR, Miller KJ, Barker BM. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence.* 2019; 10:222–233.
5. Teixeira MM, Barker BM. Use of population genetics to assess the ecology, evolution, and population structure of *Coccidioides*. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22:1022-30.
6. Sharpton TJ, Stajich JE, Rounsley SD, *et al.* Comparative genomic analyses of the human fungal pathogens *Coccidioides* and their relatives. *Genome Res.* 2009; 19:1722–1731.
7. Li J, Yu L, Tian Y, *et al.* Molecular evolution of the deuterolysin (M35) family genes in *Coccidioides*. *PLoS One.* 2012;7: e31536.
8. James AE, Pastenkos G, Bradway D, *et al.* Autochthonous transmission of *Coccidioides* in animals, Washington, USA. *Emerging Infectious Diseases.* 2019; 25:123-125.
9. Gaidici A, Saubolle MA. Transmission of coccidioidomycosis to a human via a cat bite. *J Clin Microbiol.* 2009;47:505–6.
10. Kohn GJ, Linné SR, Smith CM, *et al.* Acquisition of coccidioidomycosis at necropsy by inhalation of coccidioidal endospores. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992; 15:527–30.
11. Muñoz-Hernández B, Martínez- Rivera MA, Palma-Cortés G, *et al.* Innovation of the parasitic cycle of *Coccidioides* spp. Capítulo 2 en *Parasitology*. Ed. Manjur Shah M. 2012, 29-52 pp.

12. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, González GM. Images in Clinical Tropical Medicine. Cutaneous coccidioidomycosis with tissue arthroconidia *Am J Trop Med Hyg.* 2019; 100:772.
13. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, *et al.* Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia.* 2002; 94:73–84.
14. Morrow W. Holocene coccidioidomycosis: Valley Fever in early Holocene bison (*Bison antiquus*). *Mycologia.* 2006; 98:669-77.
15. Vogler AJ, Nottingham R, Parise KL, *et al.* Effective disinfectants for *Coccidioides immitis* and *C. posadasii*. *Appl Biosaf.* 2015; 20:154-158.
16. <http://www.hcsc.gc.ca/hpb/lcdc/biosafety/msds/msds40e.html>

Coccidioidomicosis

Rafael Laniado Laborín

Introducción

La coccidioidomicosis (CM) es una micosis profunda, endémica en la región fronteriza entre México y los Estados Unidos de Norteamérica, con gran importancia clínica por la severidad con que se puede presentar en algunos casos.

Micología

El género *Coccidioides* incluye dos especies: *C. immitis* y *C. posadasii*. Originalmente se creía que *C. immitis* era una especie que existía solo en el estado de California en los Estados Unidos de Norteamérica, mientras que *C. posadasii* era la especie predominante en el resto de la región endémica; ahora se sabe que ambas especies muestran considerable superposición en su distribución geográfica en el área endémica. Esto solo reviste importancia teórica pues ambas especies son idénticas en su presentación clínica y tratamiento (1).

Inicialmente, como sucedió en el caso de *Histoplasma* y *Blastomyces*, se clasificó a *Coccidioides* spp.

como un protozooario y se le nombró como *Coccidioides immitis* (del latín *Coccidia*: protozooario e *immitis*: no leve), error perpetuado por su naturaleza dimórfica (2). Más tarde se clasificó este patógeno como un hongo dimórfico de la familia *Onygenaceae*.

El ciclo vital de *Coccidioides* incluye una fase patógena en el hospedero, caracterizada por una estructura denominada esférula (20-100 µm) que se origina a partir de la inhalación (rara vez por inoculación transdérmica) de artroconidios (3-5 µm), la fase saprobia del hongo; esta se encuentra en el medio ambiente (y en el medio de cultivo en el laboratorio) en forma de micelios que al madurar contienen las artroconidios, forma que caracteriza a la fase ambiental. Estos micelios son fragmentados por el viento o la actividad humana (p.ej. agricultura, arqueología, etc.) y son inhalados por el hospedero hacia los pulmones, en donde se transforman en esférulas completando el ciclo vital. Estas, al madurar producen endosporas (2-4µm) que progresivamente incrementan la presión dentro de la esférula hasta provocar la ruptura de la pared de esta, diseminándose en los tejidos vecinos, donde cada endospora al madurar se convierte a su vez en una esférula y el

ciclo se repite indefinidamente hasta que se detiene por la respuesta inmunológica del hospedero y/o el tratamiento antifúngico. Si las esférulas son expulsadas con la expectoración y se depositan en terreno viable, se transforman rápidamente en la forma saprobia, la forma infectante de *Coccidioides*, el artroconidio. La mayoría de los hongos ascomicetos son estrictamente saprobios, pero *Coccidioides* spp. ha desarrollado la habilidad de infectar a los mamíferos, incluyendo al humano (3).

Ambas especies de *Coccidioides* se desarrollan en los suelos alcalinos áridos a semiáridos del oeste de los Estados Unidos de Norteamérica, del norte de México y de algunas regiones aisladas de centro y Sudamérica. La mayor parte de los aislamientos de *Coccidioides* se han recuperado entre 10 y 30 cm. por debajo de la superficie del suelo (4). Se ha especulado que *Coccidioides* responde a la humedad en el suelo; después de las lluvias estacionales el hongo desarrolla los micelios y cuando el suelo se seca, o los nutrientes se agotan, el hongo se reproduce asexualmente desarticulando las hifas como artroconidios. Estas son transportadas por el aire y pueden ser inhaladas por un hospedero (la hipótesis conocida como “*grow and blow*”). Se ha reportado que en el estado de Arizona las temporadas con poca lluvia se correlacionan bien con una mayor incidencia de CM primaria (5,6).

Epidemiología

La incidencia de CM reportada en los Estados Unidos de Norteamérica se ha incrementado notoriamente en los últimos 20 años. Es un problema mayor de salud pública debido a los retos existentes para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Este incremento en el número de casos es multifactorial. Por ejemplo, en Arizona, ha ocurrido un incremento

de 75 % en la densidad poblacional entre 1990 y 2010, en parte debido a migración, con sujetos muy probablemente nunca expuestos a *Coccidioides* y sin memoria inmunológica para CM. Así mismo con este crecimiento poblacional ha sido necesario el desarrollo de las áreas suburbanas de tipo desértico en las áreas metropolitanas de Tucson y Phoenix, con la consecuente remoción del suelo y el incremento en la exposición a polvo en el aire (7). Las áreas hiperendémicas en los Estados Unidos se encuentran en el Valle Central de California y en el sur del estado de Arizona; más del 95 % de los casos en este país se presentan en estos dos estados. Aproximadamente 1-2 % de los casos se originan en los estados de Nevada, Nuevo México y Utah (8).

Se han reportado brotes en ubicaciones distantes a las zonas endémicas, en grupos que viajaron a dichas áreas, incluso brevemente (9), así como reactivación en sujetos inmunocomprometidos meses o años después de haber viajado a una región endémica (10). Se ha demostrado que los artroconidios pueden ser viables al menos por seis meses, y se ha descrito la transmisión a través de fómites que contienen polvo de la región endémica (11).

La CM es la micosis profunda más prevalente en México, y las tasas de infección (evaluadas mediante encuestas con prueba cutánea de coccidioidina) son similares a la reportadas en Estados Unidos de Norteamérica (12). Los estados de Baja California, Sonora, Coahuila y Nuevo León reportan las tasas más altas de infección por *Coccidioides* spp. en México. Estas regiones endémicas también se caracterizan por un clima seco, suelo alcalino y veranos con temperaturas hasta de 50°C con muy baja precipitación anual. Todos estos factores, como se mencionó, favorecen la presencia de *Coccidioides* spp. y su posterior diseminación a través de las corrientes de aire (13,14).

La especie más prevalente en México es *C. posadasii* (15), mientras que *C. immitis* ha sido también aislado en el noroeste del país.

La carga de enfermedad en México se desconoce actualmente (16). La CM era una enfermedad de reporte obligatorio en México hasta el año de 1994, con un promedio de 1,500 casos reportados por año (17).

La información epidemiológica de la CM en Centroamérica es muy escasa. Se han reportado casos autóctonos en humanos en Guatemala y Honduras (18-20). Esporádicamente se reportan casos en Honduras, mientras que en Guatemala se reporta un promedio de seis casos por año, la mayoría en pacientes coinfectados con VIH. De acuerdo con las encuestas cutáneas con coccidioidina se esperaba que se reportaran más casos en la región, pero la falta de conocimiento sobre la enfermedad y de laboratorios con capacidad diagnóstica para enfermedades micóticas contribuyen a estas bajas tasas de diagnóstico. La especie predominante en Guatemala es *C. posadasii*, aunque *C. immitis* también ha sido aislado en la región (21).

La incidencia de CM en Sudamérica se desconoce por varias razones: no es una enfermedad de reporte obligatorio, hay desconocimiento sobre la enfermedad y se diagnostica equivocadamente como tuberculosis, que también es endémica y más frecuente que la CM. Como en otras regiones, la CM en Sudamérica se presenta en áreas semiáridas con suelo alcalino, escasa precipitación y temperaturas extremas. Se han reportado casos en Colombia, Venezuela, Brasil, Paraguay, Bolivia y Argentina (13,14).

Factores de riesgo

Una vez inhaladas, los artroconidios de *Coccidioides* son altamente virulentos y basta una sola espora para causar enfermedad en animales de experimentación. *Coccidioides* es tan altamente infeccioso cuando se aeroliza que en el pasado ha sido considerado como un potencial agente de bioterrorismo y representa un serio riesgo para el personal de laboratorio que no está adecuadamente capacitado para tomar las precauciones necesarias en el procesamiento de este hongo (22).

Aunque cualquier persona que se infecta puede desarrollar la enfermedad, existen algunos factores de riesgo para el desarrollo de formas graves de CM.

Se ha descrito que los afroamericanos, los filipinos (23), las mujeres embarazadas y los pacientes con inmunocompromiso de cualquier tipo presentan mayor riesgo de enfermedad diseminada (24).

En los Estados Unidos de Norteamérica la frecuencia de CM se ha ido incrementando progresivamente en los grupos etarios mayores; la tasa más alta de CM en Estados Unidos se reporta en sujetos mayores de 70 años con 209 casos por 10⁵ h, mientras que la tasa en el grupo de 1 a 4 años es únicamente de 7.7 por 10,000 h⁷.

Ciertas exposiciones ocupacionales como el trabajo de la construcción, la agricultura o la arqueología se han asociado a mayor riesgo de exposición y de enfermedad (25,26).

La coccidioidomicosis ha sido reconocida por mucho tiempo como infección oportunista en pacientes con VIH. Como sucede con otras enfermedades oportunistas en VIH, el recuento de los CD4 parece ser el predictor más importante para adquisición y diseminación de la enfermedad (27). El advenimiento del tratamiento antirretroviral de alta eficiencia ha logrado una reducción significativa en la incidencia de CM en pacientes seropositivos para VIH (28).

La diabetes es un importante factor de riesgo en México, ya que el país tiene una de las tasas más altas de diabetes a nivel mundial (9-4 % de la población general padece diabetes) y se han reportado formas graves de CM en diabéticos desde hace más de 30 años (29,30).

El embarazo confiere un riesgo especial, tanto de infección como diseminación. El riesgo aumenta cuando la infección se adquiere en las últimas etapas del embarazo y puede deberse a cambios en las hormonas sexuales y disminución de la inmunidad mediada por células (31).

Los pacientes con artropatías inflamatorias tienen un riesgo elevado al recibir medicamentos inmunosupresores (en especial los biológicos) (32,33); así mismo, los pacientes con neoplasias hematológicas tienen un mayor riesgo de diseminación (hasta un 20 %), asociado a una elevada mortalidad (50 %) (34).

La coccidioidomicosis es la más común de las micosis endémicas en receptores de trasplantes de órganos sólidos en los Estados Unidos de Norteamérica (35). Las tasas de coccidioidomicosis en pacientes trasplantados en la década de 1970 a 1980 alcanzaron aproximadamente 9 %, con enfermedad diseminada hasta en el 75 % y más de 60 % de mortalidad. Estas cifras han disminuido gracias a la profilaxis antifúngica en pacientes seleccionados de alto riesgo (36).

Cuadro clínico

Aproximadamente el 60 % de los individuos que se exponen a *Coccidioides* spp. desarrollan una infección asintomática y autolimitada, que confiere inmunidad a futuro y que solo se puede detectar mediante una prueba cutánea o serología.

El restante 40 % de los sujetos infectados desarrollan un cuadro conocido como CM primaria,

fiebre del Valle o Reumatismo del Desierto. Después de la exposición, el tiempo de incubación antes de la aparición de los síntomas es de 7 a 28 días (2).

La CM primaria inicialmente se presenta con un cuadro tipo influenza con tos y fiebre en el 75 % de los casos, dolor pleurítico/derrame pleural, artralgias, inflamación de articulaciones mayores y diferentes tipos de erupciones cutáneas incluyendo eritema nodoso y eritema multiforme. Estas manifestaciones cutáneas constituyen una reacción inmunológica a los antígenos micóticos y no una manifestación de enfermedad diseminada; de hecho, su presencia se ha asociado con una menor probabilidad de progresión de la enfermedad (37). En la mayoría de los pacientes este síndrome agudo es autolimitado, en ocasiones dejando una cavitación pulmonar como secuela (13).

La coccidioidomicosis pulmonar primaria habitualmente se presenta como una neumonía lobar o segmentaria. La radiografía suele mostrar además de la opacidad parenquimatosa, a diferencia de las neumonías bacterianas, adenopatía hiliar o mediastinal (**Figura 1**).



Figura 1. Imagen radiológica habitual de una coccidioidomicosis pulmonar.

En algunas regiones endémicas, hasta el 30 % de las neumonías adquiridas en la comunidad son por CM (38). Desafortunadamente, el hecho de que la mayoría de los casos de CM primaria son autolimitados hace que el clínico, aun en regiones endémicas no solicite examen de expectoración o serología para descartar CM en casos de neumonía adquirida en la comunidad (39).

Conforme la infección progresa a la resolución, las secuelas pulmonares más comunes son un nódulo pulmonar residual (coccidioidoma) o una cavidad de paredes delgadas y sin reacción pericavitaria (signo de Farness) (40). En el caso del coccidioidoma, dependiendo de la edad del paciente y la presencia de factores de riesgo, se tendrá que establecer el diagnóstico diferencial con una neoplasia.

La CM primaria puede evolucionar a una neumonía fibrocavitaria crónica, complicación más común en diabéticos que se manifiesta clínicamente con síntomas constitucionales y respiratorios crónicos, incluyendo pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna, tos y producción de esputo (1). Las cavitaciones se pueden complicar por la presencia de un micetoma intracavitario, generalmente por *Aspergillus* spp (41).

Se estima que el derrame pleural complica del 5 % al 15 % de los casos de CM pulmonar primaria. El examen del líquido obtenido mediante toracocentesis generalmente demuestra que se trata de un exudado (ocasionalmente se reporta como un trasudado) con alto contenido de proteínas y deshidrogenasa láctica (DHL); el recuento de células suele mostrar un predominio mononuclear y ocasionalmente eosinofilia. Aproximadamente una quinta parte de los casos llena los criterios de derrame neumónico complicado o francamente un empiema que requiera drenaje por pleurotomía cerrada (42). Rara vez es posible el aislamiento de *Coccidioides* spp. a partir del líquido pleural. En casos que requieren

intervención quirúrgica o biopsia del espacio pleural, el estudio histopatológico demuestra inflamación granulomatosa crónica (43).

Enfermedad diseminada

Aproximadamente el 1 % de los casos de CM van a progresar a una forma diseminada, involucrando la piel, los huesos y articulaciones, el sistema nervioso central y otros órganos y sistemas.

El compromiso de la piel por diseminación se manifiesta comúnmente como nódulos, pápulas, gomas (una lesión nodular inflamatoria crónica que reblandece el tejido afectado por necrosis, que finalmente expulsa al exterior un contenido espeso), pústulas acneiformes, placas verrugosas, y abscesos con fístulas (37). Estas lesiones generalmente involucran la cara, el cuello, piel cabelluda y pared torácica. Además de la presencia de las esférulas, el estudio histopatológico muestra típicamente granulomas necrotizantes. Dado el impacto de la enfermedad diseminada en el pronóstico y manejo, es importante distinguir estas manifestaciones dermatológicas que indican diseminación, de los hallazgos dermatológicos de la CM primaria que son autolimitados y no requieren tratamiento específico.

La afección esquelética se manifiesta generalmente en forma de afección mono articular (más comúnmente de rodilla), u osteomielitis vertebral o de huesos de las extremidades inferiores.

La afectación del SNC es la forma más grave de la CM diseminada. Por lo general se desarrolla meses después de la infección inicial, pero puede ocurrir años más tarde. Es posible un inicio subagudo, pero la mayor parte de los casos son crónicos, con inicio insidioso. Hasta la mitad de los pacientes desarrollan hidrocefalia obstructiva que requiere derivación quirúrgica urgente. También, hasta un 50 %

de los pacientes desarrollan vasculitis con infarto cerebral (44,45). Las manifestaciones clínicas incluyen cefalea persistente, náusea, vómito, alteraciones visuales. En pacientes con diagnóstico previo de CM esto constituye una indicación para realizar estudios de imagen, y si está indicado, una punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR muestra en estos casos predominio mononuclear y ocasionalmente eosinofilia e hipogluorraquia. La sensibilidad de los exámenes microbiológicos es muy baja, incluyendo la del cultivo y el diagnóstico se basa en la serología. Un título de fijación de complemento $>1:2$ se considera diagnóstico.

En regiones endémicas para ambos padecimientos, la tuberculosis y la CM pueden coexistir. Comparten características epidemiológicas, clínicas, radiográficas e histopatológicas, lo que puede complicar el diagnóstico. Es importante enfatizar que el diagnóstico de una de ellas no excluye la coexistencia de la otra (46).

Diagnóstico

Existen tres métodos básicos para el diagnóstico de CM: microscopía, cultivo y serología.

La identificación de las típicas esférulas de 20-80 μm en los frotis de expectoración o fluidos corporales utilizando hidróxido de potasio o tinción de Papanicolaou, o su presencia en los especímenes histopatológicos (teñidos con el ácido periódico de Schiff o con la tinción de plata de Gomori) se considera como prueba confirmatoria de CM. El estudio histopatológico muestra un proceso de inflamación granulomatosa, muy similar a la de la tuberculosis.

A diferencia de otros hongos endémicos, *Coccidioides* spp. crece rápidamente a 35 °C en una variedad de medios. El aislamiento de *Coccidioides* spp. en cultivo constituye el estándar de oro para

el diagnóstico. El hongo se puede aislar en el cultivo a partir de la expectoración, tejidos y líquidos corporales, y su aislamiento de cualquier sitio es diagnóstico de la enfermedad. *Coccidioides* spp. no requiere medios de cultivo especiales, aun cuando se prefiere el medio de Sabouraud. Suele crecer en 2-7 días, con colonias no pigmentadas y desarrollo hifas septadas con artroconidias. Estas constituyen un importante riesgo biológico para el personal del laboratorio. La identificación del hongo se puede realizar mediante el uso de una sonda genética (AccuProbe, Gen-Probe, Inc., San Diego, CA, USA). Todos los especímenes de un paciente con sospecha de CM deben procesarse bajo condiciones de bioseguridad nivel tres (1,47). En ocasiones se pueden detectar los micelios en los cortes histopatológicos si las condiciones del tejido simulan a la del medio ambiente, especialmente en pacientes diabéticos, y esto puede llevar a un diagnóstico erróneo (48).

La producción de anticuerpos en la CM va retrasada por varias semanas con respecto a las manifestaciones clínicas y con una respuesta aún más retrasada y débil en pacientes inmunocomprometidos (49). Por ello se recomienda realizar pruebas serológicas seriadas para reducir la probabilidad de falsos negativos. A diferencia con otras infecciones, en la CM las concentraciones de anticuerpos generalmente disminuyen con el paso del tiempo a niveles indetectables al resolverse el cuadro clínico. Por esta razón, la presencia de pruebas serológicas positivas indica infección reciente, enfermedad crónica activa o reactivación (50).

Existen varios tipos de pruebas serológicas disponibles para el diagnóstico de CM. Estas incluyen la prueba de precipitinas en tubo (TP), la fijación del complemento (CF), pruebas de inmunodifusión en agar para TP y CF (IDTP e IDCF), la prueba de aglutinación por látex (LPA; como la TP detecta principalmente anticuerpos IgM) y pruebas de ELISA (enzyme-linked

immunosorbent assays). Estas pruebas se basan en la identificación de los anticuerpos IgM e IgG a los antígenos micóticos. En la fase aguda de la enfermedad hasta un 50 % de los pacientes tienen anticuerpos IgM detectables en la primera semana y hasta un 90 % en la tercera semana. Los anticuerpos IgM se negativizan al tercer mes de evolución. Por el contrario, los anticuerpos IgG suelen dar positivos entre el primer y tercer mes de evolución. Los resultados cuantitativos de la prueba de FC son útiles para determinar la severidad y respuesta al tratamiento: un título de FC de $\geq 1:16$ es considerado como indicativo de enfermedad grave y/o diseminación (51). En personas que se recuperan de la enfermedad, ambas reacciones suelen negativizarse.

La prueba con el método de ELISA (Premier EIA, Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, OH, USA) para la detección de IgG e IgM es una prueba cualitativa con una alta sensibilidad (98.5 %) y especificidad (95.5 %) cuando se compara con las pruebas tradicionales de TP y CF y es frecuentemente utilizada para el diagnóstico clínico. Esta prueba se corre como un panel para TP y FC maximizando su sensibilidad. Una EIA positiva para IgG, ya sea aislada o junto con una EIA positiva para IgM, deben enviarse a un laboratorio de referencia para confirmación. Esto generalmente se hace por una prueba de FC por inmunodifusión. Un panel por EIA negativo no requiere confirmación por otro tipo de pruebas, pero se recomienda repetirla pues se la prueba inicial se pudo haber llevado a cabo antes de la seroconversión o tratarse de pacientes inmunosuprimidos con una respuesta serológica retrasada. La prueba de EIA tiene como ventaja sobre la inmunodifusión un menor tiempo de respuesta y una mayor sensibilidad (pero una menor especificidad).

Las pruebas de IDTP (precipitinas del tubo de inmunodifusión) e IDCf (fijación del complemento de inmunodifusión) pueden ser llevadas a cabo como pruebas iniciales en laboratorios de referencia, o la IDCf se puede realizar para confirmar un positivo en una prueba EIA para IgG. Cuando se tiene una prueba EIA para CF o una IDCf positiva, se corre la prueba tradicional de FC para proporcionar información cuantitativa sobre los títulos de IgG. Los títulos altos ($>1:16$) como se mencionó sugieren diseminación. Es importante mencionar sin embargo que existen excepciones en donde pacientes con enfermedad diseminada tienen títulos $<1:16$ y pacientes sin enfermedad diseminada con títulos $>1:16$ (52). Los títulos de CF se siguen en forma seriada para evaluar la respuesta al tratamiento.

Antígeno micótico

Una estrategia alternativa consiste en la detección de los antígenos micóticos en el suero mediante una prueba de ELISA. Un ejemplo de este tipo de prueba es la detección del galactomanano de *Coccidioides* spp. (MiraVista Diagnostics, Indianápolis, Indiana), aunque existen reportes de reacciones cruzadas con histoplasmosis y blastomycosis. Este ensayo detectó antigenemia en más del 70 % de los sujetos inmunodeprimidos con enfermedad grave o diseminada, una población en la que las pruebas serológicas son menos confiables (53,54).

Pruebas moleculares

Existen pruebas comerciales, basadas en PCR de tiempo real. La identificación de *C. immitis* y *C. posadasii* se basa en la secuenciación del rADN micótico.

Eosinofilia

Hasta 30 % de los casos de CM primaria presentan eosinofilia periférica y esto es un dato útil para el diagnóstico diferencial con la neumonía adquirida en la comunidad de etiología bacteriana. También se puede detectar la presencia de eosinofilia en el lavado bronco alveolar broncoscópico (55).

Las pruebas cutáneas utilizando como antígeno la coccidioidina o esferulina históricamente jugaron un papel vital en la investigación epidemiológica de la CM (56). La compañía que producía la coccidioidina en México (Birmex) dejó de hacerlo y actualmente solo se produce en México con fines de investigación, en el departamento de Micología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (57).

Estas pruebas, son un ejemplo típico para detección de inmunidad celular o tardía, y únicamente indican que el sujeto ha sido infectado por *Coccidioides* spp. y no son útiles para establecer el diagnóstico de enfermedad. En los Estados Unidos de Norteamérica se cuenta actualmente con esferulina producida por un laboratorio comercial (Spherusol, Nielsen Biosciences, San Diego, California) (58).

Tratamiento de la CM

Desde la década de los 1930 se sabe que la mayor parte de los casos de CM son autolimitados y se resuelven sin tratamiento. Aunque está bien establecido que las formas graves de la enfermedad requieren tratamiento, no está aún bien definido qué pacientes con CM primaria se beneficiarían al recibir tratamiento con el propósito de acelerar la recuperación y evitar la diseminación. Es importante sin embargo mencionar que muchas de las recomendaciones actuales se basan en la opinión de expertos y no en evidencia de calidad.

El primer fármaco eficaz para el tratamiento de la CM fue la anfotericina-B, pero debido a la necesidad de administrarla por vía intravenosa y su significativa toxicidad (especialmente renal) ha sido remplazada casi totalmente por azoles (itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol).

El fluconazol (90 %), voriconazol (96 %) e isavuconazol (98 %) tienen excelente biodisponibilidad después de su administración oral, mientras que el itraconazol (55 %) y posaconazol (54 %) tiene mucho menor biodisponibilidad (**Cuadro 1**) (59).

Una excepción para el uso de azoles es el embarazo durante el primer trimestre debido a la teratogenicidad: en estos casos se requiere el uso de anfotericina B (se prefiere la formulación liposomal) que constituye el fármaco de elección en esta población⁵⁹. Los azoles pueden reemplazar la anfotericina B después del primer trimestre para evitar la terapia intravenosa prolongada y su toxicidad (60).

El fluconazol es el fármaco de elección para el tratamiento de la enfermedad meníngea debido a su mejor penetración (60 %) en el líquido cefalorraquídeo. La dosis puede variar de 400 a 800 mg, pero se han usado dosis tan altas como 2,000 mg (44); el itraconazol y el posaconazol no penetran en el LCR, mientras que la penetración de voriconazol en el LCR es solo de 50 %.

La enfermedad pulmonar primaria con frecuencia no requiere terapia antimicótica. Algunos expertos recomiendan el tratamiento de la enfermedad pulmonar primaria en pacientes afroamericanos o filipinos, dada la mayor frecuencia de formas más severas en estos grupos étnicos. Otras situaciones en las que los expertos recomiendan el tratamiento son pacientes con neumonía extensa y adenopatía hiliar prominente (61).

Los nódulos pulmonares constituyen una secuela de la CM primaria y no requieren tratamiento, aunque es necesario establecer el diagnóstico

Cuadro 1. Tratamiento farmacológico de la coccidioidomicosis

Habitualmente se manejan solamente con observación. En caso de sangrado recurrente o hemoptisis severa (infrecuente) quizás requieran			
Indicación	Fármaco	Dosis	Tiempo
CM primaria	Fluconazol	400 mg/día	6 meses
	Itraconazol	400 mg/día	6 meses
CM pulmonar crónica	Fluconazol Itraconazol	400 mg/día 400 mg/día	al menos un año
CM diseminada aguda	Anfotericina B desoxicolato Anfotericina B liposomal Fluconazol	0.7 mg/kg/día 3 mg/kg/día 400 mg/día	individualizar
CM extratorácica	Anfotericina B desoxicolato Anfotericina B liposomal Fluconazol	0.7 mg/kg/día 3 mg/kg/día 400 mg/día 400 mg/día 800 mg/día	individualizar
• no involucra al SNC			
• ósea	Itraconazol		de por vida
• involucra al SNC	Fluconazol		

diferencial con nódulos pulmonares de origen maligno. Las cavitaciones pulmonares constituyen también una secuela de la CM primaria y suelen ser asintomáticas; ocasionalmente se presentan con tos o hemoptisis. removerse quirúrgicamente; otra indicación de cirugía la constituye la fístula broncopleurales con neumotórax y empiema (62). La neumonía crónica CM requiere terapia con azoles durante al menos un año (63).

Sin importar que la CM primaria haya recibido o no tratamiento, los pacientes deben ser seguidos en su evolución con títulos seriados de anticuerpos fijadores del complemento e imagenología.

Las guías clínicas actuales recomiendan administrar tratamiento en casos de CM primaria en pacientes inmunodeprimidos, aquellos con

comorbilidades significativas y pacientes con títulos de FQ ≥ 1 : 32 (64).

La duración de la terapia varía según el sitio y la gravedad de la enfermedad. La enfermedad pulmonar primaria, si se trata, generalmente requiere habitualmente tratamiento por menos de seis meses.

Todos los casos con diseminación requieren terapia. Como en los casos de enfermedad pulmonar muy severa, los pacientes con enfermedad diseminada grave se tratan inicialmente con anfotericina, mientras que los casos menos graves se tratan con azoles orales (64). La duración de la terapia es de al menos un año. La CM meníngea, por otro lado, requiere tratamiento de por vida dada la alta tasa de recurrencia cuando se suspende el tratamiento (65).

Coccidioidomicosis y HIV.

Ni la anfotericina-B ni los azoles son fungicidas vs. *Coccidioides* (66), enfatizando la necesidad de una respuesta inmunológica celular eficiente. El tratamiento farmacológico de la CM en pacientes con VIH no debe subestimar la importancia del tratamiento antirretroviral (66).

Vacuna vs. coccidioidomicosis.

Un hecho bien conocido es que los pacientes que se recuperan de CM tienen inmunidad prolongada a la reinfección. Esto sugeriría un papel importante para una vacuna (67); sin embargo, a pesar del extenso trabajo realizado en esta área, no existe una vacuna efectiva para uso clínico hasta la fecha.

Referencias

1. Twarog M, Thompson III GR. Coccidioidomycosis: Recent Updates. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36:746-755.
2. Gabe LM, Malo J, Knox KS. Diagnosis and Management of Coccidioidomycosis. *Clin Chest Med*. 2017; 38:417-433.
3. Laniado-Laborin R, Alcantar-Schramm JM, Cazares-Adame R. Coccidioidomycosis: An Update. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012; 6:113-120.
4. Fisher FS, Bultman MW, Johnson SM, Pappagianis D, Zaborsky E. Coccidioides niches and habitat parameters in the southwestern United States: a matter of scale. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1111: 47-72.
5. Hector RF, Rutherford GW, Tsang CA, Erhart LM, McCotter O, Anderson SM, et al. Public health impact of coccidioidomycosis in California and Arizona. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8:1150-1173.
6. Tamerius JD, Comrie AC. Coccidioidomycosis incidence in Arizona predicted by seasonal precipitation. *PloS one*. 2011; 6: e21009.
7. McCotter OZ, Benedict K, Engelthaler DM, Komatsu K, Lucas KD, Mohle Boetani JC et al. Update on the Epidemiology of Coccidioidomycosis in the United States. *Med Mycol*. 2019; 57: S30-S40.
8. Cooksey GS, Nguyen A, Knutson K, Tabnak F, Benedict K, McCotter OZ et al. Notes from the field: increase in Coccidioidomycosis California, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66: 833-834.
9. Cairns L, Blythe D, Kao A, Pappagianis D, Kaufman L, Kobayashi J, et al. Outbreak of coccidioidomycosis in Washington state residents returning from Mexico. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:61-64.
10. D'Avino A, Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Farina S. Coccidioidomycosis of cervical lymph nodes in an HIV-infected patient with immunologic reconstitution on potent HAART: a rare observation in a nonendemic area. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 72:185-7.
11. Stagliano D, Epstein J, Hickey P. Fomite-transmitted coccidioidomycosis in an immunocompromised child. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(5):454-6.

12. Ajello L. Comparative ecology of respiratory mycotic disease agents. *Bacteriol Rev.* 1967; 31:6-24.
13. Laniado-Laborín R. Coccidioidomycosis: más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2006; 19:301-308.
14. Laniado-Laborín R, Arathoon EG, Canteros C, Muñiz-Salazar R, Rendón A. Coccidioidomycosis in Latin América. *Med Mycol.* 2019; 57 (Supplement 1): S46-S55.
15. Bialek B, Kern J, Hermann T, Tijerina R, Ceceñas L, Reisch U *et al.* PCR assays for identification of *Coccidioides posadasii* based on the nucleotide sequence of the antigen 2/proline rich antigen. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:778-783.
16. Castañon-Olivares LR, Aroch Calderon A, Bazan Mora E, Cordova Martinez E. Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Rev Facultad Med UNAM.* 2004;47:4.
17. Baptista-Rosas R C, Riquelme M. Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. *Rev Iberoam Micol.* 2007; 24:100-105.
18. Castro A, Trejos A. Confirmation of the first Central American case of coccidioidomycosis. *Rev Med Costa Rica.* 1951; 10:89-90.
19. Pérez-Guisasola E, Rosal JE. Human coccidioidomycosis in Guatemala mycologic, histopathologic diagnosis and biologic confirmation of the first case. *Revista del Colegio Médico de Guatemala.* 1960; XI 290-294.
20. Garcia VA, Close de LJ, Rivera LJ. Coccidioidomycosis communication of the first human case in Guatemala. *Revista del Colegio Médico de Guatemala.* 1960; XI:284-289.
21. Engelthaler DM, Roe CC, Hepp CM, Texeira M, Driebe EM, Schupp JM *et al.* Local population structure and patterns of Western Hemisphere dispersal for *Coccidioides* spp., the fungal cause of valley fever. *mBiol.* 2016.7 e00550 16.
22. Thompson GR 3rd. Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32:754-63.
23. Louie L, Ng S, Hajjeh R, Johnson R, Vugia D, Werner SB, *et al.* Influence of host genetics on the severity of coccidioidomycosis. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):672-80.
24. Odio CD, Marciano BE, Galgiani JN, Holland SM. Risk factors for disseminated coccidioidomycosis, United States. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23:308-311.
25. Freedman M, Jackson B R, McCotter O, Benedict K. Coccidioidomycosis outbreaks, United States and Worldwide, 1940-2015. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24:417-423.
26. Kollath DR, Miller KJ, Barker BM. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence.* 2019; 10:222-233.
27. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med.* 1993; 94:235-40.
28. 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.
29. Forsbach-Sanchez GB, Fuentes-Pensamiento R. Coccidioidomycosis pulmonar crónica progresiva en una paciente con diabetes mellitus II. *Rev Inv Clin.* 1985; 37:49-51.
30. Santelli AC, Blair JE, Roust LR. Coccidioidomycosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2006; 119:964-9.
31. Drutz DJ, Huppert M, Sun SH, McGuire WL. Human sex hormones stimulate the growth and maturation of *Coccidioides immitis*. *Infect Immun.* 1981; 32:897-907.
32. Mertz LE, Blair JE. Coccidioidomycosis in rheumatology patients: incidence and potential risk factors. *Ann N Y Acad Scil* 2007; 1111:343-57

33. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, *et al.* Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1959–66.
34. Blair JE, Smilack JD, Caples SM. Coccidioidomycosis in patients with hematologic malignancies. *Arch Intern Med.* 2005;165(1):113–7.
35. Logan JL, Blair JE, Galgiani JN. Coccidioidomycosis complicating solid organ transplantation. *Semin Respir Infect.* 2001;16(4):251–6.
36. Blair JE. Coccidioidomycosis in patients who have undergone transplantation. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:365–76.
37. Garcia Garcia SC, Salas Alanis JC, Flores MG, González-González SE, Vera-Cabrera L, Ocampo-Candiani J. Coccidioidomycosis and the skin: a comprehensive review. *Ann Bras Dermatol.* 2015; 90:610–9.
38. Sunenshine RH, Anderson S, Erhart L, Vossbrink A, Kelly PC, Engelthaler D. *Et al.* Public health surveillance for coccidioidomycosis in Arizona. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1111:96–102.
39. Chang DC, Anderson S, Wannemuehler K, Engelthaler DM, Erhart L, Sunenshine RH, *et al.* Testing for coccidioidomycosis among patients with community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14:1053–1059.
40. Madrid GS. *Coccidioidomycosis*. Talleres de Impresión y Editorial. Hermosillo, México. Primera Edición, 1974.
41. Rohatgi PK, Schmitt RG. Pulmonary coccidioidal mycetoma. *Am J Med Sci.* 1984; 287:27–30.
42. Merchant M, Romero AO, Libke RD, Joseph J. Pleural effusion in hospitalized patients with Coccidioidomycosis. *Respir Med.* 2008; 102:537–40.
43. Shekhel TA, Ricciotti RW, Blair JE, *et al.* Surgical pathology of pleural coccidioidomycosis: a clinicopathological study of 36 cases. *Hum Pathol.* 2014; 45(5):961–9.
44. Johnson RH, Einstein HE. Coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:103–107.
45. Mischel PS, Vinters HV. Coccidioidomycosis of the central nervous system: neuropathological and vasculopathic manifestations and clinical correlates. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:400–5.
46. Castañeda-Godoy R, Laniado-Laborín R. Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomycosis. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2002; 15:98–101.
47. Ampel NM. The diagnosis of coccidioidomycosis. *F1000 Medicine Reports.* 2010, 2:2 doi:10.3410/M2-2.
48. Muñoz-Hernández B, Martínez-Rivera MA, Palma-Cortés G, Tapia-Díaz A, Manjarrez-Zavala ME. Mycelial forms of *Coccidioides* spp. in the parasitic phase associated to pulmonary coccidioidomycosis with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27:813–20.
49. Blair JE, Coakley B, Santelli AC, *et al.* Serologic testing for symptomatic coccidioidomycosis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Mycopathologia.* 2006; 162:317–24.
50. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(3): 247–68.
51. Parish JM, Blair JE. Coccidioidomycosis. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:343–348.
52. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, *et al.* Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a re-emerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine* (Baltimore). 2004; 83:149–75.
53. de Aguiar Cordeiro R, Patoilo KR, Praciano SB, Medrano DJ, de Faris Marques FJ, Martins ML *et al.* Antigens of *Coccidioides posadasii* as an important tool for the immunodiagnosis of coccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2013; 175:25–32.
54. Durkin M, Connolly P, Kuberski T, *et al.* Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the *Coccidioides* antigen enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: e69–73.

55. Feldman BS, Snyder LS. Primary pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Infect.* 2001; 16:231–7.
56. Laniado-Laborín R, Cárdenas-Moreno RP, Álvarez-Cerro M. Tijuana: zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Publica Mex.* 1991; 33:235–239.
57. Castañon-Olivares R, Laniado-Laborín R, Toriello C, Muñoz-Hernández B, Aroch-Calderón A, Aranda-Urbe IS *et al.* Clinical Comparison of Two Mexican Coccidioidins. *Mycopathologia.* 2010; 169:427–30.
58. Johnson R, Kernerman SM, Sawtelle BG, *et al.* A reformulated spherule-derived coccidioidina (Spherusol) to detect delayed-type hypersensitivity in coccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2012; 174(5–6):353–8.
59. Thompson III GR, Lewis II JS, Nix DE, Patterson TF. Current Concepts and Future Directions in the Pharmacology and Treatment of Coccidioidomycosis. *Medical Mycology.* 2019; 57: S76–S84.
60. Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, Pappagianis D, Watts DH, Ampel NM. Coccidioidomycosis during pregnancy: a review and recommendations for management. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:363–368.
61. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, Mirels LF, *et al.* Mycoses Study Group. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133:676–686.
62. Ashfaq A, Vikram HR, Blair JE, *et al.* Video-assisted thoracoscopic surgery for patients with pulmonary coccidioidomycosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148:1217–23.
63. Ampel NM. The treatment of coccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015; 57 (Suppl 19):51–6.
64. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover SE *et al.* Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Inf Dis.* 2016; 63: e112–146.
65. Blair JE. Coccidioidal meningitis: update on epidemiology, clinical features, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep.* 2009; 11:289–295.
66. Li RK, Ciblak MA, Nordoff N, *et al.* In Vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2000; 44:1734–6.
67. Pappagianis D. Seeking a vaccine against *Coccidioides immitis* and serologic studies: expectations and realities. *Fungal Genet Biol.* 2001; 32:1–9.

Histoplasmosis: clínica, diagnóstico y tratamiento

Luis J. Méndez Tovar,
Patricia Manzano Gayosso

La primera descripción de histoplasmosis fue realizada por Darling en 1906 en Panamá. De acuerdo con la clasificación emitida por la OMS, pertenece al grupo de las micosis sistémicas, es decir, infecciones causadas por hongos dismórficos que se adquieren por vía respiratoria y después de afectar el pulmón, se diseminan por vía hemática y pueden causar lesiones graves en diversos órganos e incluso la muerte al paciente. (1,2)

La histoplasmosis se disemina con mayor frecuencia a hígado, bazo, ganglios, mucosas y piel; en casos avanzados puede encontrarse en cualquier sitio anatómico, como sistema nervioso central o incluso causar endocarditis. Otra forma de transmisión es por la inoculación traumática del agente, la evolución en estos casos generalmente es benigna con curación espontánea. (3,4)

Agentes

Como ocurrió en varias micosis, inicialmente el agente fue confundido con un protozoo, y se decía que estaba relacionado con los plasmodios sólo

que tenía una cápsula, de ahí el origen de su nombre: *histo.* tejido; *plasma:* plasmodio y *capsulatum:* cápsula (plasmodio capsulado de los tejidos).

Actualmente, se sabe que el género *Histoplasma* es la forma de reproducción anamorfa (mitospórica) de *Ajellomyces capsulatus*, hongo ascomiceto de la Clase *Endomycetes*; Orden *Onygenales*. Familia *Onygeniaceae*, en la que se ubican tres de los géneros fúngicos causantes de infecciones sistémicas.

Durante muchos años, se consideró que la histoplasmosis era causada por *Histoplasma capsulatum* con tres variedades: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii* e *H. capsulatum* var. *farciminosum*. Sin embargo, en la última década, estudios moleculares de cientos de aislados de diferentes partes del mundo, han modificado sustancialmente la taxonomía. (4-6)

Así en esta década, se considera que existen 8 clados:

- Norteamericano clase 1 (NA m 1)
- Norteamericano clase 2 (NA m 2)
- Latinoamericano grupo A (LA m A)
- Latinoamericano grupo B (LA m B)

- Australiano
- Países Bajos (¿indonesio?)
- Euroasiático
- Africano

Con base en esos trabajos, Sepúlveda *et al.* proponen las siguientes cinco especies:

- *Histoplasma capsulatum sensu stricto*
- *H. mississippiense* sp. nov
- *H. ohiense* sp. nov
- *H. suramericanum* sp. nov
- *H. duboisii*.

Epidemiología

La infección predomina en países de América y de África, sin embargo, se presenta en muchos países y probablemente en el futuro próximo habrá nuevas casuísticas de regiones que en la actualidad carecen de reportes. Ashraf *et al.* en 2020, publicaron la distribución mundial de esta micosis, donde se observa que hay casos en todos los países de América, en la mitad Sur de África y menor número en Asia y Australia (**Figura 1**) (7).

En México, las micosis sistémicas no son patologías de reporte obligatorio, por lo tanto, se desconoce su incidencia, en la publicación de Ashraf *et al.*



Figura 1. Distribución mundial de casos de histoplasmosis (Tomada de Ashraf *et al.* 2020) (4)

se menciona que anualmente se reportan entre 112 y 325 casos. (7)

En el siglo pasado, desde los primeros trabajos publicados por González-Ochoa se sabe que la infección afectaba principalmente a mineros de estados del centro de la República Mexicana, con antecedentes de desnutrición, alcoholismo y asociación a tuberculosis, espeleólogos, recolectores de guano y exploradores aficionados de cuevas y cavernas (8). A partir de la década de los 80, muchos casos de histoplasmosis se reportaron en pacientes con SIDA (9) y asociados a otros factores de inmunosupresión como enfermedades autoinmunes, uso de esteroides de alta potencia por tiempo prolongado, uso de inmunosupresores de última generación conocidos como “biológicos” (etanerecept, infliximab, etc), trasplantes, etc., como estos factores se presentan en personas con actividades diversas, también los casos ahora afectan a un abanico más amplio de grupos poblacionales) (10,11)

Patogenia

Dimorfismo y otros mecanismos de evasión

En la naturaleza y en medios de cultivo, *Histoplasma* spp. se desarrolla formando hifas septadas de diámetro menor a 3 μ M con abundantes conidios esféricos, equinulados de 10 a 16 μ M. En menor número se presentan microconidios ovoides menores a 5 μ M (12).

Algunas colonias desarrollan pigmento marrón (cepas B o brown) mientras que otras permanecen hialinas (cepas A o albinas). Generalmente, el número de microconidios es más numeroso en las cepas B (**Figura 2**).

Las estructuras fúngicas de la fase micelial son inhaladas y generalmente los conidios son eliminados por los mecanismos de defensa inespecíficos (moco, epitelio ciliado, estornudo, enzimas, etc.); los microconidios que pudieran llegar al parénquima pulmonar deben ser fagocitados y eliminados

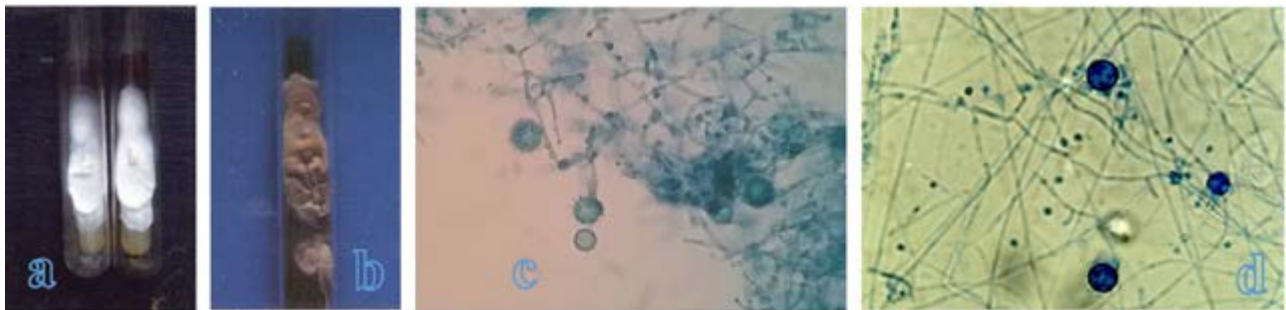


Figura 2. Cultivos de *Histoplasma capsulatum*. a) cepa A albina; b) cepa B brown; c) macroconidios equinulados e hifas septadas; d) Examen directo con algunos macroconidios y abundantes microconidios.

por los macrófagos alveolares, neutrófilos polimorfonucleares, células asesinas naturales con activación del complemento. En los pulmones, algunos de los elementos fagocitados por macrófagos son presentados a los linfocitos T y se monta una respuesta inmune adaptativa contra esos antígenos y en condiciones normales no se desarrolla una infección o esta es asintomática (13).

Si los mecanismos de defensa no son adecuados y las estructuras infectantes no se eliminan rápidamente, la temperatura de 37°C y las condiciones tisulares ocasionan que las formas miceliales detengan su metabolismo y se transformen en levaduras, que incluso se desarrollan dentro de los macrófagos (Figura 3).

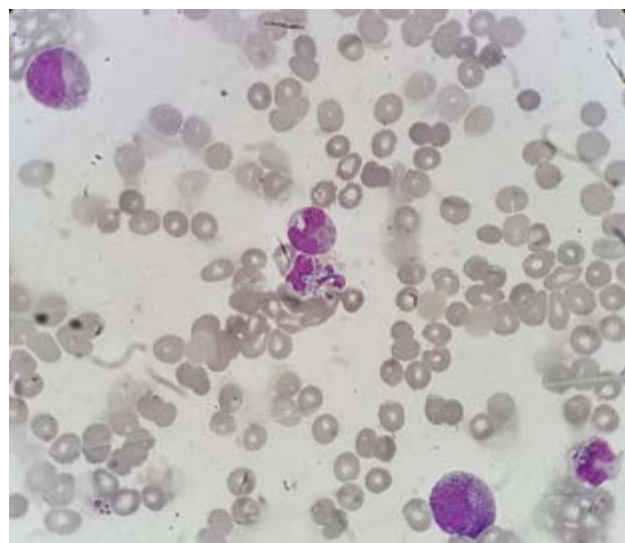


Figura 3. Frotis teñido con Giemsa, donde se observan dos macrófagos con núcleos deformados y levaduras de *Histoplasma* sp. en su citoplasma.

Proteínas surfactantes

En el parénquima pulmonar existen una familia de proteínas surfactantes (SP-A, SP-B, SP-C Y SP-D) que son ligandos de superficie de compuestos llamados grupalmente CRD (carbohydrate recognition domain) presentes en virus, bacterias, parásitos y hongos, y por este efecto semejante a la opsonización favorecen la fagocitosis y destrucción de los microorganismos por los neutrófilos y macrófagos. La deficiencia en estas proteínas beneficia el desarrollo de microorganismos, entre ellos de *Histoplasma* spp. (13)

Ligandos de *Histoplasma* y proteínas de shock térmico

Los macrófagos poseen una serie de receptores que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) presentes en *Histoplasma* spp., entre los más estudiados tenemos CD11a/CD18, CR3 (CD11b/CD18) and CR4 (CD11c/CD18). Una molécula importante presente en la superficie de *Histoplasma* sp. son las proteínas Hsp (heat shock proteins) que tienen diferentes pesos moleculares y efectúan diferentes acciones algunas desconocidas como es la sobreexpresión de Hsp 70 en la fase micelial. En modelos animales se demostró que los anticuerpos monoclonales contra otra proteína de este grupo Hsp 60, protegen a los roedores contra la infección.

Genes

El dimorfismo, los cambios metabólicos y fisiológicos que se presentan está regulado por muchos genes. Se han identificado algunos genes que intervienen en este cambio morfológico y metabólico, entre ellos tenemos: DKR1 (dimorphism regulating kinase), CBP1 y AGS1 (regulados por el gen precedente); RPY1, RPY2, RPY3 (reguladores de la fase de crecimiento levaduriforme) y que, a su vez, regulan a RPY4. Todos estos genes se activan cuando *Histoplasma* spp. causa infección.

Inhibición en la destrucción dentro de fagolisosomas

Una vez iniciada la infección, las levaduras de *Histoplasma* spp. fagocitadas por los macrófagos son capaces de modificar la composición de su pared, inactivan los productos reactivos de nitrógeno y de oxígeno evitando la acidificación del fagolisosoma, persistiendo dentro del macrófago, alimentándose de los componentes de éste y utilizándolos como transporte a todo el cuerpo protegido de otros mecanismos de defensa. Los mecanismos que permiten esta persistencia intracelular no están estudiados. Una vez que el hongo ha consumido todos los nutrientes de la célula invadida, la célula se rompe liberando gran número de levaduras que invaden células vecinas por contigüidad o cuando son fagocitadas por otras células repitiendo el fenómeno de multiplicación intracelular y destrucción.

Alteración de la composición de la pared

Un PAMP de *Histoplasma* spp. son las β -glucanas de la pared, este compuesto es reconocido por Dectina 1 de los macrófagos y la interacción con este compuesto origina una respuesta inflamatoria que debe ser protectora, sin embargo, una vez que *Histoplasma* penetra y se establece en los tejidos humanos, activa el gen AMY 1, este, induce la producción de α -glucanas que son poco reactivas inmunológicamente y cubren las zonas con β -glucanas presentes en este hongo evitando el reconocimiento y la destrucción por una respuesta inflamatoria temprana (13).

Manifestaciones clínicas

La evolución de la enfermedad depende de la interacción de tres factores ampliamente conocidos en las infecciones: *patogenicidad y virulencia del agente; cantidad de inóculo y estado general e inmunológico*

del hospedero. Generalmente, los mecanismos de defensa inmunológicos y no inmunológicos son eficientes y, en consecuencia, las infecciones son asintomáticas en 50 a 90 % de los pacientes. Pero en caso de combinarse los factores de manera desventajosa para el hospedero v.g. inhalación de miles de conidios en un periodo de tiempo corto, SIDA con número de CD4 menor a 300, desnutrición de segundo o tercer grado, el paciente desarrollará infecciones probablemente sintomáticas y potencialmente graves (14).

Aunque existen muchas clasificaciones clínicas, una de las más aceptadas es la propuesta por Carol A. Kaufman en 2007, quien propone un grupo de cuadros clínicos y donde podemos ubicar las manifestaciones clínicas que presentan la mayoría de los pacientes, aunque en esa clasificación, no se menciona a los casos asintomáticos, ni tampoco se hace el énfasis necesario en la invasión a hígado, bazo y médula ósea como muestra el **Cuadro 1**.

Formas clínicas, descripción breve: (15)

- **Asintomática.** Se presenta en personas que habiendo inhalado partículas infectantes de *Histoplasma* spp., la cantidad del inóculo es pequeño y sus condiciones generales son buenas y no permiten el desarrollo del agente. Estos casos se descubren por pruebas inmunológicas para estudios epidemiológicos como pueden ser detección de anticuerpos contra *Histoplasma* spp. o intradermoreacción positiva a la histoplasmina, pero los sujetos no refieren haber presentado datos clínicos de la enfermedad.
- **Pulmonar aguda.** Generalmente es autolimitada, sin embargo, los pacientes pueden presentar tos productiva, fiebre, fatiga, mialgias, artralgias y en algunos casos se desarrollan síndromes cutáneos como eritema nudoso o eritema multiforme, Dependiendo de la severidad de los

Cuadro 1. Cuadros clínicos y órganos afectados con mayor frecuencia en la histoplasmosis*

Histoplasmosis pulmonar	Histoplasmosis diseminada
Asintomática	Hígado y bazo
Aguda	Ósea
Crónica cavitaria	Mucocutánea
Mediastinitis granulomatosa	Gastrointestinal
Mediastinitis fibrótica	Cerebral
Otras manifestaciones Endocarditis Bronquio litiasis	Endocárdica y vascular

*Modificado de Carol A. Kaufman.

síntomas las radiografías simples de tórax pueden mostrar infiltrados discretos. Dependiendo de la cantidad de inóculo, estado del hospedero y virulencia del agente, las manifestaciones clínicas pueden agravarse y presentarse adenopatías en diferentes sitios.

- **Crónica cavitaria.** Es más frecuente en personas mayores de 40 años, quienes pueden presentar diferentes grados de enfisema. Los focos de infección tienden a desarrollarse en la periferia de las bulas enfisematosas, se observan lesiones con necrosis central y fibrosis periférica que tienden a formar cavidades persistentes por meses o años. Los pacientes presentan fiebre, astenia, anorexia, diaforesis nocturna, tos productiva, disnea y hemoptisis que pueden ser graves.
- **Mediastinitis granulomatosa.** Se desarrolla un agrandamiento de los ganglios mediastinales que puede persistir por meses o años. En algunos pacientes asintomáticos, el hallazgo de este cuadro en radiografías es circunstancial;

en otros casos, la fibrosis puede comprimir los vasos sanguíneos, particularmente la vena cava dificultando el retorno venoso.

- **Mediastinitis fibrótica.** Ocurre en personas entre 20 a 40 años, predominante en mujeres. Los pacientes desarrollan fibrosis excesiva incluso en pacientes con ganglios linfáticos mediastinales normales. Se considera que es una forma aberrante de fibrosis cuya causa es desconocida. Los pacientes presentan fibrosis obstructiva de vena cava, arterias, bronquios y conducto torácico incluso puede lesionar nervios como el laríngeo recurrente. Los pacientes presentan disnea severa.
- **Otras manifestaciones.** El bronquio litiásico se presenta cuando nódulos en la vecindad de los bronquios se calcifican y protruyen hacia la luz bronquial provocando obstrucción.
- **Hígado, bazo y médula ósea.** La hepatomegalia y esplenomegalia son signos clínicos presentes con frecuencia en las formas diseminadas, en ocasiones se asocian a estados de inmunosupresión severa, como la desnutrición de segundo o

tercer grado. *Histoplasma* invade esos órganos por vía hemática provocando inflamación y destrucción de los tejidos (Figura 4).

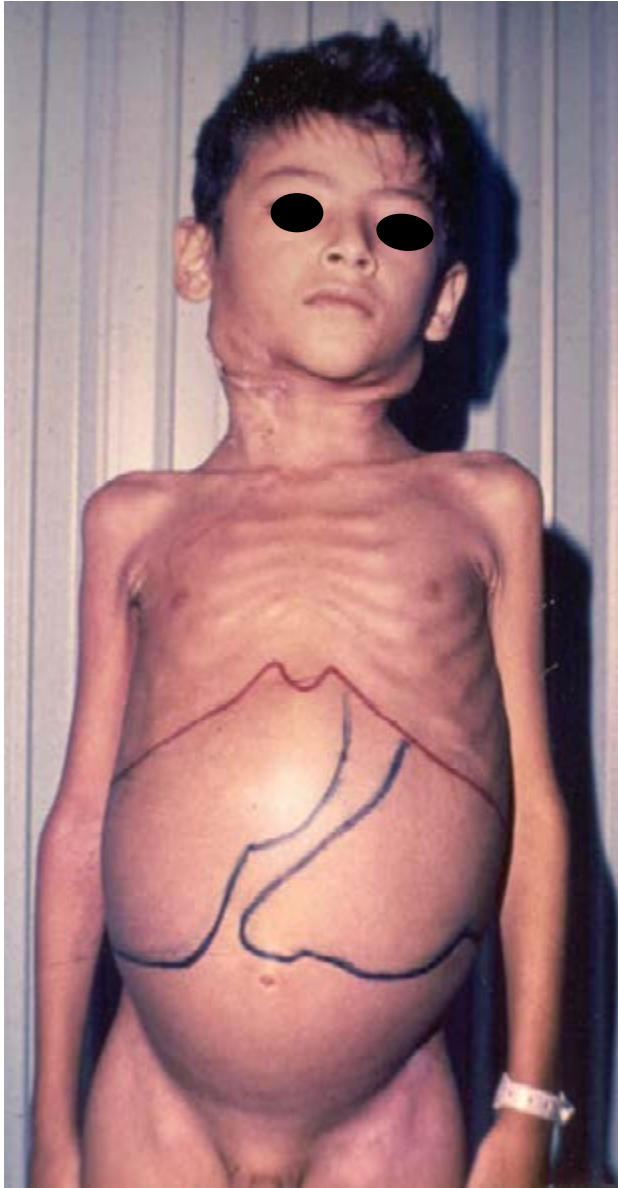


Figura 4. Paciente con desnutrición de segundo grado con crecimiento masivo de hígado y bazo por infección de *Histoplasma* spp., y crecimientos ganglionares masivos a nivel cervical. (Cortesía de R. López Martínez).

- Ósea. La diseminación a este sitio anatómico es común, tanto es así, que uno de los especímenes más útiles para obtener un cultivo positivo de *Histoplasma* spp. es el aspirado de médula ósea que se obtiene de la cresta ilíaca antero-superior, cuya sensibilidad es mayor al 70 % en casos activos de histoplasmosis. Las infecciones óseas pueden presentarse en las articulaciones ocasionando el desarrollo de abundantes levaduras en el líquido sinovial, también puede afectar tendones de los músculos regionales. Algunos pacientes desarrollan osteomielitis.
- Gastrointestinal. Una diseminación temprana de la histoplasmosis se presenta en las placas de Peyer del intestino, incluso esta invasión ocasiona cuadros diarreicos entre la primera y segunda semana post-infección, como ocurre en las infecciones pulmonares, la mayoría de los pacientes controlan la infección rápidamente, sin embargo, en pacientes con altos niveles de inmunosupresión, los cuadros diarreicos pueden ser persistentes y graves llegando a síndrome de mala absorción, dolor abdominal constante, el desarrollo de lesiones polipoides, ulceraciones que incluso terminan en perforación intestinal.
- Histoplasmosis mucocutánea. Los grandes maestros de la dermatomicología acuñaron el aforismo: "...todas las micosis empiezan o terminan en la piel" ... una prueba de este hecho es la histoplasmosis, donde en muchos casos, pacientes con infección crónica son diagnosticados por dermatólogos, o bien, se diagnostican infecciones diseminadas que afectan mucosas o piel. También, se manifiestan como úlceras de



Figura 5. Histoplasmosis diseminada en paciente con SIDA. Lesiones papulares y nódulos se observan en varios segmentos corporales, la tinción de Grocott muestra abundantes levaduras de 2 a 4 μM . (Cortesía Dr. Martínez-Cervantes)

tamaño variable generalmente poco dolorosas, placas cutáneas o lesiones granulomatosas superficiales. En pacientes con SIDA con menos de 200 $\text{CD4}/\text{mm}^3$ son frecuentes las lesiones papulares o moluscoideas (**Figura 5**).

- **Cerebral.** Causa lesiones inflamatorias o destructivas que se manifiestan con fiebre, cefalea, alteraciones inexplicables del estado de ánimo, alteraciones en la función de los pares craneales, ataxia, incoordinación, datos de meningitis como vómito sin náusea y rigidez de nuca o pérdida de movimiento o sensibilidad aleatoria. Los

pacientes con esta localización muchas veces presentan secuelas crónicas o incluso fallecen por lesiones multiorgánicas.

- **Endocárdica.** Aunque poco frecuente, la afectación cardíaca por diversos agentes ocurre cada vez en mayor número de pacientes. Los datos clínicos son semejantes a los que desarrollan los enfermos con endocarditis bacteriana y su diagnóstico se retrasa pudiendo conducir a la muerte. En los estudios histológicos es posible observar las levaduras y obtener los cultivos correspondientes (**Figura 6**). (16)

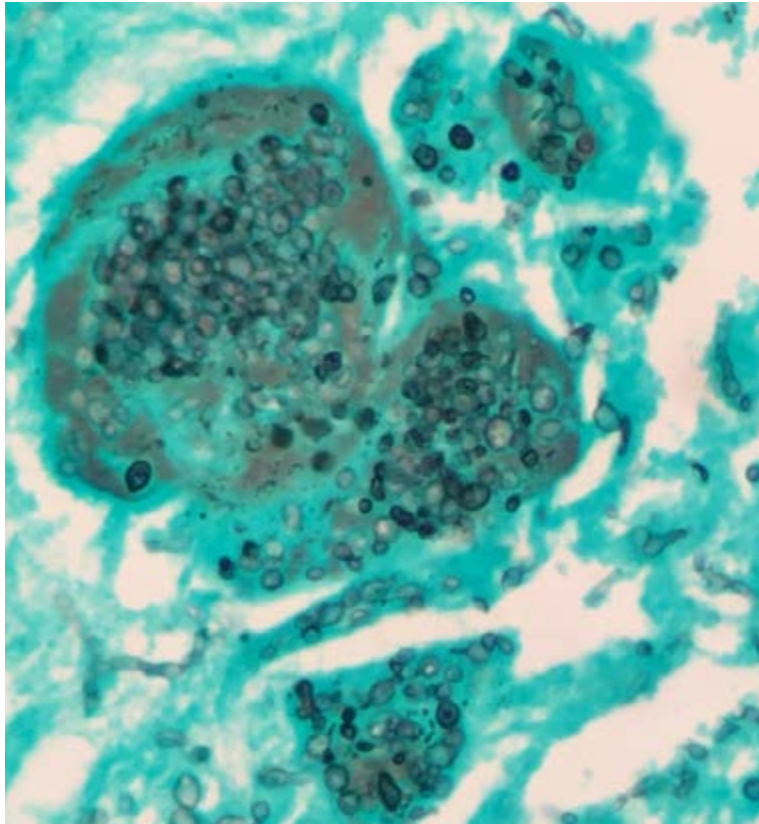


Figura 6. Corte histológico de válvula cardíaca de una paciente con endocarditis en la que el cultivo desarrollo *Histoplasma capsulatum* y los cortes histológicos teñidos con Grocott mostraron levaduras agrupadas.

Diagnóstico

Frotis teñido con técnicas de Giemsa o Wright

Especímenes: Lavado bronquio-alveolar, punción de médula ósea, fragmentos de tejido macerados con solución salina, aspirado de derrames pulmonares, aspirado de cápsulas articulares inflamadas.

La sensibilidad dependiendo de la localización y gravedad de la infección alcanza hasta el 50 %. Se observan levaduras intracelulares algunas gemantes, de 2 a 4 μM en las que se observa un halo pequeño alrededor de éstas. El color del núcleo será púrpura o rojo dependiendo de la técnica empleada (**Figura 7**).

Cultivos: Además de los especímenes mencionados previamente, se puede sembrar el sedimento de una muestra de sangre periférica de 10 mL centrifugada a 3,000 rpm lisada con agua bidestilada. Los medios de cultivo empleados son agar dextrosa Sabouraud (ADS) y ADS con antibióticos. Se incuban a 37 °C. *Histoplasma* spp. se desarrolla en 10 a 15 días. Las colonias son blanca, vellosas al inicio, algunos aislados cambian a color marrón al paso de los días (colonias B). El examen directo de estos aislados debe prepararse dentro

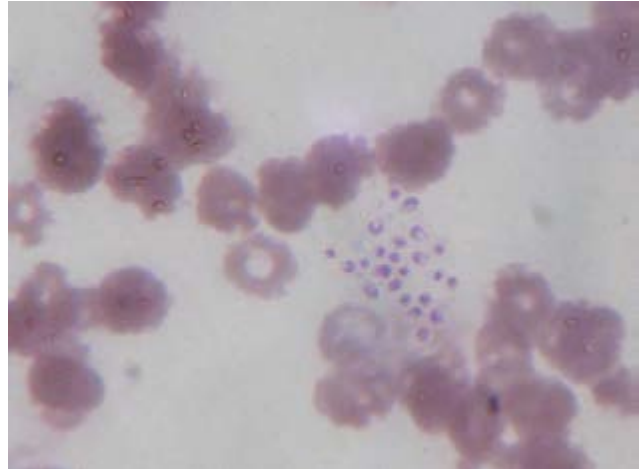
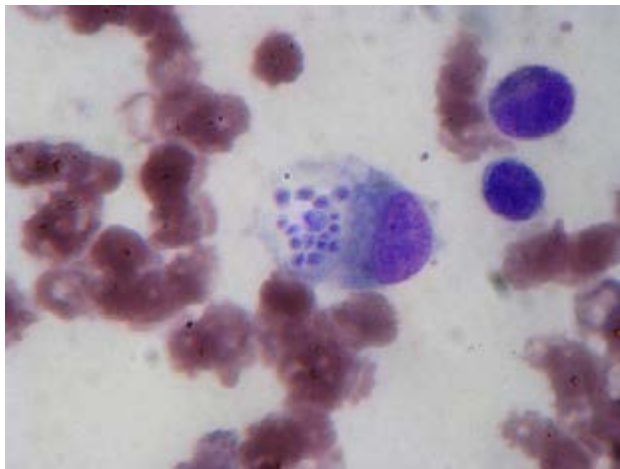


Figura 7. Frotis de aspirados de médula ósea teñidos con Giemsa. A la izquierda se observan las levaduras dentro de una célula aún integra. A la derecha un grupo de levaduras que fueron liberadas por la lisis reciente de una célula lisada.

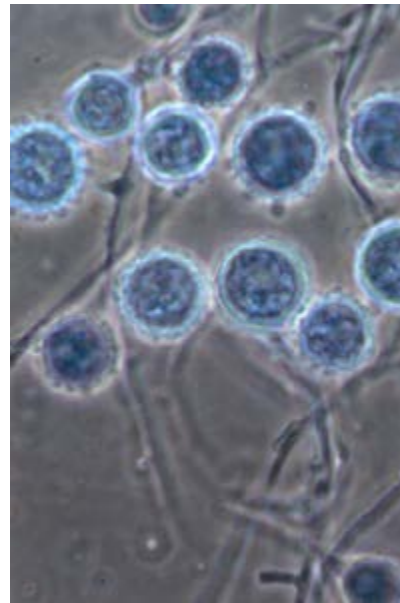
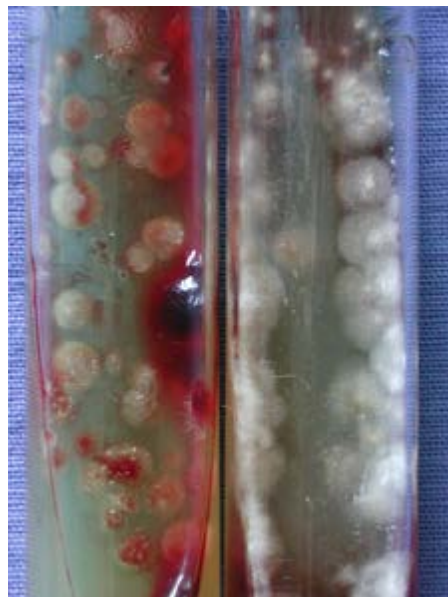


Figura 8. Izq. Cultivo de 15 días de incubación de una muestra de aspirado de médula ósea. Der. Macroconidios equinulados, e hifas hialinas, finas. (observación en microscopio de contraste de fases).

de una campana de bioseguridad III y para teñirlo se emplea azul de algodón. Las hifas se observan finas, hialinas, septadas y abundantes conidios redondos de pared equinulada, de 10 a 15 μM , acompañados de un menor número de microconidios piriformes de 3

a 5 μM , que se originan de conidióforos de tamaños variables (**Figura 8**) (2,11,17).

Histopatología. Los cortes deben teñirse con hematoxilina-eosina y tinciones selectivas (tinción de

Gomori-Grocott o PAS). Las levaduras son intracelulares, gemantes. Con la técnica de HE, se aprecia un halo incoloro alrededor de las mismas y es posible distinguir el núcleo. En casos de más de seis meses de evolución es posible observar granulomas y células multinucleadas tipo Langhans o de cuerpo extraño y fibrosis. Con las tinciones

selectivas para hongos, solo se aprecian las levaduras (**Figura 9**) (17).

En algunos casos de lesiones cutáneas de corta evolución, el número de levaduras es escaso y pueden encontrarse entre las fibras de colágena, pudiendo confundirse fácilmente con otras micosis (**Figura 10**).

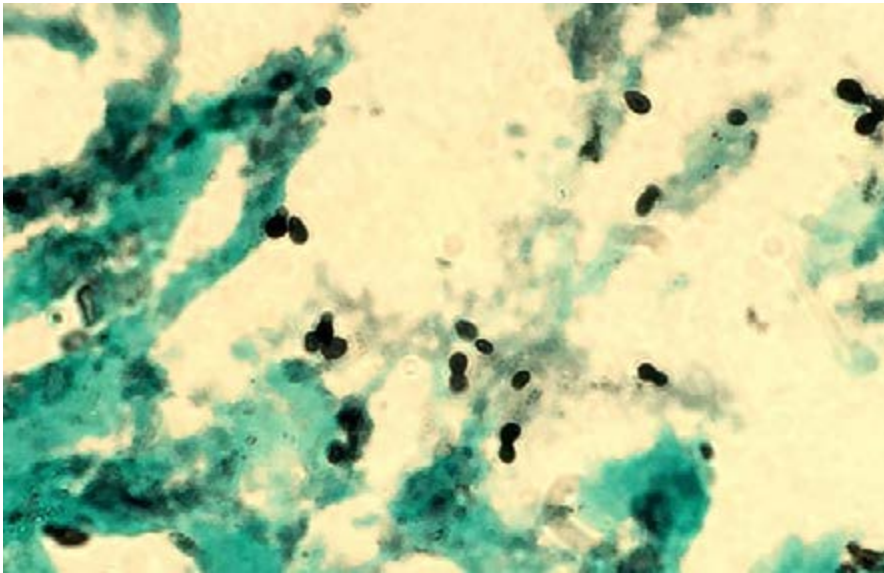


Figura 9. Levaduras ovoides, gemantes en un corte histológico teñido con la técnica de Grocott.

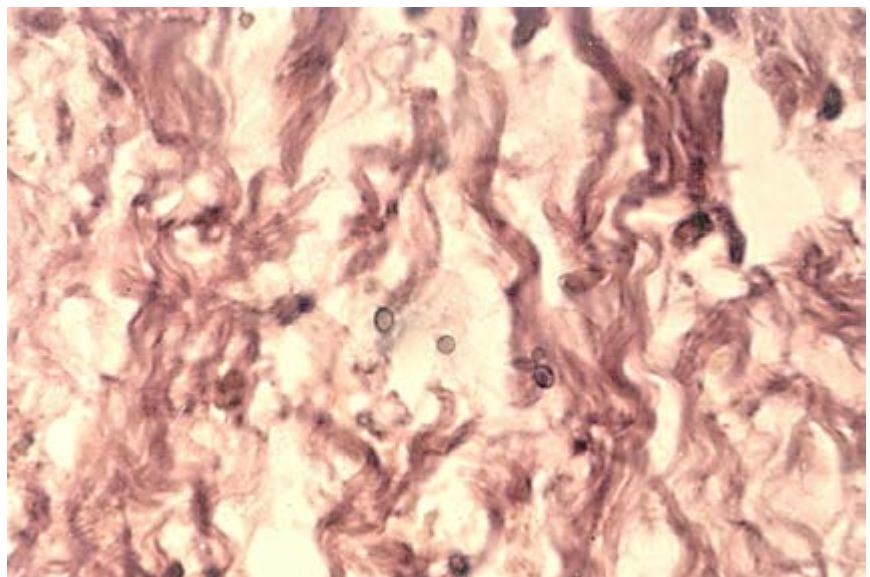


Figura 10. Corte histológico de piel obtenido de una úlcera superficial extensa localizada en la nalga de un paciente con SIDA. Se observan levaduras extracelulares entre las fibras de colágena. El diagnóstico histopatológico inicial fue candidosis cutánea.

Detección de antígenos.

La detección del antígeno de *Histoplasma* spp. en orina con la técnica de ELISA, se utiliza para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada. Los sets están diseñados para revelar galactomananos del agente. La sensibilidad y especificidad de la prueba es de 98 % y 97 %, respectivamente. Estos resultados fueron obtenidos en trabajos donde se estudian pacientes con cultivos positivos y que tenían SIDA. Las reacciones cruzadas ocurren principalmente con *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix* spp. y ocasionalmente con *Talaromyces marneffe*.

Serología

Los anticuerpos se pueden detectar a partir de la 4ª semana, inicialmente IgM y a partir de la 8ª-10ª semana IgG. Existen técnicas desde el siglo pasado como la precipitación en tubo capilar para IgM, la fijación de complemento para IgG y la doble inmunodifusión con la técnica de Ouchterlony que permite detectar ambas clases de anticuerpos.

Actualmente estas técnicas debido a su tiempo de realización se usan cada vez menos.

Técnicas moleculares

Como lo han demostrado diversos trabajos como el de Wilmes D. *et al.*, la PCR tradicional o RT-PCR, han demostrado su utilidad para la detección de DNA de *Histoplasma* spp. en cortes de tejido fijados con parafina con una sensibilidad de 94 %, por lo que debe considerarse una herramienta muy útil para el diagnóstico. Además, en investigaciones como la realizada por Babady NE *et al.*, se ha puesto de manifiesto que las técnicas moleculares de PCR en sus diferentes modalidades son útiles para identificar aislados fúngicos de *Histoplasma* spp. sobre todo, en aquellos casos con morfología inespecífica en primo-aislamientos o en cultivos resembrados muchas veces que desarrollan pleomorfismo. (18-20)

Tratamiento

En los últimos 20 años, se han publicado diferentes guías de tratamiento, varias de ellas hacen referencia a pacientes que además de esta micosis presentan también SIDA. En general las recomendaciones terapéuticas pueden prescribirse siguiendo los datos publicados por McKinsey DS en su revisión publicada en 2020 (**Cuadro 2 y Cuadro3**).

Cuadro 2. Antifúngicos indicados para el tratamiento inicial de histoplasmosis

Fármaco	Indicación	Dosis	Duración
Itraconazol	Infección leve o moderada	200 o 400 mg/día VO	12 meses
Anfotericina B liposomal	Infección moderada o severa	3 a 5 mg/día IV	7 a 14 días

Cuadro 3. Antifúngicos indicados para el tratamiento de mantenimiento en histoplasmosis

Medicamento	Dosis	Duración	Resistencia y toxicidad
Itraconazol	200 mg/día/VO	≥ 12 meses	NO
Posaconazol	300 mg/día/VO	≥ 12 meses	NO
Voriconazol	200 mg/día/VO	≥ 12 meses	Resistencia (poco frecuente)
Fluconazol	400 mg/día/VO	≥ 12 meses	Resistencia (frecuente)
Anfotericina B desoxicolato	50 mg/14 días/IV	≥ 12 meses	NO. Puede causar lesión renal o fenómenos de intolerancia durante su administración

En pacientes con SIDA es indispensable dar tratamiento antirretroviral y lograr un incremento en el recuento de CD4 por arriba 500/mm³.

En las formas diseminadas iniciar con anfotericina B liposomal y después utilizar azólicos. La duración del tratamiento se establece considerando cada caso de manera individual. (21)

Pronóstico

Como en la gran mayoría de enfermedades infecciosas, depende de factores de a) Hospedero; b) Agente y c) Ambiente. De los relacionados al paciente podemos mencionar la edad pues generalmente es más grave en ancianos, la comorbilidad como cáncer, SIDA, enfermedades autoinmunes o tratamientos

inmunosupresores como son los antiinflamatorios esteroideos de alta potencia.

Con relación al agente, las cepas B (cepas brown) son más agresivas pues la presencia de compuestos melánicos en el hongo permite evadir de manera eficaz los mecanismos de defensa del hospedero, además, las colonias de estas cepas B, presentan mayor número microconidios (comparadas con las cepas A (albinas) y debido al menor tamaño de las estructuras infectantes, llegan a las partes más profundas del parénquima pulmonar. Finalmente, en ambientes con mala ventilación y donde las personas realizan trabajos físicos demandantes (como los mineros dentro de minas subterráneas, aumenta la posibilidad de inhalar grandes cantidades de conidios que conducen a desarrollar infecciones más graves por una mayor cantidad de inóculo.

Referencias

1. Drouhet E. 2005. Historical introduction: evolution of knowledge of the fungi and mycoses from Hippocrates to the twenty-first century. En: *Medical Mycology*, pp.3-42. In Merz WG, Hay RJ (ed). Topley and Wilson's
2. *Microbiology and Microbial Infections*. Hodder Arnold ASM PRESS, London. 10ª ed.
3. Tewari RP, Wheat J, Ajello J. Histoplasmosis. En: *Medical Mycology*. In Merz WG, Hay RJ (ed). *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. Hodder Arnold ASM PRESS, London. 10ª ed.
4. Rodrigues AM, Beale MA, Hagen F, Fisher MC, Terra PPD, de Hoog S, Brilhante RSN, de Aguiar Cordeiro R, de Souza Collares Maia Castelo-Branco D, Rocha MFG, Sidrim JJC, de Camargo ZP. 2020. The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Stud Mycol*. 97:100095. doi: 10.1016/j.simyco.2020.02.001.
5. Sepúlveda VE, Williams CL, Goldman WE. Comparison of phylogenetically distinct *Histoplasma* strains reveals evolutionarily divergent virulence strategies. *mBio*. 2014 Jul 1;5(4):e01376-14. doi: 10.1128/mBio.01376-14. PMID: 24987093; PMCID: PMC4161242.
6. Babady NE, Buckwalter SP, Hall L, Le Febre KM, Binnicker MJ, Wengenack NL. Detection of *Blastomyces dermatitidis* and *Histoplasma capsulatum* from Culture Isolates and Clinical Specimens by Use of Real-Time PCR.
7. Taylor ML, Reyes-Montes MDR, Estrada-Bárceñas DA, Zancopé-Oliveira RM, Rodríguez-Arellanes G, Ramírez JA. Considerations about the Geographic Distribution of *Histoplasma* Species. *Appl Environ Microbiol*. 2022 Apr 12;88(7):e0201021. doi: 10.1128/aem.02010-21. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35262368; PMCID: PMC9004366.
8. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, McCotter O, Schwartz IS, Jackson BR, Chiller T, Bahr NC. 2020. Redrawing the maps for endemic mycoses. *Mycopathologia* 185(5):843–865. doi:10.1007/s11046-020-00431-2
9. Gonzalez-Ochoa A. Problemas de histoplasmosis [Histoplasmosis problems]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1949 Jan;28(1):38-45. PMID: 18111615
10. Marukutira T, Huprikar S, Azie N, Quan SP, Meier-Kriesche HU, Horn DL. Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry, a multicenter, observational study. *HIV AIDS* (Auckl). 2014 Mar 13;6:39-47. doi: 10.2147/HIV.S53910. PMID: 24648769; PMCID: PMC3958502.
11. Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, Sarosi GA. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep*. 2015 Jun 1;2(2):70-80. doi: 10.1007/s40475-015-0044-0. PMID: 26279969; PMCID: PMC4535725.
12. Kauffman CA. 2007. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 20(1):115–132. doi:10.1128/CMR.00027-06
13. Eissenberg LG, Goldman WE. Histoplasma variation and adaptive strategies for parasitism: new perspectives on histoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 1991 Oct;4(4):411-21. doi: 10.1128/CMR.4.4.411. PMID: 1747859; PMCID: PMC358209.
14. Mittal J, Ponce MG, Inessa Gendlina I, Nosanchu JD. *Histoplasma capsulatum*: Mechanisms for Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;422:157–191.
15. Bonifaz A, Chang P, Moreno K, Fernández-Fernández V, Montes de Oca G, Araiza J, Ponce RM. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Jun;34(4):481-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02974.x. Epub 2008 Nov 27. PMID: 19040507.

16. Gandhi V, Ulyanovskiy P, Epelbaum O. Update on the spectrum of histoplasmosis among hispanic patients presenting to a New York City municipal hospital: A contemporary case series. *Respir Med Case Rep*. 2015 Jul 29;16:60-4. doi: 10.1016/j.rmcr.2015.07.009. PMID: 26744657; PMCID: PMC4681960.
17. Méndez-Tovar LJ, Rangel-Delgado P, Hernández-Hernández F, Flores-García A, Galicia-Castellán G, Manzano-Gayosso P, Córdova Martínez E. 2019. Primer reporte de endocarditis infecciosa por *Histoplasma capsulatum* en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 57(3):100-5.
18. Azar MM, Hage CA. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2017 Jun;55(6):1612-1620. doi: 10.1128/JCM.02430-16. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28275076; PMCID: PMC5442517.
19. Babady NE, Buckwalter SP, Hall L, Le Febvre KM, Binnicker MJ, Wengenack NL. 2011. Detection of *Blastomyces dermatitidis* and *Histoplasma capsulatum* from culture isolates and clinical specimens by use of Real-Time PCR. *J Clin Microbiol* 49(9): 3204–3208. doi:10.1128/JCM.00673-11.
20. Cáceres DH, Samayoa BE, Medina NG, Tobón AM, Guzmán BJ, Mercado D, Restrepo A, Chiller T, Arathoon EE, Gómez BL. 2018. Multicenter validation of commercial antigenuria reagents to diagnose progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV/AIDS in two Latin American countries. *J Clin Microbiol* 56(6): e01959-17. doi:10.1128/JCM.01959-17.
21. Wilmes D, McCormick-Smith I, Lempp C, Mayer U, Schulze AB, Theegarten D, Hartmann S, Rickerts V. 2020. Detection of *Histoplasma* DNA from tissue blocks by a specific and a broad-range real-time PCR: tools to elucidate the epidemiology of histoplasmosis. *J Fungi* 6(4): 319. doi:10.3390/jof6040319.
22. McKinsey DS. Treatment and Prevention of Histoplasmosis in Adults Living with HIV. *J. Fungi* 2021 ; 7, 429 :1-12

Paracoccidioidomicosis

José Guillermo Pereira Brunelli, María Alexandra Mercado Amarilla

Definición

La paracoccidioidomicosis (PCM) es una micosis sistémica también conocida como “blastomicosis sudamericana” o “enfermedad de Lutz-Splendore” y es causada por el hongo dimorfo del género *Paracoccidioides*. Es una de las micosis sistémicas más importantes de América Latina y la que ocasiona preferentemente una afectación pulmonar y tegumentaria en personas expuestas a un ambiente rural (1).

Antecedentes históricos

El primer caso de PCM fue reportado por Adolfo Lutz (Figura 1) en el año 1908 (Instituto Bacteriológico de San Pablo, Brasil). Lutz reportó la presencia de células micóticas levaduriformes grandes y esféricas de carácter multigemantes en lesiones de la mucosa orofaríngea de dos pacientes. Esta afección fue reportada en primer lugar como *Mycose pseudococcidica*, pero años más tarde, este agente etiológico fue clasificado como *Zymonema*

brasiliensis por el microbiólogo italiano Splendore en 1912 (2). En el año 1930, Almeida aclaró la naturaleza del hongo mediante múltiples ensayos que consiguieron grandes aportes para la caracterización de este, denominando a este hongo *Paracoccidioides brasiliensis* (3).



Figura 1. Adolfo Lutz. Médico brasileño que reportó el primer caso de paracoccidioidomicosis en Brasil.

En el año 1940, Ribeiro introdujo las sulfamidas en el tratamiento de la PCM y así cambió el pronóstico de los pacientes infectados por este hongo. En 1958, los brasileños Lacaz y Sampaio, recomendaron el uso de anfotericina B para tratar las formas graves de la enfermedad (4).

En el año 2006, Matute y colaboradores estudiaron 75 aislados de este hongo y encontraron al menos tres especies crípticas y lo llamaron *Paracoccidioides brasiliensis* S1, PS2 y PS3. En el año 2014, Marcus M. Teixeira y colaboradores describieron la existencia de una nueva especie: *Paracoccidioides lutzii* (5). Mediante estudios moleculares se planteó la hipótesis de que el hongo patógeno *Paracoccidioides* está

compuesto por cinco especies filogenéticas, cuatro de las cuales componen el complejo de especies *brasiliensis* (6) y en el año 2017, Turissini y colaboradores proponen elevar a especies taxonómicas, y proponen los nombres de *P. brasiliensis*, *P. lutzii*, *P. americana*, *P. restrepiensis*, y *P. venezuelensis* (7). Por último, en el 2021 y 2023, en estudios realizados por Vilela y colaboradores, han propuesto los nombres *P. cetii* para la especie que causa la enfermedad en los delfines y *P. lobogeorgii* (antes *L. lobo*) para la especie que causa la enfermedad en el hombre (8,9).

Actualmente se siguen realizando estudios sobre esta micosis olvidada, que afecta a Latinoamérica y principalmente a Brasil (Figura 2).



Figura 2. Distribución geográfica de la paracoccidioidomicosis en relación con áreas endémicas y casos importados (12).

Etiología

Mediante identificación molecular y con base en análisis filogenéticos, se estableció que el género *Paracoccidioides* spp., se compone de siete especies, las primeras cinco: *Paracoccidioides brasiliensis sensu stricto* (S1), *Paracoccidioides americana* (PS2), *Paracoccidioides restrepiensis* (PS3), *Paracoccidioides*

venezuelensis (PS4) y *Paracoccidioides lutzii*. Estos hongos pertenecen a la familia *Onygenaceae*, orden *Onygenales* y con división *Ascomycota*.

Mediante identificación molecular y con base en análisis filogenéticos, se estableció que el género *Paracoccidioides* spp., se compone de siete especies,

las primeras cinco: *Paracoccidioides brasiliensis sensu stricto* (S1), *Paracoccidioides americana* (PS2), *Paracoccidioides restrepiensis* (PS3), *Paracoccidioides venezuelensis* (PS4) y *Paracoccidioides lutzii*. Estos hongos pertenecen a la familia *Onygenaceae*, orden *Onygenales* y con división *Ascomycota*.

Se caracterizan por ser de crecimiento dimórfico, es decir, según la temperatura, estos pueden alternar entre un crecimiento unicelular (levaduriforme) y otro multicelular (filamentoso) (10).

Actualmente se ha reportado la existencia de dos nuevas especies no cultivables; *Paracoccidioides lobogeorgii* y *Paracoccidioides cettii*. La última especie mencionada solo ha sido reportada en delfines (Figura 3) (8,9,11).

Aspectos epidemiológicos

La incidencia y prevalencia de las especies causantes de PCM es difícil de determinar. Debe tenerse en cuenta que los datos epidemiológicos de la PCM no se consideran absolutas; esto ocurre por una falta de información y una escasa notificación o reporte de casos. Muchos casos pasan desapercibidos debido a que son consideradas en muchos países como infecciones olvidadas (12).

Actualmente, datos de áreas endémicas de Latinoamérica, como Brasil y Colombia, sugieren un rango de incidencia que va de 1 a 4 casos por 100.000 habitantes por año, y en áreas hiperendémicas de Brasil la incidencia se encuentra en un rango de 9 a 40 casos por 100.000 habitantes al año (13).

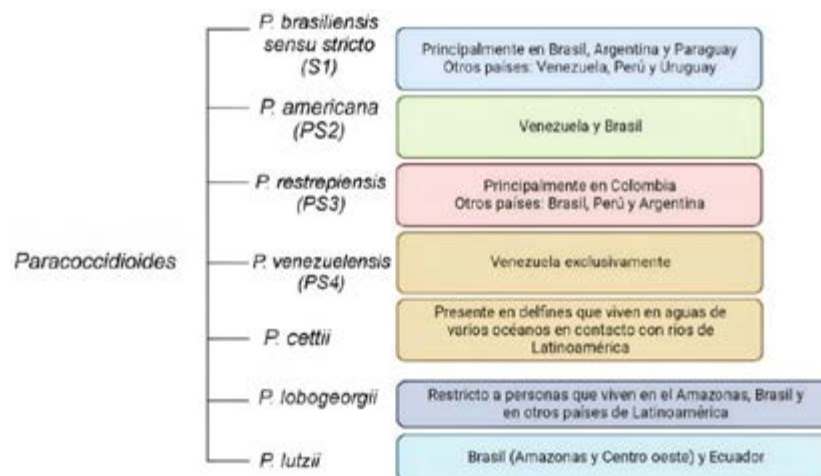


Figura 3. Clasificación de especies del género *Paracoccidioides* y su distribución geográfica.

Distribución geográfica

La distribución geográfica de las especies que causan PCM están restringidas a Latinoamérica. Se han reportado casos desde México hasta Uruguay, incluyendo además Argentina, por lo que la PCM queda entre los trópicos de Cáncer y Capricornio, siendo Brasil el país que posee el 80 % de los casos (San

Pablo, Paraná, Rio Grande del Sur, Goiás y Rondonia con mayor incidencia). Otros países donde se reportan un gran número de casos son Argentina, Ecuador, Perú, Bolivia, Paraguay y Uruguay. Las especies de *Paracoccidioides* son causales de una de las micosis más importantes en América Latina (12).

P. brasiliensis es predominante en América del Sur, especialmente en Brasil, Argentina y Paraguay. *P. americana* solo ha sido reportada en Venezuela y en Brasil. *P. restrepiensis* es endémica en Colombia y aunque se creía que era exclusiva de ese país, se han reportado casos de *P. restrepiensis* en Brasil, Argentina y Perú. *P. venezuelensis* es endémica y exclusiva en Venezuela y actualmente *P. lutzii* se distribuye principalmente en Brasil y Ecuador (12,14).

Respecto a las dos nuevas especies, la distribución de *P. lobogorgii* incluye a varios países de Latinoamérica, pero con mayor prevalencia en el Amazonas, Brasil. *P. cettii* se observó en delfines que habitan las costas de Estados Unidos, países de Latinoamérica y Japón (**Figura 3**). No se han notificado casos de PCM en Nicaragua, Belice, la mayoría de las islas del Caribe, Guyana, Surinam o Chile (8,11,12).

Se han notificado más de 100 casos de PCM no autóctonos en Europa, los Estados Unidos de América, Canadá, África y Asia; principalmente inmigrantes o viajeros de países endémicos (12)

Ecología y fuente de infección

El hongo *Paracoccidioides* se encuentra en el suelo, que puede ser la principal fuente de infección tanto en humanos como en animales, debido a la falta de evidencia de transmisión entre hospederos o reservorios y hospederos. Se asocia además con tasas moderadas a altas de precipitación, temperaturas suaves y suelos fértiles en áreas rurales. En humanos se han observado infecciones asociadas a trabajos agrícolas, forestales y donde se realizan grandes movimientos de suelo, lugar donde se encuentran los propágulos que son aspirados por el hospedero (14).

Se han descrito infecciones en animales salvajes y domésticos, y se ha aislado el hongo de armadillos de nueve bandas como *Dasypus novemcinctus*

y *Cabassus centrales*, por lo que se piensa que son los principales reservorios. Casos de PCM han sido reportados en menor proporción en conejillos de indias, puercoespín, oso hormiguero, hurones, perros, entre otros (14-16).

Sexo y edad

La PCM se observa con mayor frecuencia en hombres adultos mayores de 30 años. La infección en niños es muy poco frecuente, así como también en mujeres. Se estima que la proporción de infectados ocurre en 22:1 para hombres y mujeres, respectivamente. Estudios sugieren que la elevada producción de estrógenos en las mujeres inhibe la transición de la forma micelial a la levaduriforme en los pulmones, confiriendo así una protección. Se han demostrado que niñas preadolescentes, mujeres en menopausia y mujeres con desordenes hormonales son más propensas a sufrir estas infecciones debido a su bajo nivel de producción de 17 β -estradiol (14,17).

Factores de predisposición

- La PCM no se considera una infección oportunista, pero existen algunas características marcadas en los hospederos que desarrollan la forma crónica de la enfermedad, que es la forma clínica más frecuente. Entre ellas podemos citar:
- Tabaco, alcoholismo crónico y desnutrición.
- Factores ocupacionales (agricultores y obreros), sociales y económicos.
- Edad (generalmente mayores a 30 años) (18)
- Otros factores predisponentes son:
- Predisposición genética: Antígenos HLA-A9, HLA-B13, HLA-B40. IL12RB1 asociada a las formas crónicas multifocales (19).

- VIH/SIDA.
- Factores hormonales (estrógenos en mujeres) (20).

Patogenia

El mecanismo de infección no está bien establecido, pero se propone la inhalación de propágulos como vía infectiva (**Figura 4**). Estos propágulos provienen de pequeños filamentos (hifas) que forman los micelios que se encuentran en la naturaleza (forma micelial) a temperatura ambiente. Cuando se produce la esporulación del hongo, se liberan los propágulos o conidios y son inhalados por el hospedero desde el medioambiente. La incubación del hongo se produce a 37 °C en el interior de los alveolos pulmonares, siendo una temperatura óptima para favorecer su

transición dismórfica a su forma levaduriforme y se produce una infección pulmonar primaria. Un evento posterior puede ser la formación de focos pulmonares latentes o la diseminación hematógena del hongo a otros órganos y formación de focos latentes extrapulmonares. Así, tras un intervalo variable, que puede ser de hasta 60 años, el cuadro clínico puede evolucionar desde un foco latente a enfermedad diseminada. El equilibrio agente-hospedero suele estar relacionado con comorbilidades como el alcoholismo, la desnutrición y la inmunosupresión adquirida o iatrogénica (14,21).

Si bien esta enfermedad generalmente se caracteriza por presentar un foco pulmonar, pueden ocurrir lesiones cutáneas, subcutáneas o mucosas con diseminación hematógena, o afectar a otros órganos (22).

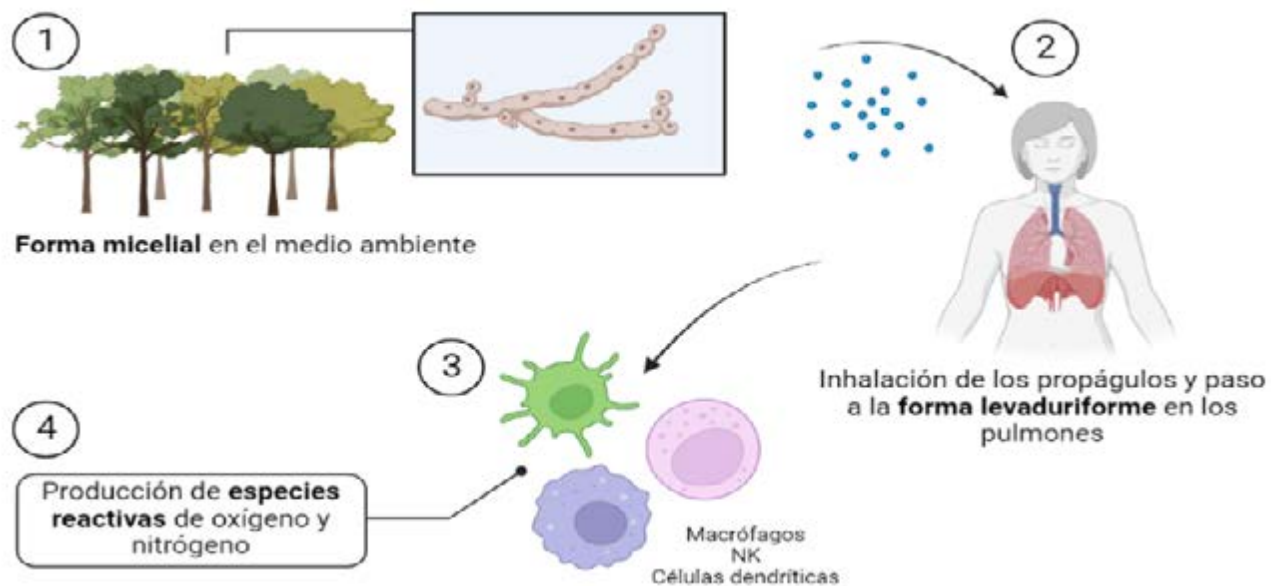


Figura 4. Ciclo de vida de *Paracoccidioides* spp. El hongo habita en la naturaleza y su crecimiento se ve favorecido a temperatura ambiente (25°C) y se encuentra en su forma micelial. Cuando se produce la esporulación, los propágulos o conidios quedan en el ambiente y son inhalados por el hospedero. Una vez que ingresa por vía respiratoria, se incuban en los pulmones a 37°C y transita a la forma levaduriforme. Este estado activa el sistema inmunitario del hospedero (macrófagos, células natural killer o NK y células dendríticas) y se producen especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RNS/ROS) en respuesta a la infección.

Paracoccidioides posee una glicoproteína extracelular de 43 kDa, que utiliza para adherirse e invadir a las células del organismo. Esta proteína participa en la patogénesis del hongo y tiene un efecto proteolítico sobre el colágeno, la elastina y la caseína. Este hongo también posee un mecanismo de escape del sistema inmunitario en el cual penetra los macrófagos del hospedero a través de los receptores TLR2/TLR4 y, además, puede permanecer en estado latente (23).

Aspectos clínicos

Debido a las diferentes formas clínicas que presenta la PCM, con el paso del tiempo han aparecido diferentes clasificaciones relacionadas a los órganos afectados. En el año 1987, un grupo de expertos propuso una clasificación que se ha convertido en una referencia para la enfermedad. Sus puntos principales son:

1. Infección por paracoccidioidomicosis: es la forma clínica en la que no se observa sintomatología específica y la enfermedad solo es detectada por prueba cutánea positiva.
2. Paracoccidioidomicosis (enfermedad): cuando se utiliza el término de “paracoccidiomicosis”, se refiere a la enfermedad propiamente dicha. Es decir, la forma clínica en la que la infección produce un avance agudo o crónico en el paciente (24,25).

2.1. Forma aguda o subaguda:

Esta clasificación también es conocida como forma juvenil de la PCM (representa el 5 a 25 % de los casos). Presenta una rápida progresión y es considerada una forma severa de la enfermedad por su elevada letalidad en niños y adolescentes. Afecta

a personas de sexo masculino y femenino en igual proporción. Las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre, pérdida de peso y aumento de volumen de los ganglios linfáticos, comprometiendo uno o más órganos (**Figura 5**). Lo más llamativo de esta forma clínica es que generalmente no existe afectación pulmonar (18).



Figura 5. Paciente con PCM juvenil. Presencia de lesiones granulomatosas en el tracto digestivo, ganglios linfáticos aumentados y fiebre prolongada. (Gentileza Dra. Irene Benítez, Asunción, Paraguay).

2.2. Forma crónica:

La forma adulta o crónica se presenta en un 80 a 90 % de los casos y es más frecuente en hombres adultos. Las manifestaciones clínicas se relacionan principalmente con la infección pulmonar e incluyen fiebre, malestar general, tos y disnea. Un tercio de los pacientes presentará secuelas pulmonares como fibrosis pulmonar, bullas e hipertensión pulmonares. Esto podría considerarse una reactivación y puede ocurrir meses o años después de la infección primaria.

La afectación pulmonar es la manifestación más frecuente. Los ganglios linfáticos agrandados no son comunes, excepto en los niños. En más del

50 % de los casos existe una diseminación hematológica con afectación de mucosas. Suele incluir lesiones laríngeas y faríngeas que dan lugar a disfonía, disfagia y estridor, así como placas granulomatosas en paladar, lengua, labios y regiones peribucales.

La afectación gingival es frecuente y puede conducir a la pérdida de dientes. Las erosiones bucales características similares a las moras (estomatitis de Aguiar-Pupo o estomatitis moriforme) se pueden relacionar con úlceras nasales y faríngeas (**Figura 6**).



Figura 6. Formas bucales y peribucales de la PCM. Figuras A y B: estomatitis moriforme en paladar duro. Figuras C, D (gentileza Dr. Roberto Arenas, Ciudad de México, México) y E (gentileza Dr. Antonio Guzmán, Asunción, Paraguay): gingivitis y periodontitis. Figura F: lesión granulomatosa y fibrosis en labios (boca de tapir). Figuras G y H: lesiones peribucales.



Figura 7. PCM ganglionar. (Gentileza Cátedra de Dermatología – Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay).

Se pueden observar adenopatías crónicas cervicales (**Figura 7**), junto con adenopatías axilares e inguinales. En el caso de afectación de los ganglios linfáticos intraabdominales, los pacientes pueden presentar dolor abdominal difuso e ictericia debido a la compresión de las vías biliares. También se puede observar obstrucción intestinal parcial. En casos de fibrosis de los ganglios linfáticos mesentéricos, puede presentarse síndrome de malabsorción (19,25).

Las lesiones cutáneas se observan en el 25 % de los casos. Son típicas las úlceras, las pápulas costrosas, los nódulos, las placas y las lesiones verrugosas. Generalmente, son causados por diseminación hematológica desde los pulmones, pudiendo producir hasta manifestaciones podales (**Figura 8**) (18,26).

La PCM puede dar además cuadros de hepatomegalia y esplenomegalia; puede afectar a las glándulas suprarrenales y en mucho menor frecuencia, el sistema nervioso central. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) por *Paracoccidioides* spp. representa una forma de diseminación linfohemática de la infección fúngica, en general, a partir de los pulmones. La frecuencia del compromiso neurológico es extremadamente variable y oscila entre el 9 % y el 25 % de los casos. Cuando existen otras localizaciones de la enfermedad, el diagnóstico del compromiso neurológico se facilita y puede sospecharse por los hallazgos en neuroimágenes (18,27) (**Figura 9**).



Figura 8. Manifestaciones podales de la PCM. A y B: placas granulomatosas en dedos del pie. C: placa descamativa en planta de pie. D: úlceras con bordes sobre elevados y fondo granulomatoso en dorso de pie. E: placa queratósica fisurada en el borde externo del pie derecho. F: úlcera de fondo granulomatoso, áreas costrosas y necróticas (gentileza doctor Arnaldo Aldama, Asunción, Paraguay).

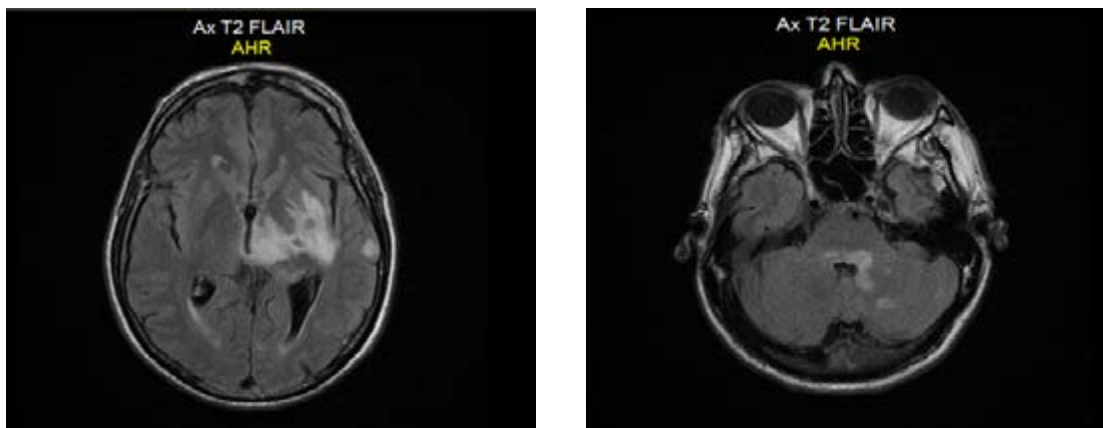


Figura 9. PCM con afectación del SNC. A y B: Múltiples lesiones nodulares intraparenquimatosas en RMN de encéfalo con contraste.

3. Paracoccidioidomicosis asociada a inmunosupresión:

En pacientes inmunocomprometidos se ha observado una forma clínica mixta de PCM, con características tanto de formas crónicas como agudas de la enfermedad. La afectación pulmonar puede coincidir con afectación de hígado y bazo. En pacientes con formas mixtas, existe compromiso cutáneo múltiple y exuberante (**Figura 10**); lesiones óseas líticas; y la afectación

del sistema nervioso central puede estar presente, lo que indica una enfermedad grave. Los pacientes con VIH coinfectados con PCM constituyen la mayor parte de los pacientes inmunodeprimidos con PCM (**Figura 11**); sin embargo, también se han notificado casos de PCM en pacientes trasplantados y en aquellos que reciben terapia inmunobiológica (28).



Figura 10. PCM en paciente HIV. A. Tumefacción ganglionar cervical. B. Placas eritemato descamativas y costrosas en piel (gentileza doctora Stella Samaniego, Asunción, Paraguay).



Figura 11. PCM diseminada en paciente HIV. A, B y C: úlceras costrosas y necróticas en piel. D: lesión tipo estomatitis moriforme en garganta

4. Secuela por paracoccidioidomycosis: frecuentemente obstrucción pulmonar crónica, disfonía, afección laríngea (22).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio a través de microscopía sigue siendo el método estándar de oro para diagnosticar PCM. Esto puede mostrar la presencia del agente etiológico en fluidos biológicos y secciones de tejido, o el aislamiento del hongo de muestras clínicas. También se utilizan

otras herramientas, como cultivos, ensayos de inmunodifusión y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se pueden recolectar diferentes tipos de muestras clínicas como: raspados de tejidos, esputo, lavado broncoalveolar (BAL), líquido cefalorraquídeo (LCR) y aspirado de ganglios linfáticos. Biopsias de tejidos y esputos, son los que se recogen con mayor frecuencia. Se necesita un procesamiento previo de algunas muestras para aumentar su sensibilidad a los métodos de detección, incluida la centrifugación (para esputo, BAL, LCR y aspirado de ganglios linfáticos) y maceración de tejidos (12).

Examen directo y frotis

El método de referencia para el diagnóstico de la PCM se establece por el hallazgo de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides* spp. en exámenes microbiológicos de esputo u otras muestras clínicas, como raspados de piel o material de aspiración de ganglios linfáticos después de la clarificación con KOH al 10 %. En el examen

micológico directo positivo se observan levaduras grandes (5–40 μ m) que tienen una pared celular gruesa y birrefringente con brotes únicos o múltiples. Estos brotes múltiples tienen forma de “timón marino” o “Mickey Mouse” y se consideran hallazgos patognomónicos en el diagnóstico de PCM. También son útiles tinciones como: tinción de Wright, Giemsa, PAS, Gomori-Grocott y negro de clorazol (3,29) (**Figura 12**).

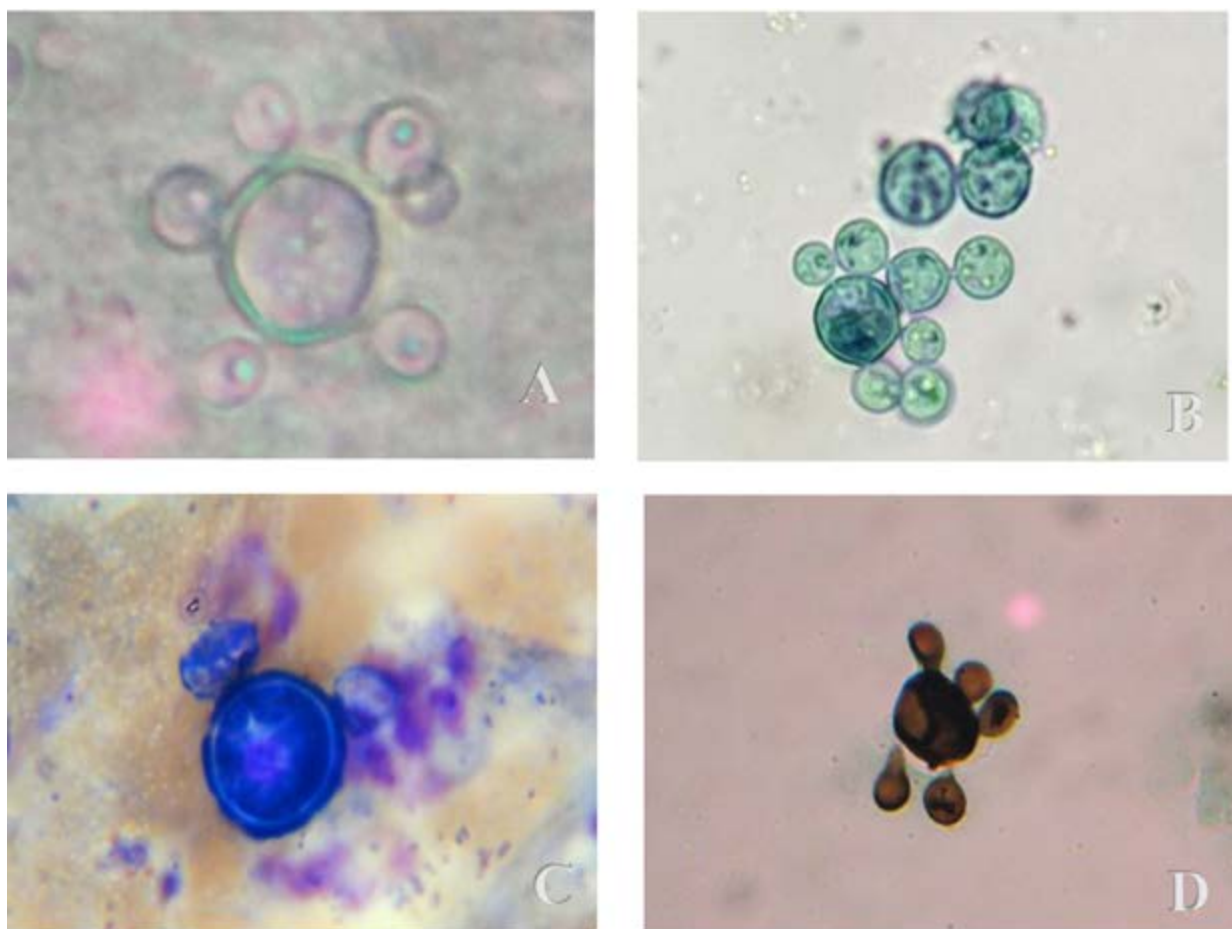


Figura 12. Levaduras multigemantes de *Paracoccidioides* spp. en: A: KOH al 20 %. B: negro de clorazol. C: tinción de Giemsa. D: tinción de Gomori - Grocott.

Cultivos

Paracoccidioides tarda un promedio de 3 a 6 semanas en crecer en medios de cultivo de hongos. No obstante, el crecimiento de este hongo varía en los diferentes estudios, con una sensibilidad del 80 al 97 % de los casos. Los resultados deben evaluarse unas 4 semanas después del cultivo de la muestra a 25 °C y/o 37 °C. Para reducir el tiempo de cultivo en curso, las muestras deben cultivarse simultáneamente a 25 °C y 37 °C. Los medios de cultivo más utilizados

son agar Sabouraud, agar Mycosel, agar Fava-Netto y agar BHI con sangre (**Figura 13**). La recuperación exitosa de *Paracoccidioides* de muestras clínicas depende de varios factores, incluidos los medios de cultivo y la cantidad de tubos o placas sembradas, además de la descontaminación con antibióticos de las muestras respiratorias. A pesar de su lentitud, siempre se recomienda el cultivo porque permite la identificación de especies mediante biología molecular (12,29).

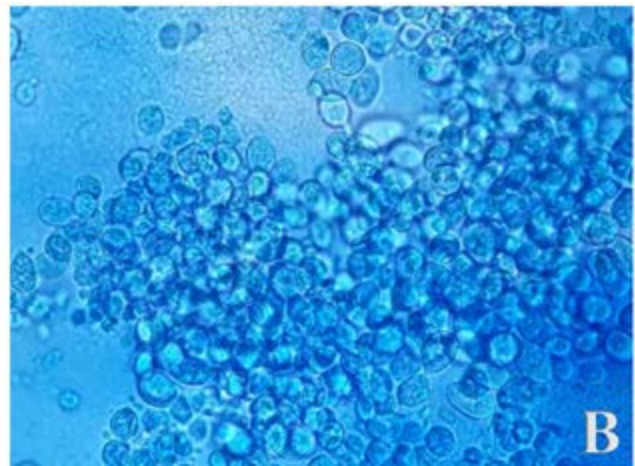
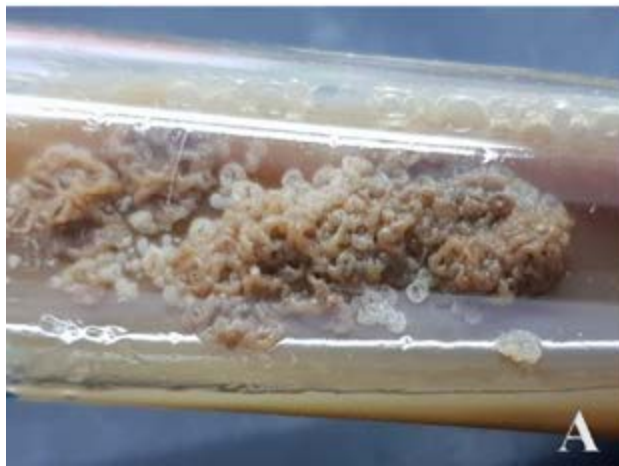


Figura 13. Cultivo de *Paracoccidioides* spp. en fase levaduriforme incubado a 36°C. A: colonias cerebriformes de color beige en agar BHI con sangre. B: examen en fresco del cultivo, levaduras multigemantes con azul de lactofenol.

Serología

Los ensayos serológicos para paracoccidioidomycosis son muy útiles para otorgar un diagnóstico presuntivo en el laboratorio clínico. También son ensayos que proveen información sobre el pronóstico de la enfermedad y permiten el seguimiento del paciente. Estos ensayos consisten en detectar anticuerpos en fluidos biológicos. Una técnica muy utilizada es la doble inmunodifusión (DID), que permite

cuantificar el nivel de anticuerpos circulante en el paciente. Otras pruebas utilizadas son: ELISA, contra inmunoelectroforesis (CIE), prueba de aglutinación en látex y *Western blot* (30).

Estas técnicas permiten detectar anticuerpos contra dos exoantígenos de *Paracoccidioides* spp.; una glucoproteína de 43 kDa y otra de 27 kDa, con una sensibilidad aproximada a 85 %. Debe tenerse en

cuenta que estos ensayos fueron desarrollados con antígenos de *P. brasiliensis* por lo cual podrían presentarse resultados falsos negativos con *P. lutzii* (29).

Diagnóstico molecular

En el último siglo, las herramientas moleculares han proporcionado información crucial para la clasificación taxonómica y el manejo epidemiológico, diagnóstico y terapéutico de hongos patógenos. Varios métodos moleculares, incluidas las técnicas derivadas de PCR, han abierto las puertas para el diagnóstico temprano de enfermedades fúngicas y la identificación de agentes etiológicos. Se ha encontrado que la PCR, la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP), la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR), la PCR anidada y semi anidada y el ensayo de PCR dúplex detectan material genético de *Paracoccidioides* directamente de muestras clínicas. La mayoría de los ensayos se basan en marcadores primarios, como el gen GP43 y la región del espaciador transcrito interno (ITS) del ADN ribosómico (31).

A pesar de tener una sensibilidad y especificidad similar al examen directo y las técnicas histopatológicas, los métodos moleculares pueden tener un mejor rendimiento con materiales con una baja carga de infección (suero, BAL, LCR) y pueden ser más sensibles que la serología. Sin embargo, el enfoque molecular se realiza en base a pruebas “in house”, para las cuales actualmente faltan evaluaciones de calidad externas. Además, el uso de técnicas moleculares para diagnosticar hongos causantes de enfermedades directamente de la muestra clínica es un desafío debido a la complejidad de la extracción de ADN.

El conocimiento está en constante evolución en el estudio de los hongos, y estas técnicas aún no están validadas para su uso en el diagnóstico de

rutina de la PCM. Además, vale la pena enfatizar que las pruebas moleculares son costosas y la mayoría de la población afectada por PCM pertenece a países en vías de desarrollo (32).

Tipificación molecular

Aunque las técnicas clásicas de laboratorio brindan información valiosa debido a la presencia de formas patogénicas de *Paracoccidioides* spp., los diagnósticos basados en ácidos nucleicos gradualmente están reemplazando o complementando los ensayos bioquímicos e inmunológicos basados en cultivos en la práctica rutinaria de laboratorio de microbiología. Recientemente, los cambios taxonómicos impulsados por la secuenciación genómica completa de *Paracoccidioides* han resaltado la necesidad de reconocer las especies, lo que podría determinar mejor la taxonomía de *Paracoccidioides*. En este escenario, las técnicas clásicas de laboratorio no tienen un poder discriminatorio significativo sobre los agentes.

Por otro lado, varios métodos basados en PCR pueden detectar polimorfismos en el ADN de *Paracoccidioides* y, por lo tanto, apoyar la identificación de especies. La secuenciación de ADN es el método más utilizado, pero también existen otros métodos como: PCR en tiempo real (qPCR), Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR – RFLP), Amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y la Hibridación fluorescente in situ (FISH) (33).

La caracterización molecular de aislados clínicos de *Paracoccidioides* spp. permite una mejor comprensión de las correlaciones que involucran especie/genotipo, distribución geográfica, fenotipo clínico, preferencia del hospedero, frecuencia de re-infección, evolución del patógeno y respuesta terapéutica (34,35).

Examen histopatológico

El examen histopatológico es una herramienta valiosa (sensibilidad $\geq 95\%$) para el diagnóstico de PCM. Las secciones se pueden teñir con hematoxilina/eosina (H & E), metenamina de plata de Grocott y ácido peryódico de Schiff (PAS). Estas dos últimas son tinciones específicas que aumentan la sensibilidad. Cuando se tiñe con H&E, se puede observar una respuesta inflamatoria en la interacción

parásito-hospedero. También se pueden observar granulomas en organización o una combinación de infiltrados supurativos y granulomatosos (**Figura 14**). Si las muestras son suficientes, se puede realizar además examen directo y cultivo de tejidos. Cabe mencionar que las muestras biológicas para examen histológico se fijan en solución de formol al 10 %. Para el cultivo, las muestras de biopsia y tejido deben colocarse en un recipiente estéril bajo una solución salina fisiológica estéril (12).

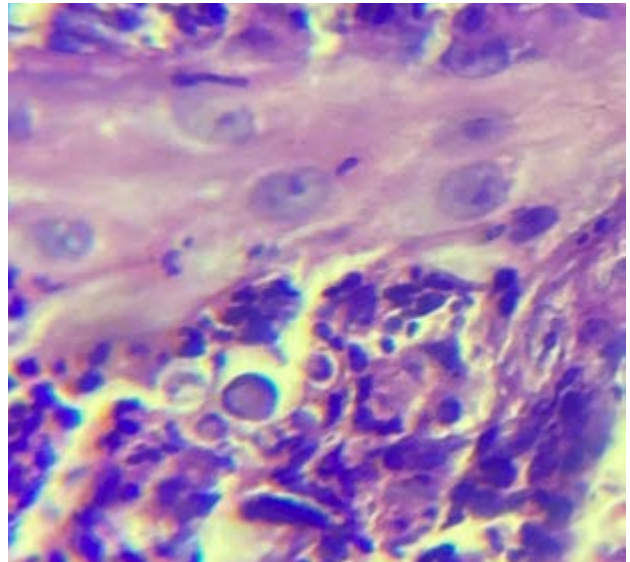
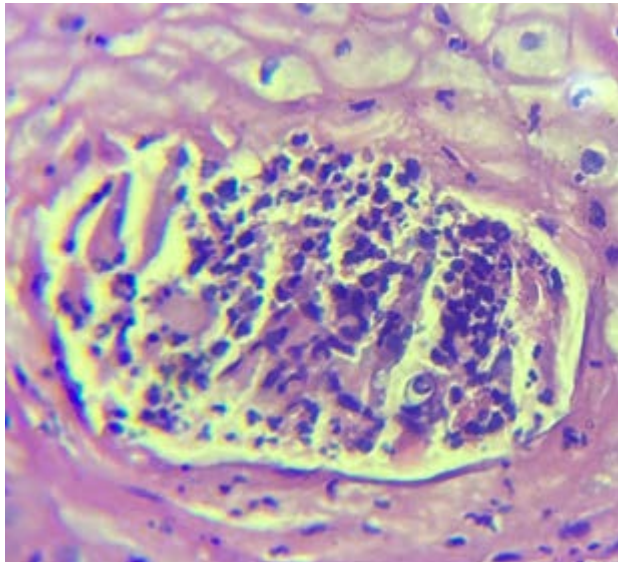


Figura 14. Coloración de HE: granulomas de células epitelioides con presencia de levaduras de pared birrefringente y multigermantes. Gentileza Dra. Beatriz Di Martino/ Dra. Pierina Samaniego, Asunción, Paraguay.

Diagnóstico diferencial

En pacientes con PCM mucocutánea, el diagnóstico diferencial debe incluir leishmaniasis, histoplasmosis, esporotricosis de placa fija, tuberculosis, cromoblastomycosis, lepra, sífilis y neoplasias. En personas con PCM aguda, los médicos

deben preocuparse por las neoplasias hematológicas, histoplasmosis, tuberculosis y leishmaniasis visceral. Es importante recordar que muchas enfermedades infecciosas comparten las mismas áreas endémicas que la PCM (18) (**Figura 15**).



Figura 15. Diagnóstico diferencial de PCM. A y B: leishmaniasis mucosa. C: carcinoma. D: histoplasmosis en paciente HIV.

Tratamiento

El tratamiento de la PCM ha evolucionado en las últimas décadas y las opciones antimicóticas actuales son cotrimoxazol, triazoles y anfotericina B (25).

El itraconazol (ITZ) es la primera opción terapéutica para las presentaciones leves a moderadas de PCM, con una dosis de 200 mg/día; presenta tasas de respuesta del 85-90 % y un perfil de tolerancia adecuado. Actualmente, el fármaco está disponible en casi todos los países de América Latina, pero generalmente se encuentran solamente en hospitales públicos de referencia y en el ambiente privado con un costo elevado. Además, las formulaciones intravenosas de itraconazol no

están fácilmente disponibles y la absorción oral de las cápsulas es variable, lo que conduce a niveles plasmáticos que pueden estar por debajo a los valores deseados. Para superar esta limitación, se desarrolló una nueva formulación de ITZ, denominada Super BioAvailable (SUBA)-itraconazol, con una biodisponibilidad relativa del 180 % en comparación con el itraconazol convencional (C-ITZ) y una biodisponibilidad absoluta de hasta el 90 %. De hecho, algunos estudios sugirieron una menor variabilidad de SUBA en comparación con las cápsulas de C-ITZ, especialmente en condiciones de ayuno (12,18) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Esquema terapéutico de la PCM para adultos y niños, con formas leves, moderadas y graves de la enfermedad

Esquema terapéutico de la PCM		
Itraconazol	Adultos - 200 mg/día Una vez al día Niños – > 30 kg o >5 años = 5 a 10mg/kg/día	Forma leve: 6 a 9 meses Forma moderada: 12 a 18 meses
Trimetoprim - Sulfametoxazol	Adultos -1200 mg + 480 mg c/ 12 h Niños – 50mg/Kg + 10mg/Kg c/ 12 h	Forma leve: 12 meses Forma moderada: 18-24 meses
Anfotericina B	Desoxicolato: 0,5 a 1,0 mg/Kg/día, Formulación lipídica: 3 a 5 mg/Kg/día	Forma severa: 2 a 4 semanas.

Las sulfanilamidas fueron los primeros agentes utilizados para tratar la PCM en la década de 1940 y, hasta ahora, el cotrimoxazol se ha utilizado ampliamente en América del Sur para tratar las formas leves y moderadas de la PCM, debido a su menor costo que el itraconazol. También tiene las ventajas de las formulaciones orales y venosas, una buena absorción con niveles séricos predecibles y menos interacciones farmacológicas que los azoles. La duración del tratamiento puede variar de 6 a 18 meses con itraconazol y de 12 a 24 meses con cotrimoxazol. Ninguna evidencia in vitro o in vivo sugiere que las diferentes especies de *Paracoccidioides* requieran modificaciones en las dosis de agentes antifúngicos o la duración del tratamiento (36).

Las formas graves y diseminadas deben tratarse con anfotericina B durante 2-4 semanas hasta la estabilización clínica y luego pasar al mantenimiento del tratamiento oral. Se prefieren las formulaciones de lípidos (3 a 5 mg/kg/día) porque son menos tóxicas que el desoxicolato. Desafortunadamente, su

disponibilidad es limitada en Latinoamérica. Si la anfotericina B está contraindicada, una dosis alta de cotrimoxazol intravenoso (1200 mg/480 mg cada 12 horas) puede ser una alternativa (22,37).

Los triazoles de segunda generación (voriconazol, posaconazol e isavuconazol) no se han usado mucho para tratar la PCM. Su alto costo aún impide su uso a gran escala, pero se espera que sean posibles sustitutos del itraconazol cuando este no se tolera. En particular, la mayoría de los países endémicos de América Central y del Sur informaron un acceso limitado a posaconazol e isavuconazol (12,37).

Un desafío importante en el tratamiento eficaz de la PCM es la necesidad de un uso prolongado de antimicóticos, lo que conduce a un cumplimiento deficiente. Además, a pesar del tratamiento a largo plazo, las secuelas, debidas a procesos inflamatorios crónicos y fibrosis, pueden afectar profundamente a los órganos(12).

Referencias

1. Sánchez-Saldaña L, Galarza C, Matos-Sánchez R. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: paracoccidioidomicosis.. *Dermatol Peru* [Internet]. 2010 [cited 2024 Feb 4];20(1). Available from: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v20_n1/pdf/a09v20n1.pdf
2. Lutz A. Uma micose pseudococcídica localizada na boca e observada no Brasil. Contribuicao ao conhecimento das hifoblastomicoses americanas. *Trabalhos sobre dermatologia e micologia*. [Internet]. 3rd ed. Vol. 1. 1908 [cited 2024 Feb 4]. 483–494 p. Available from: <https://www.bvsalutz.coc.fiocruz.br/lildbi/docsonline/pi/textos/Micose-pseudococcidica-localizada-na-boca-e-observ.pdf>
3. Canteros CE. Paracoccidioidomicosis: Crónica de una enfermedad olvidada. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 4];78(3):180–4. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802018000300006&lng=es.
4. Lacaz C da S SS. Tratamento da blastomicose sul-americana con anfotericina B. Resultados preliminares. *Rev Paul Med* . 1958;52:443–500.
5. De Melo Teixeira M, Theodoro RC, De Oliveira FFM, MacHado GC, Hahn RC, Bagagli E, *et al*. Paracoccidioides lutzii sp. nov.: Biological and clinical implications. *Med Mycol*. 2014;52(1):19–28.
6. Teixeira MM, Theodoro RC, de Carvalho MJA, Fernandes L, Paes HC, Hahn RC, *et al*. Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the Paracoccidioides genus. *Mol Phylogenet Evol*. 2009 Aug;52(2):273–83.
7. Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, McEwen JG, Matute DR. Species boundaries in the human pathogen Paracoccidioides. *Fungal Genetics and Biology*. 2017 Sep 1;106:9–25.
8. Vilela R, de Hoog S, Bensch K, Bagagli E, Mendoza L. A taxonomic review of the genus Paracoccidioides, with focus on the uncultivable species. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Apr 1;17(4).
9. Vilela R, Huebner M, Vilela C, Vilela G, Pettersen B, Oliveira C, *et al*. The taxonomy of two uncultivated fungal mammalian pathogens is revealed through phylogeny and population genetic analyses. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
10. Mattos K, Cocio TA, Chaves EGA, Borges CL, Venturini J, de Carvalho LR, *et al*. An update on the occurrence of paracoccidioides species in the midwest region, brazil: Molecular epidemiology, clinical aspects and serological profile of patients from mato grosso do sul state. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 1;15(4).
11. Vilela R, Bossart GD, St. Leger JA, Dalton LM, Reif JS, Schaefer AM, *et al*. Cutaneous granulomas in dolphins caused by Novel uncultivated paracoccidioides brasiliensis. *Emerg Infect Dis*. 2016 Dec 1;22(12):2063–9.
12. Peçanha PM, Peçanha-Pietrobon PM, Grão-Velloso TR, Rosa Júnior M, Falqueto A, Gonçalves SS. Paracoccidioidomycosis: What We Know and What Is New in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Fungi*. 2022 Oct 1;8(10).
13. Arias Ramos D, Alzate JA, Giraldo Montoya ÁM, Trujillo YA, Arias Ramos LY. Thinking in paracoccidioidomycosis: A delayed diagnosis of a neglected tropical disease, case report and review of clinical reports and eco-epidemiologic data from Colombia since the 2000. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 10;20(1).
14. Chaves AFA, Navarro MV, de Barros YN, Silva RS, Xander P, Batista WL. Updates in paracoccidioides biology and genetic advances in fungus manipulation. *Journal of Fungi*. 2021 Feb 1;7(2):1–28.
15. De Souza Scramignón-Costa B, Almeida-Silva F, Wanke B, Weksler M, Moratelli R, Do Valle ACF, *et al*. Molecular eco-epidemiology of Paracoccidioides brasiliensis in road-killed mammals reveals Cerdocyon thous and Cuniculus paca as new hosts harboring this fungal pathogen. *PLoS One*. 2021 Aug 1;16(8 August).

16. Hrycyk MF, Garcia Garces H, Bosco S de MG, de Oliveira SL, Marques SA, Bagagli E. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*, *P. lutzii* and related species: infection in armadillos, soil occurrence and mycological aspects. *Med Mycol*. 2018 Nov 1;56(8):950–62.
17. de Brito TGN, Taborda M, Provenci B, Costa AN, Benard G. A case-control study of paracoccidioidomycosis in women: The hormonal protection revisited. *Journal of Fungi*. 2021 Aug 1;7(8).
18. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, de Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017 Sep 1;50(5):715–40.
19. Mendes RP, Cavalcante R de S, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. *Open Microbiol J*. 2017 Nov 2;11(1):224–82.
20. Shankar J, Wu TD, Clemons K V., Monteiro JP, Mirels LF, Stevens DA. Influence of 17 β -estradiol on gene expression of *paracoccidioides* during mycelia-to-yeast transition. *PLoS One*. 2011 Dec 14;6(12).
21. De Oliveira HC, Assato PA, Marcos CM, Scorzoni L, De Paula E Silva ACA, Da Silva J de F, et al. *Paracoccidioides-host interaction: An overview on recent advances in the paracoccidioidomycosis*. Vol. 6, Frontiers in Microbiology. Frontiers Research Foundation; 2015.
22. Marques SA. Paracoccidioidomycose: Atualização epidemiológica, clínica, diagnóstica e terapêutica. *An Bras Dermatol*. 2013 Sep;88(5):700–11.
23. Giusiano G. *The Trojan Horse Model in Paracoccidioides: A Fantastic Pathway to Survive Infecting Human Cells*. Vol. 10, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2021.
24. Franco¹ M, Montenegro¹ R, Mendes² RP, Marques² SA, Dillon² NL, Gerusa N, et al. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1987;20(2):129–32.
25. Marques SA. Paracoccidioidomycosis. *Clin Dermatol*. 2012;30(6):610–5.
26. Alvares BA, Gracia CAL, Marques MEA, Marques SA. Paracoccidioidomycosis: an uncommon clinical presentation. *An Bras Dermatol*. 2020 Nov 1;95(6):740–2.
27. de Macedo PM, Falcão EMM, Freitas DFS, Freitas AD, Coutinho ZF, Muniz M de M, et al. Neuro-paracoccidioidomycosis: A 13-year cohort study, rio de janeiro, brazil. *Journal of Fungi*. 2020 Dec 1;6(4):1–8.
28. Peçanha PM, Bahiense IC, Kruschewsky WLL, Biasutti C, Júnior CUGF, Pinheiro BG, et al. Paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides brasiliensis* S1 associated with acquired immunodeficiency syndrome: A case report. *Rev Iberoam Micol*. 2021 Jan 1;38(1):5–8.
29. Zancoppe-Oliveira RM, Pizzini CV, de Medeiros Muniz M, do Valle ACF, Almeida-Paes R. Diagnostic Aspects of Paracoccidioidomycosis. *Curr Trop Med Rep*. 2014 Jun 1;1(2):111–8.
30. Rodrigues AM, Kubitschek-Barreira PH, Pinheiro BG, Teixeira-Ferreira A, Hahn RC, de Camargo ZP. Immunoproteomic analysis reveals novel candidate antigens for the diagnosis of paracoccidioidomycosis due to *paracoccidioides lutzii*. *Journal of Fungi*. 2020 Dec 1;6(4):1–36.
31. Fernández NB, Toranzo A, Farias L, Canteros CE. Mycological diagnosis of paracoccidioidomycosis in a hospital from a nonendemic area: classical and molecular methods. *Biomedica*. 2023;43:132–43.
32. Pinheiro BG, Hahn RC, de Camargo ZP, Rodrigues AM. Molecular tools for detection and identification of *paracoccidioides* species: Current status and future perspectives. *Journal of Fungi*. 2020 Dec 1;6(4):1–24.
33. Pinheiro BG, Pôssa AP, Terra PP Della, de Carvalho JA, Ricci G, Nishikaku AS, et al. A new duplex pcr-assay for the detection and identification of *paracoccidioides* species. *Journal of Fungi*. 2021 Mar 1;7(3):1–20.

34. Andrade-Silva J, Andrade-Silva LE, Paes HC, Alves L, Rosa A, Tenório BG, *et al.* Molecular epidemiology of paracoccidioides spp. Recovered from patients with paracoccidioidomycosis in a teaching hospital from minas gerais state of Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Nov 1;15(11).
35. Teixeira MM, Theodoro RC, Nino-Vega G, Bagagli E, Felipe MSS. Paracoccidioides Species Complex: Ecology, Phylogeny, Sexual Reproduction, and Virulence. *PLoS Pathog.* 2014 Oct 1;10(10).
36. da Mota Menezes V, Soares BG, Fontes CJF. Drugs for treating paracoccidioidomycosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006 Apr 19;
37. Shikanai-Yasuda MA. Tratamento da paracoccidioidomicose. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015 Sep

Blastomycosis

Francisca Hernández Hernández, Luis J. Méndez Tovar

Introducción

Infección micótica sistémica y endémica de inicio pulmonar causada por hongos dimórficos del género *Blastomyces*. Generalmente es de evolución crónica y ocasiona formación de granulomas.

La primera descripción fue realizada por Gilchrist en 1894 y el agente observado fue llamado *B. dermatitidis*. Se consideró único agente de la patología por más de 100 años. (1,2) En 2011, por estudios de genética, se describen dos variedades, una conservó el nombre original y a la segunda se le llamó *B. gilchristii*, a partir de ese año, se han descrito cinco nuevas especies: *B. percursorus* (2017); *B. helicus* (2018) hongo inicialmente clasificado como *Emmonsia helica*; *B. silverae* (2018); *B. emzantzi* (2020); y *B. parvus*. (3)

Ecología de los agentes

Aunque aún faltan muchos estudios acerca de todas las especies, se considera que el hongo se desarrolla en la naturaleza (forma filamentosa de vida libre) en zonas con clima templado o frío de áreas boscosas, húmedas con gran cantidad de material orgánico vegetal en los suelos y que generalmente presentan un pH ligeramente ácido por la descomposición por bacterias u hongos.

Estas condiciones se encuentran principalmente en el noreste de los Estados Unidos de América y sureste de Canadá, región conocida como zona de los Grandes Lagos y que geográficamente son las zonas endémicas de esta micosis humana, pero también se presentan muchos casos en otros animales, principalmente en perros (**Figura 1**).

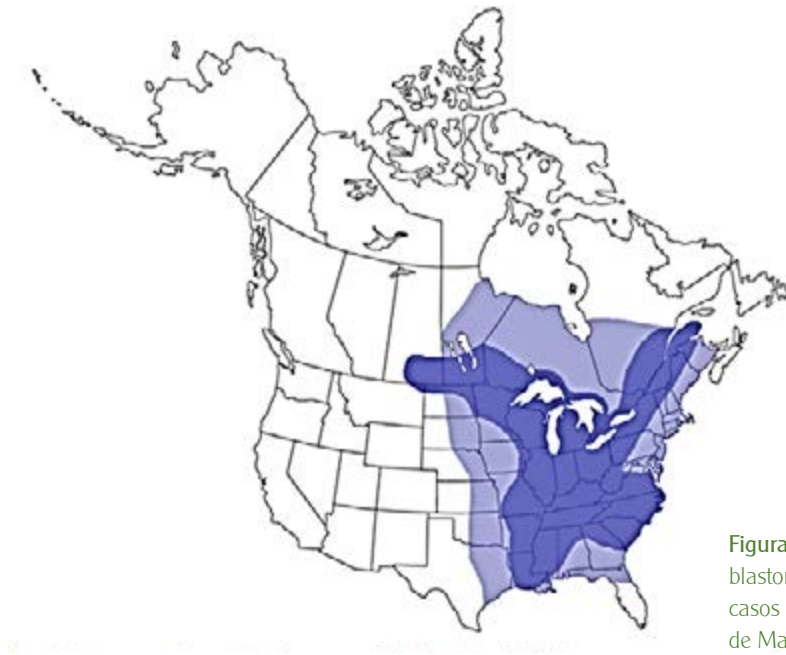


Figura 1. Área geográfica donde habitan los agentes de la blastomycosis y que es donde se presentan la mayoría de los casos clínicos tanto en humanos como en animales (Tomado de Mazi B. *et al.* *Infec Clin Dis N Am* 35 2021;35: 515-30). (4)

Es difícil aislar a los agentes a partir de las zonas endémicas, pero en las dos últimas décadas, las técnicas moleculares aplicadas a muestras de suelos han permitido establecer con mayor precisión el hábitat de este género y también determinar la existencia de especies nuevas. (4)

Características de los agentes

Los estudios morfológicos, pero, principalmente los moleculares, ubican a los agentes de esta infección en el Phylum Ascomycota, familia Onygenaceae, con gran proximidad genética con *Paracoccidioides* spp., e *Histoplasma* spp., hongos con los que comparte mecanismos de infección y de fisio patogenia, además del dimorfismo que presentan todos los hongos causantes de micosis sistémicas.

Los hongos que integran el género *Blastomyces* presentan una fase de vida libre y semejante a la

obtenida en cultivos mantenidos a 25°C. En medios de cultivo de 2 a 4 semanas de incubación se desarrollan colonias blanquecinas, algodonosas de crecimiento lento que se tornan amarillentas u ocreas al paso de las semanas (**Figura 2**). Al microscopio se observan filamentos finos de 2 a 3 µm de diámetro, septados e incoloros (hialinos) a partir de los que se desarrollan conidióforos cortos únicos, o a veces conidióforos secundarios (*B. percursoris*), que dan origen a conidios piriformes, generalmente escasos de 3 a 5 µm de diámetro. Estos microconidios son considerados como la forma infectante de la enfermedad (**Figura 3**).

Es probable que en la naturaleza se desarrolle también la forma sexuada de estos hongos llamada *Ajellomyces dermatitidis* y que por su morfología ubica a este género dentro de los Ascomycetes (forman ascas con ascosporas) (3).

Dentro del hospedero, las condiciones ecológicas completamente a las ambientales (temperatura



Figura 2. Cultivo de tres semanas de incubación a 25 °C en medio ADS con antibióticos con colonias vellosas de crecimiento lento.

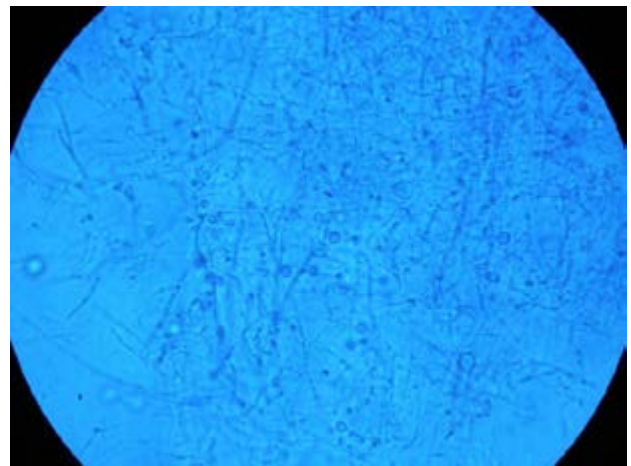


Figura 3. Filamentos finos, septados, hialinos y microconidios redondos y/o piriformes característicos de *Blastomyces* spp.

de 37 °C; 50 % a 55 % de H₂O; pH 7.35 a 7.45; incremento de CO₂ y disminución de O₂, entre otros factores) inducen cambios fisiológicos, morfológicos y metabólicos extremos. Los microconidios del hongo que se transforma en levaduras unigermantes, entre 8 y 15 µm de diámetro.

En algunas de ellas, se distingue una pared con doble contorno. Las gemaciones son de cuello amplio y generalmente permanecen unidas a la célula madre formando imágenes que semejan “huella de zapato” (**Figura 4**). Las levaduras pueden ser

multinucleadas observándose dos o incluso cuatro núcleos. En los tejidos afectados, se observan granulomas rodeados de extensas zonas de fibrosis (2,5).

Epidemiología de la enfermedad

La incidencia precisa aun en países desarrollados como EUA es desconocida pues no es de reporte obligatorio en la mayoría de los estados. Algunas casuísticas reportan Incidencia de 0.2 a 1.94 casos

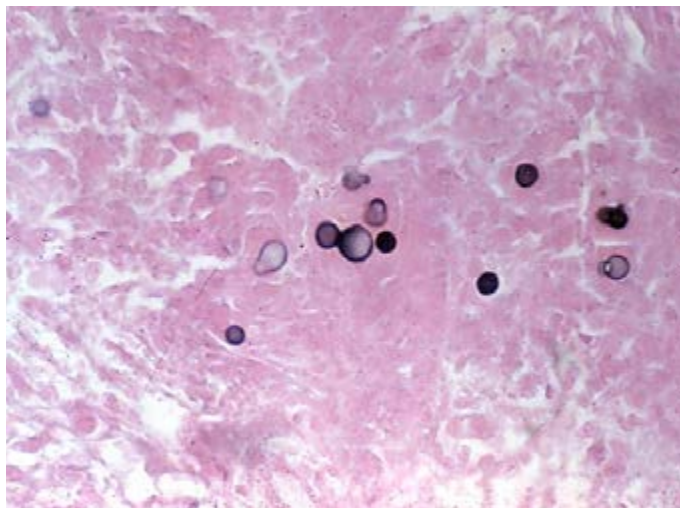


Figura 4. Corte histológico donde se observan levaduras multigemantes con gemaciones de cuello amplio.

por cada 100,000 habitantes, mientras que en áreas hiperendémicas excede 100 casos por cada 100,000 habitantes.

Los casos clínicos de EUA se reportan en cinco estados: Arkansas, Luisiana, Michigan, Minnesota y Wisconsin que comprenden los valles de los ríos Ohio y Mississippi y la región de los Grandes Lagos.

En Canadá se presenta principalmente en Ontario, Quebec, Manitoba y Saskatchewan (4).

En México hay menos de 10 casos publicados y todos ellos se presentaron en personas que trabajaron y vivieron por temporadas largas en EUA. Es importante también el reporte de casos clínicos en animales mamíferos de compañía o de vida libre que comparten el hábitat con los humanos y que también son susceptibles de esta infección (2).

En otros continentes hay casos en pacientes de varios países de África, en India e Israel (*B. percursor* y *B. emzantsi*). Aún se desconoce si el cambio climático mundial está extendiendo las zonas ecológicas de los agentes o se trata también de casos exportados del continente Americano.

Como ocurre en gran número de micosis, la patología se presenta con mayor frecuencia en hombres (60-70 %). La mayoría de los autores lo atribuye a las actividades al aire libre que los varones realizan con mayor frecuencia que las mujeres; esto incluye tanto actividades profesionales como las recreativas (caza, pesca, campamentos, trabajadores de construcción, etcétera).

Fisiopatogenia

Después del primer contacto, los conidios (tal vez también filamentos pequeños), son destruidos por neutrófilos y/o macrófagos y los pacientes no presentan ningún síntoma y solo quedan sensibilizados, otros enfermos, que por exceso de partículas infectantes o por deficiencias en los mecanismos de defensa inmunológico, no los destruyen, permiten el desarrollo de las formas parasitarias levaduriformes en las que la composición de la pared cambia reduciendo la cantidad de beta (1,3)-D-glucana presente

en la fase filamentosa; esta molécula es reconocida por los receptores de Dectina I; de esta manera las levaduras evaden los mecanismos inmunológicos; entonces el paciente desarrolla una infección sintomática que, dependiendo de la cantidad del inóculo o de las condiciones del hospedero, puede ser unifocal, localizada y controlada sin que se disemine; o bien, multifocal con diseminación sistémica.

Cuadros clínicos

Pulmonar agudo. Aproximadamente la mitad de los pacientes no presentan ningún síntoma. En los casos sintomáticos estos inician 4 a 6 semanas posteriores a la infección. Entre 80 % a 90 % de estos enfermos se presenta tos productiva, hipertermia, calosfríos, debilidad general, cefalea y dolor torácico. Estos datos pueden presentarse en infecciones bacterianas, virales o en otras micosis de inicio pulmonar, por lo que no son específicos de la blastomicosis.

Las radiografías muestran infiltrados pulmonares con predominio en lóbulos superiores con aspecto reticular o nodular.

Entre 8 % y 14 % de estos pacientes evolucionarán a formas severas, incluso con diseminación a otros órganos.

Pulmonar crónica. La enfermedad puede durar meses o años; los pacientes presentan tos moderada, fatiga, sudoración nocturna y algunos desarrollan hemoptisis y generalmente presentan pérdida de peso. Las radiografías pueden mostrar cavitaciones, infiltrados extensos en ocasiones dando el aspecto de masas tumorales.

Diseminaciones extrapulmonares. La infección puede diseminarse a cualquier parte del cuerpo; sin embargo, los sitios afectados con mayor frecuencia

son la piel foto-expuesta y huesos, sistema nervioso central y aparato genito-urinario.

Blastomicosis cutánea. Es la más frecuente de las diseminaciones extrapulmonares (40 % a 80 %). Generalmente se desarrollan pápulas o pústulas en áreas foto-expuestas; estas lesiones evolucionan a nódulos y la superficie toma un aspecto verrugoso. La histopatología además de las levaduras unigermantes características, generalmente muestra hiperplasia pseudo-epiteliomatosa que puede ser confundida con cáncer de piel o tuberculosis verrugosa.

Blastomicosis ósea. Esta micosis frecuentemente afecta estructuras óseas vecinas a las lesiones cutáneas. Causa osteomielitis o artritis séptica. Las primeras series de casos referían predilección de huesos largo, pero actualmente se han reportado lesiones óseas en otros tipos de huesos.

Blastomicosis de sistema nervioso central. Ocurre en casos graves con gran diseminación corporal. Los pacientes presentan datos de meningitis con cefalea, fiebre y rigidez de nuca. Las imágenes pueden mostrar abscesos o masas ocupativas. En muy pocos casos el cultivo de líquido cefalorraquídeo da cultivos positivos; muchos de ellos son descartados en pocos días sin dar tiempo al desarrollo del hongo.

Blastomicosis de sistema genito-urinario. Ocurre en 5 % a 25 % de todos los casos de diseminación. En hombres ocasiona orqui-epididimitis; en mujeres, aunque puede ser asintomática, suele presentarse endometriosis, abscesos ováricos o inflamación de tubos ováricos. Esta micosis sistémica que puede transmitirse por vía sexual, debido a que las levaduras unigermantes se encuentran en el semen.

Blastomicosis en pacientes con inmunosupresión severa. En pacientes con SIDA, trasplantados, o que reciben inmunosupresores que disminuyen el factor de necrosis tumoral, la infección no es más

frecuente que en la población general ya que la funcionalidad de neutrófilos polimorfonucleares y de macrófagos está conservada; pero en caso de presentarse, es mucho más grave en estos enfermos que en pacientes con inmunidad normal, si afecta al sistema nervioso central; la mortalidad alcanza 40 %.

En mujeres embarazadas. También se reportan casos más graves en ellas que en mujeres no embarazadas, desarrollando cuadros más crónicos y con menor respuesta terapéutica. Afortunadamente, no es una enfermedad que se transmita al producto por vía transplacentaria (2,6,7).

Diagnóstico

El diagnóstico de blastomicosis generalmente es tardío y se logra oportunamente solo en 5 % a 10 % de los casos en etapa inicial. Cuando han pasado meses o años y el paciente presenta lesiones diseminadas, el diagnóstico se logra en aproximadamente 70 a 80 % de los enfermos.

Examen directo. Se realiza a partir de muestras pulmonares obtenidas por aspiración, exudados de lesiones cutáneas o tejidos macerados con solución salina donde pueden observarse levaduras unigermantes grandes hasta en la mitad de los casos. La muestras pueden aclararse con KOH al 15 % o teñirse con blanco de calcoflúor o al menos con un colorante simple como azul de metileno, safranina o lugol. La sensibilidad va de 40 % a 50 %.

Frotis. Es poco sensible, pero de cualquier manera debe ser realizado en estas muestras. Las tinciones de elección son Gram y Ziehl-Neelsen, esta última por la semejanza clínica que los síntomas y lesiones tienen con las de tuberculosis.

Cultivo. Debe ser realizado en agar dextrosa Sabouraud simple y agar dextrosa Sabouraud adicionado con antibióticos. Es preferible sembrar dos juegos de

tubos, uno incubarlo a 25 °C y otro a 37 °C. El desarrollo es lento y generalmente las primeras colonias aparecen después de 15 a 21 días. Este método de diagnóstico tiene una positividad mayor a 50 %. Los hemocultivos generalmente son negativos.

Estudio histológico. Los cortes de tejido deben ser teñidos preferentemente con tres técnicas: hematoxilina eosina, PAS o Grocott, y también con Ziehl-Neelsen. Este método es positivo en alrededor del 80 % de los pacientes; en ellos se observarán levaduras unigermantes de cuello de gemación amplio con 2 a 4 núcleos y formando imágenes de “huella de zapato, antifaz o número ocho”. La reacción inflamatoria es de tipo granulomatoso con extensas zonas de fibrosis y/o hiperplasia pseudoepiteliomatosa. En cortes teñidos con hematoxilina y eosina, el tipo de la reacción tisular será muy claro, pero las levaduras serán poco evidentes y serán espacios incoloros o con poca pigmentación en los centros de los granulomas, los cuales corresponden al hongo (**Figura 5**).

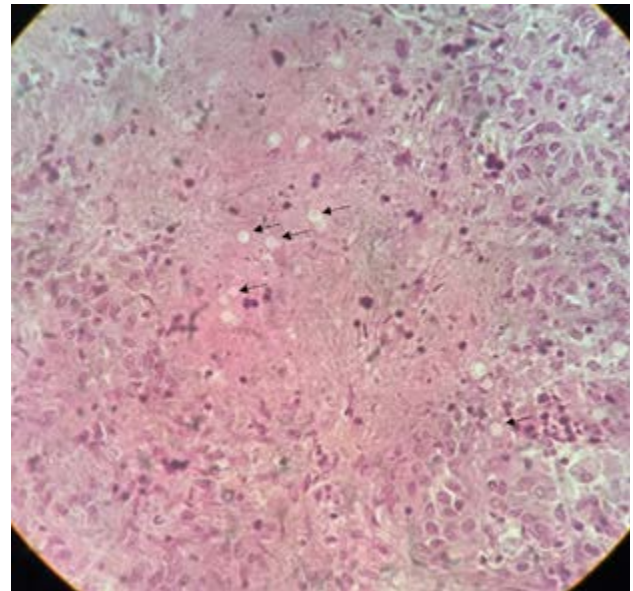


Figura 5. Corte histológico teñido con hematoxilina eosina donde se observan imágenes incoloras de levaduras de *Blastomyces* sp. rodeados de una reacción inflamatoria crónica.

Detección antigénica: La detección de antígeno polisacárido de la pared celular de *Blastomyces* spp. por medio de electro inmuno ensayo (EIA) realizada en orina, líquido cefalorraquídeo o lavado bronquioalveolar, tiene una positividad hasta de 93 % (Mira Vista Diagnostics, Indianapolis™). Esta técnica da reacción cruzada con histoplasmosis y este factor debe tenerse en cuenta al momento del diagnóstico, donde los antecedentes epidemiológicos de lugar de residencia y actividades profesionales o recreativas cobran gran importancia (1,2,5,7,8).

Serología: Las técnicas de fijación de complemento, inmunodifusión y EIA se utilizan para estudios epidemiológicos, pero, son poco útiles en casos clínicos.

Técnicas moleculares: aún no están estandarizadas ni comercializadas; sin embargo, ensayos con PCR en tiempo real, parecen ser el futuro del

diagnóstico rápido y específico de la enfermedad ya que en cultivos presentó 86 % de sensibilidad y en muestras de pacientes 100 %. Actualmente se está evaluando una prueba que tiene como blanco el promotor del gen BAD-1 en cortes histológicos incluidos en parafina y los resultados muestran que además de permitir detectar haplotipos de *Blastomyces*, no presenta reacción cruzada con otros hongos.

Tratamiento

Debe individualizarse para cada paciente, tomando en consideración tiempo de evolución, sitios afectados y condiciones generales e inmunológicas de los enfermos (7-10). Los lineamientos generales se presentan en el siguiente cuadro (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Guía de tratamiento de la blastomycosis

Tipo de infección	Medicamento de elección	Duración
Pulmonar leve o moderada	Itraconazol	6 a 12 meses
Pulmonar severa	Inicio: con anfotericina B liposomal o en desoxicolato Mantenimiento: itraconazol	Inicio: 1 a 2 semanas Mantenimiento: 6 a 12 meses
Diseminada moderadamente sin afectar SNC	Itraconazol	12 meses o más
Diseminada severa o con daño en SNC	Inicio: con anfotericina B liposomal o en desoxicolato Mantenimiento: itraconazol	Inicio: 1 a 2 semanas Mantenimiento: 6 a 12 meses
Pacientes inmunosuprimidos con cualquier variedad clínica de blastomycosis	Inicio: con anfotericina B liposomal o en desoxicolato Mantenimiento: itraconazol	Inicio: 1 a 2 semanas Mantenimiento: 6 a 12 meses. Puede prolongarse mientras persista la inmunosupresión

Fuente: Chapman SW, et al Clinical Practice. Guidelines for the Management of Blastomycosis (9).

Referencias

1. Saccente M, Woods GL Clinical and laboratory update on blastomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):367-81. doi: 10.1128/CMR.00056-09.
2. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ. Blastomycoses. *Clin Dermatol.* 2012 Nov-Dec;30(6):565-72. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2012.01.002.
3. Linder KA, Kauffman CA, Miceli MH. Blastomycosis: A Review of Mycological and Clinical Aspects. *J. Fungi* 2023; 9: 117.
4. Mazi PB, Rauseo AM, Spec A. Blastomycoses. *Infect Dis Clin North Am.* 2021 Jun;35(2):515-530. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.013.
5. Di Salvo AF, Klein BS. Blastomycosis. En: *Medical Mycology*. Topley & Wilson's. Microbiology & microbial infections Ed. Merz WG, Hay RJ. Chap 25 pp 479-501. 10° Ed. 2005. Hodder Arnold, London.
6. Pullen MF, Alpern JD, Bahr NC. Blastomycosis. Some Progress but Still Much to Learn. *J Fungi* 2022, 8, 824. doi.org/10.3390/jof8080824.
7. Castillo CG, Kauffman CA, Miceli MH. Blastomycoses. *Infect Dis Clin N Am* 30 (2016) 247–264. doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.002.
8. Megan TarrM,1 John Marcinak J, Mongkolrattanothai K, Burns JL, Wheat LJ, Durkin M, Ismail M. *Blastomyces* Antigen Detection for Monitoring Progression of Blastomycosis in a Pregnant Adolescent. *Infect Dis in Obstet and Gynecol.* 2007; Article ID 89059, 3 pages doi:10.1155/2007/8905.
9. Chapman, S.W.; Dismukes, W.E.; Proia, L.A.; Bradsher, R.W.; Pappas, P.G.; Threlkeld, M.G.; Kauffman, C.A. Clinical Practice. Guidelines for the Management of Blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1801-12. doi: 10.1086/588300.
10. McBride JA, Gauthier GM, Klein BS. Clinical Manifestations and Treatment of Blastomycosis. *Clin Chest Med.* 2017; 38:435-49.

SECCIÓN V.
MICOSIS
OPORTUNISTAS

Aspergillus spp. y aspergilosis

*María del Rocío Reyes Montes, Esperanza Duarte Escalante,
María Guadalupe Díaz De León, Omar Esteban Valencia Ledezma,
Carlos Alberto Castro Fuentes, Beatriz Meraz Ríos*

Introducción

La aspergilosis constituye una gama de manifestaciones clínicas causadas por *Aspergillus* spp. que son hongos saprobios que habitan en el suelo, sin embargo, estos hongos se han adaptado a diferentes ambientes, incluidos el humano y otros animales, para resistir y sobrevivir, evadiendo el sistema inmunológico del hospedero, dando como resultado el desarrollo de la aspergilosis.

La aspergilosis es una de las causas más común de infecciones fúngicas mortales y aproximadamente diez millones de pacientes se consideran en riesgo de desarrollar aspergilosis invasiva (AI) cada año (1). A pesar de los importantes avances en el diagnóstico y el tratamiento de esta micosis, sigue siendo difícil su tratamiento y la mortalidad asociada es alta, particularmente entre pacientes inmunocomprometidos (2). Las especies más frecuentemente involucradas en la enfermedad humana son *Aspergillus fumigatus* (aproximadamente más del 90 %), seguido de *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. versicolor* (1). Sin embargo, las especies no-*fumigatus* son cada más frecuentemente relacionadas

como agentes etiológicos de la aspergilosis (1). La identificación precisa de especies es crucial debido a las variaciones en los perfiles de susceptibilidad antifúngica y a las diferencias en las formas clínicas producidas por las diferentes especies.

Taxonomía del género

La clasificación de *Aspergillus* se realiza tradicionalmente con base en caracteres morfológicos como el tamaño y la disposición de las cabezas aspergiliares, el color de los conidios, la tasa de crecimiento en diferentes medios y sus características fisiológicas, de acuerdo a estas, Raper y Fennell (3), dividieron al género *Aspergillus* en 18 grupos. La clasificación en grupos no tenía ningún estatus en la nomenclatura y por lo tanto Gams *et al.* (4) introdujeron subgéneros y secciones en *Aspergillus*. Estos estudios mostraron que los grupos de Raper y Fennell (3), con base en las características fenotípicas, coinciden en gran parte con

las clasificaciones actuales. Peterson (5), aceptó cinco subgéneros y 16 secciones en *Aspergillus*. Por otro lado, Houbraken *et al.* (6) propusieron cuatro subgéneros (*Aspergillus*, *Circumdati*, *Fumigati* y *Nidulantes*) y 20 secciones. Posteriormente, el género *Aspergillus* fue subdividido en ocho subgéneros y 22 secciones (7) con 620 especies, de acuerdo con el Index Fungorum (<http://www.indexfungorum.org/>), o 577 especies en MycoBank (<http://www.mycobank.org/>); donde los taxones anamórficos asexuales de este grupo de hongos comprenden 12 géneros sexuales o teleomórficos. Esto significa, que muchas especies de *Aspergillus*

tienen dos nombres, uno para el anamorfo y otro para el teleomorfo.

Dentro de los hongos descritos como patógenos para el hombre, De Hoog y Guarro (8), han descrito 45 especies de *Aspergillus* (divididos en seis subgéneros y 12 secciones). Sin embargo, actualmente Samson *et al.* (9), han publicado una lista actualizada del género *Aspergillus*, donde consideran 5 subgéneros y 23 secciones con 339 especies (**Tabla 1**). No obstante, el número de especies de hongos clínicamente relevantes ha ido en constante aumento en los últimos años, como resultado de nuevas herramientas utilizadas para su identificación.

Tabla 1. Clasificación del género *Aspergillus*

Género	Subgénero	Sección	
		Anamorfo	Teleomorfo
Aspergillus	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i> <i>Restrict</i>	<i>Eurotium</i> <i>Eurotium</i>
	<i>Fumigati</i>	<i>Fumigati</i>	<i>Neosartorya</i>
		<i>Cervini</i>	-
		<i>Clavati</i>	<i>Neocarpenteles acanthosporus</i>
	<i>Nidulantes</i>	<i>Nidulantes</i>	<i>Emericella</i>
		<i>Usti</i>	<i>Emericella</i> y <i>Fennellia</i>
		<i>Ochraceorosei</i>	-
		<i>Terrei</i>	-
		<i>Jani</i>	-
		<i>Flavipedes</i>	-
		<i>Aenei</i>	-
		<i>Versicolores</i>	-
	<i>Circumdati</i>	<i>Circumdati</i>	
		<i>Flavi</i>	<i>Neopetromyces</i>
		<i>Nigri</i>	<i>Petromyces</i>
		<i>Cremeri</i>	-
		<i>Candidi</i>	<i>Chaetosartorya</i>
	Especies no referenciadas	<i>Sparsi</i>	
		<i>Phialosymplex</i>	

(-) no encontrado. Samson *et al.* (9)

Características morfológicas

Las colonias del género *Aspergillus* son usualmente de crecimiento rápido, y producen pigmentos que van desde el blanco, amarillo, amarillo-café, café a negro o tonos del verde-grisáceo o verdeazulado (9). Se caracterizan por la producción de hifas especializadas, denominadas conidióforos (en algunos casos son dramáticamente diferentes). El conidióforo, aunque es una estructura unicelular posee tres partes bien diferenciadas: vesícula (extremo apical hinchado), estipe (sección cilíndrica situada debajo de la vesícula) y célula pie (sección final, a veces separada por un septo, que une el conidióforo con el micelio). La vesícula está cubierta parcialmente o en su totalidad por una empalizada de fiálides (uniseriada). En muchas especies, entre la vesícula y las fiálides se encuentran otras células denominadas métulas, las cuales soportan un pequeño número compacto de fiálides (biseriada). El conjunto forma lo que se llama cabeza aspergilar, que puede ser estrictamente uniseriada, estrictamente biseriada o mixta. Los conidios son unicelulares, redondos, ovalados, elípticos, lisos o rugosos, hialinos o pigmentados, de paredes gruesas o finas, producidos en largas cadenas que pueden ser divergentes (radiadas) o agregadas en columnas compactas (columnares) o en columnas laxas (que tienden a abrirse).

Pocas especies producen otros tipos de conidios además de las fiálides y métulas sobre la vesícula, directamente sobre las hifas vegetativas, de aspecto redondo a ovoides llamados aleuroconidios. Algunas especies pueden producir células de Hülle solitarias o envolviendo los cleistotecios de uno de los teleomorfos asociados. En los tipos de ascomata, se presenta una gran variación morfológica, desde los rodeados por hifas laxas, de apariencia lisa pseudo-parenquimatosa a estructuras esclerotiales compactas, así como al tamaño, ornamentación y superficie de las ascosporas (10).

La clasificación del género *Aspergillus* en subgéneros y secciones se realiza fundamentalmente con base en cuatro características: presencia de teleomorfo, presencia o ausencia de métulas, disposición de las métulas o fiálides sobre la vesícula y pigmentación de las colonias.

El subgénero *Fumigati* se caracteriza por cabezas conidiales uniseriadas. Hay tres géneros teleomórficos vinculados a este subgénero: *Neosartorya*, *Neocarpenteles* y *Dichotomomyces*. Además, el subgénero *Fumigati* comprende dos secciones con hongos clínicamente importantes: *Fumigati* y *Clavati*. También el subgénero *Circumdati*, comprende tres secciones de hongos clínicamente importantes: *Circumdati*, *Flavi* y *Nigri*, las especies pertenecientes a estas secciones generalmente muestran cabezas aspergilares biseriadas, en tonos de amarillo-verde a marrón y esclerocios oscuros (11). Las especies teleomórficas de estas secciones se colocan en los géneros *Petromyces*, *Neopetromyces* y *Chaetosartorya*.

Asimismo, el subgénero *Nidulantes* comprende 10 secciones y en dos de ellas se encuentran hongos patógenos facultativos: *Nidulantes* y *Usti* e incluyen cerca de 80 especies (5,12,13). Varias especies de este subgénero tienen un teleomorfo asignado a *Emericella* (14). Las especies del subgénero *Nidulantes* son importantes como patógenos oportunistas humanos (15,16), como productores de diversos metabolitos secundarios que son útiles para la industria farmacéutica (por ejemplo, la penicilina, equinocandinas, ofiobolina), y por la producción de micotoxinas que son perjudiciales para los seres humanos y los animales (por ejemplo, las aflatoxinas y esterigmatocistinas) (14,17).

El subgénero *Aspergillus* consta de dos secciones: *Aspergillus* y *Restricti* e incluye especies xerofílicas. El género teleomorfo *Eurotium* está vinculado al subgénero *Aspergillus* (Tabla 1).

Por otro lado, los hongos del género *Aspergillus* se multiplican rápidamente sobre materia vegetal almacenada o en descomposición, de interés agroalimentario (cereales, frutas, semillas, etc.), y en un amplio rango de temperatura, humedad y aerobiosis, contaminando así muchos sustratos (18,19). Algunas de sus especies son fitopatógenas, destacando *A. niger*, quien produce, entre otras enfermedades, la antracnosis del algodón y el carbón (20). Una característica importante de ciertos hongos del género *Aspergillus* es su capacidad de producir toxinas. Si éstas se producen sobre alimentos de consumo, su presencia representa un riesgo para la salud. Las principales micotoxinas producidas por *Aspergillus* son las aflatoxinas y las ocratoxinas (19). Otras micotoxinas, como la patulina, esterigmatocistina, citrinina y el ácido penicílico, también pueden ser producidas por algunos hongos de este género.

Algunas especies del género *Aspergillus*, son capaces de producir diversas enfermedades de distribución universal en el ser humano y animales, conocidas como aspergilosis, las cuales han aumentado de manera importante en los últimos años (21). En un sentido amplio, la aspergilosis se define como el daño a los tejidos provocados por hongos del género *Aspergillus* (22). De las 339 especies de *Aspergillus* descritas, solamente 39 son responsables de infecciones en humanos. *A. fumigatus* es el patógeno más común, seguido de *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. tubingensis*, *A. calidoustus*, *A. sydowii* (23).

Dentro de la sección *Fumigati*, se encuentra *A. fumigatus*, la especie más importante del género, y quien presenta una fase sexual demostrada por O'Gorman *et al.* (24), quienes lograron reproducir en el laboratorio el ciclo sexual completo de esta especie, observando la producción de cleistotecios y ascosporas. Con base en sus relaciones filogenéticas y en la morfología de sus estructuras sexuales, el teleomorfo de *A. fumigatus* ha sido asignado al género

Neosartorya (Phylum *Ascomycota*, Orden *Eurotiales*, Familia *Trichocomaceae* (Index Fungorum) y denominado *N. fumigata* (24). Sin embargo, cabe destacar que se trata de una especie heterotálica y que una sola cepa no es capaz de desarrollar en cultivo los cuerpos fructíferos correspondientes al teleomorfo, debiendo ser enfrentadas dos cepas compatibles durante largo tiempo para que los formen. Por el contrario, existen otras especies patógenas del mismo género que usualmente desarrollan su estado sexual en cultivo a partir de un solo aislado, tales como *N. hiratsukae*, *N. pseudofischerii* y *N. udagawae*, esta última ha sido considerada como una especie emergente en los últimos años, produciendo infecciones invasivas con características diferenciales de las producidas por *A. fumigatus* (25). *A. lentulus* es otra especie descrita dentro de la misma sección, también morfológicamente parecida a *A. fumigatus*, que se puede distinguir básicamente por su lenta esporulación en cultivo y por presentar un patrón diferente de resistencia a los antifúngicos, siendo *A. lentulus* más resistente *in vitro* a la anfotericina B (26,27). *A. terreus* (sección *Terrei*) es otro complejo de especies de creciente interés clínico y que presenta también una sensibilidad disminuida a la anfotericina B. Por otro lado, estudios de secuenciación multilocus han demostrado que otra nueva especie, *A. alabamensis*, dentro de este complejo, puede colonizar sujetos inmunocompetentes y presenta una sensibilidad disminuida a la anfotericina B (28).

Dentro de la sección *Usti*, la especie *A. ustus* ha sido tradicionalmente considerada como un patógeno para el humano, aunque poco frecuente. Sin embargo, recientemente se han investigado algunos aislados clínicos pertenecientes a dicha especie, demostrando, mediante análisis de secuencias de DNA, que en realidad pertenecían a una nueva especie, la cual presenta una sensibilidad reducida a los triazoles, a la que se denominó *A. calidoustus* (16). Además de las anteriormente citadas, un amplio

número de especies de *Aspergillus*, tales como *A. tamarii*, *A. nomius*, *A. pseudonomius*, *A. granulatus*, *A. deflectus* y *Emericella quadrilineata*, entre otras, han sido reportadas como causantes de infecciones en humanos en los últimos años (29,8). Los síntomas de las aspergilosis engloban manifestaciones de cuatro tipos: micotoxicosis, enfermedades alérgicas, colonizaciones saprófitas o crónicas y enfermedades invasoras o sistémicas (21). La gravedad de la aspergilosis depende de varios factores, aunque uno de los más determinantes es el estado del sistema inmune del hospedero (30).

Epidemiología

Factores ambientales como la humedad, la precipitación, las condiciones del viento y la temperatura; así como, la condición inmunológica de la población son algunos determinantes de la incidencia y prevalencia de las enfermedades fúngicas (31,32).

Particularmente, el incremento en la frecuencia de las infecciones causadas por hongos del género *Aspergillus* spp. se debe al aumento de pacientes que cursan con algún factor de inmunosupresión, a la mayor resistencia a los azoles (33-35).

La aspergilosis es la segunda micosis oportunista más frecuente a nivel mundial, únicamente superada por la candidiasis. Según Bongomin *et al.* (32), estimaciones globales recientes han mostrado 3'000,000 de casos de aspergilosis pulmonar crónica, 250,000 casos de aspergilosis invasiva, 4'800,000 casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica, principalmente en pacientes asmáticos adultos, y 6,675 casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica en pacientes con fibrosis quística.

Las especies del género *Aspergillus* están ampliamente distribuidas en la naturaleza y su hábitat se encuentra estrechamente relacionado con sitios

asociados a materia orgánica en descomposición, con bio aerosoles en el aire, con sistemas de agua dulce y marina, y de manera importante, con ambientes interiores (casas y edificios); ya que utilizan una gran variedad de sustratos orgánicos y pueden adaptarse, de manera eficiente, a una amplia gama de condiciones ambientales. Además, producen una gran cantidad de conidios, los cuales son dispersados principalmente a través de corrientes de aire y, al ser inhalados por humanos o animales, pueden causar infección primaria en pulmón y senos paranasales (31,36-38).

Actualmente, la clasificación del género *Aspergillus* incluye 339 especies (9), y es importante mencionar que, a pesar de la gran cantidad de especies que existen en la naturaleza, sólo algunas son de importancia médica, entre estas se encuentran: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger* y *A. terreus* (39,40). Sin embargo, *A. fumigatus* es el responsable de más del 90 % de las infecciones (37).

Clasificación clínica de la aspergilosis

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América establece que la aspergilosis causa afecciones del paciente que se definen clásicamente como invasivas, saprófitas o alérgicas (41).

Aspergilosis invasiva

La enfermedad invasiva causadas por especies de *Aspergillus* incluye: infecciones del tracto respiratorio inferior, senos paranasales y piel, como portales de entrada. Mientras que el SNC, el sistema cardiovascular y otros tejidos pueden infectarse como resultado de la diseminación hematógena o la extensión directa de focos contiguos de infección. Por

otro lado, la afectación saprófita incluye onicomycosis, otomicosis y aspergiloma pulmonar. Asimismo, las condiciones alérgicas abarcan la sinusitis alérgica por *Aspergillus* (SAA) y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) (42).

La AI es el padecimiento con mayor incidencia hospitalaria reportado y abarca un gran número de complicaciones en órganos y sistemas. En los últimos años, ha cobrado gran importancia, debido a sus altas tasas de morbilidad y mortalidad, fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos y a su expansión rápida en poblaciones en riesgo (43).

También, la AI afecta al 5-20 % de los pacientes con neoplasias y trasplantes hematológicos (44-46) y su tasa de mortalidad oscila entre 30 y 60 % (47-50). Además, se ha reportado que la mayoría de las muertes atribuibles a esta enfermedad ocurren dentro de las primeras seis semanas de tratamiento (51). Por otro lado, entre las inmunodeficiencias primarias, los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) son especialmente susceptibles a la AI, con una incidencia de 25-35 % (52). Mientras que, pacientes con fibrosis quística presentan una tasa de incidencia del 22.5 % (53,54).

La AI en humanos ocurre predominantemente en el tracto sinopulmonar de individuos inmunocomprometidos, después de la inhalación de conidios de *Aspergillus* spp., aunque *A. fumigatus* es la causa más común de AI, otras especies como *A. lentulus*, *A. udagawae* (*Neosartorya udagawae*), *A. novofumigatus*, *N. pseudofischeri* y *A. viridinutans* se han identificado con mayor frecuencia, en los últimos años, como agentes etiológicos de AI, a través de técnicas moleculares (25,26,55-60).

Formas saprófitas de la aspergilosis

El aspergiloma pulmonar, la APC y la otomicosis constituyen las formas saprófitas de la aspergilosis. La APC, se define como un conglomerado de hifas de *Aspergillus* entrelazadas, fibrina, moco y restos celulares dentro de una cavidad pulmonar o un bronquio ectásico (61). Asimismo, la APC se presenta con la aparición de múltiples cavidades, que pueden contener o no, un aspergiloma, en asociación con síntomas pulmonares y sistémicos, además de marcadores inflamatorios elevados (62).

Mientras, la otomicosis por *Aspergillus*, un proceso saprofítico que generalmente involucra el conducto auditivo externo (63), incluye entre los síntomas, prurito, dolor, hipoacusia y secreción ótica.

Formas alérgicas de la aspergilosis

Dentro de las formas alérgicas se encuentran la ABPA y SAA. La ABPA es una enfermedad de hipersensibilidad de los pulmones que se asocia con la destrucción inflamatoria de las vías respiratorias en respuesta a especies de *Aspergillus* (64). Se define a través de siete criterios diagnósticos primarios: obstrucción bronquial episódica (asma), eosinofilia periférica, reactividad inmediata de prueba cutánea al antígeno de *Aspergillus*, anticuerpos precipitantes al antígeno de *Aspergillus*, concentraciones elevadas de IgE en suero, antecedentes de infiltrados pulmonares (transitorios o fijos) y bronquiectasias centrales. Mientras que la SAA comparte características histopatológicas similares con ABPA pero afecta los senos paranasales en lugar del pulmón (65). Cabe mencionar que las condiciones de SAA y ABPA pueden coexistir en algunos pacientes. En la **Tabla 2** se muestran los agentes etiológicos de la aspergilosis, asociados a las diferentes formas clínicas y factores de riesgo.

Tabla 2. Agentes etiológicos asociados a las diferentes formas clínicas de la aspergilosis y factores de riesgo

Tipo de aspergilosis	Factores de riesgo	Agente etiológico	Referencia
Formas invasivas			
Aspergilosis invasiva	Leucemia aguda no linfoblástica Leucemia mieloide aguda	<i>E. quadrilineata</i> (<i>A. quadrilineata</i>)	66
	Trasplante de órgano sólido Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad granulomatosa crónica Neoplasia hematológica Diálisis peritoneal Fibrosis quística Artritis reumatoide Tumor sólido	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. terreus</i> <i>A. versicolor</i> <i>A. calidoustus</i> <i>A. nidulans</i>	67
Aspergilosis pulmonar	Fibrosis quística*	<i>A. penicillioideis</i>	54
	Trasplante Hipertensión Diabetes	<i>A. lentulus</i>	68
	Enfermedad granulomatosa crónica Síndrome mielodisplásico Diabetes	<i>A. fumigatus</i> <i>A. udagawae</i>	69
	Leucemia linfocítica aguda de linaje B de alto riesgo	<i>A. calidoustus</i> , <i>A. novofumigatus</i> , <i>A. viridinutans</i>	60
	Diabetes mellitus tipo II Artritis reumatoide	<i>A. felis</i>	70
	Enfermedad granulomatosa crónica Síndrome mielodisplásico	<i>udagawae</i> (<i>Neosartorya</i> <i>udagawae</i>)	59
	Enfermedad granulomatosa crónica Síndrome de hiperinmuno globulina E	<i>A. viridinutans</i>	58
	Leucemia linfoblástica aguda	<i>A. ustus</i> (<i>A. calidoustus</i>)	71

Tipo de aspergilosis	Factores de riesgo	Agente etiológico	Referencia
Aspergilosis traqueobronquial	Enfermedad pulmonar preexistente (enfisema e infarto pulmonar) Diabetes Trasplante de órgano sólido Trasplante de médula ósea VIH	<i>A. fumigatus</i>	72
	Inmunocomprometidos Neutropenia prolongada Inmunodeficiencia hereditaria Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas Leucemia Linfoma	<i>A. fumigatus</i>	73
	Inmunocomprometidos Neoplasias hematológicas con neutropenia Trasplante de médula ósea Receptores de trasplante de órganos sólidos Terapia inmunosupresora con corticosteroides	<i>A. fumigatus</i>	74
	Uso crónico de glucocorticoides Trasplante de órgano sólido Portadores de neoplasias hematológicas Neutropenia severa prolongada	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. nidulans</i>	75
	Inmunosupresión Trasplante de pulmón	<i>A. terreus</i> <i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i>	76
	Fibrosis quística Enfermedades pulmonares crónicas Inmunosupresión	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. nidulans</i>	77

Tipo de aspergilosis	Factores de riesgo	Agente etiológico	Referencia
Aspergilosis del SNC	Tumores malignos hematológicos Exposición a infecciones y toxinas Trasplante alogénico de células madre	<i>A. fumigatus</i>	78
	VIH Receptores de trasplantes Tratamiento con quimioterapia o corticosteroides Trastornos hematológicos Enfermedades crónicas	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. terreus</i> <i>A. nidulans</i>	79
	Inmunocomprometidos Quimioterapia intensiva Trasplante de células madre hematopoyéticas Trasplante de órgano sólido Intervenciones quirúrgicas, dentales y oftalmológicas	<i>A. fumigatus</i> <i>A. terreus</i> , <i>A. flavus</i>	80
	Inmunocomprometidos	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i>	81
	Sinusitis paranasal	ND	82
	Enfermedad granulomatosa crónica	<i>A. calidoustus</i>	83
	Meningitis basal Hidrocefalia, Abscesos cerebrales y granulomas Accidente cerebral vascular	<i>A. fumigatus</i>	84
	Leucemia linfocítica aguda precélulas B	<i>A. granulosis</i>	85
	Neoplasias hematopoyéticas Trasplantes	<i>A. terreus</i>	86

Tipo de aspergilosis	Factores de riesgo	Agente etiológico	Referencia
Aspergilosis sinonasal invasiva	ND	<i>A. flavus</i> <i>A. fumigatus</i>	87
	Neutropenia Diabetes mellitus VIH Traumatismos Quemaduras Radioterapia Trasplante de células hematopoyéticas	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i>	88
	Inmunocomprometido Hipertensión Obstrucción funcional del <i>seno ostium</i>	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i>	89
Pericarditis, miocarditis y endocarditis por <i>Aspergillus</i>	Hipertensión Adenocarcinoma prostático con metástasis óseas Fibrilación auricular Embolia pulmonar bilateral	<i>A. fumigatus</i>	90
	Quimioterapia y/o radioterapia Tratamiento con glucocorticosteroides VIH Receptores de trasplante de órgano sólido Hospitalizados en salas hematológicas Neutropenia	<i>A. fumigatus</i> <i>A. terreus</i>	91
	Diabetes mellitus Hipertensión Hipercolesterolemia Insuficiencia renal Enfermedad valvular mitral reumática	<i>A. fumigatus</i>	92
	Síndrome de dificultad respiratoria de grado III a IV Hemorragia periventricular-intraventricular en estadio II a III	<i>E. rugulosa</i> (<i>A. rugulosus</i>)	83

Tipo de aspergilosis	Factores de riesgo	Agente etiológico	Referencia
Osteomielitis por <i>Aspergillus</i> y artritis séptica	ND	<i>A. flavus</i>	93
	Enfermedad granulomatosa crónica	<i>A. fumigatus</i> <i>A. nidulans</i>	94
	Enfermedad granulomatosa crónica Neoplasias hematológicas Trasplante Diabetes Cirugía Trauma y fracturas VIH Terapia con esteroides Enfermedad pulmonar Neoplasias	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. nidulans</i> <i>A. terreus</i> <i>A. niger</i> <i>A. versicolor</i> <i>A. flaviparus</i>	95
	Cirugía de cataratas	<i>A. terreus</i>	96
	Diabetes Escleritis necrotizante	<i>A. flavus</i>	96
Endoftalmitis y queratitis por <i>Aspergillus</i>	Glaucoma, trauma	<i>A. flavus</i> <i>A. terreus</i> <i>A. protuberus</i>	96
	Hipertensión	<i>A. protuberus</i>	96
	ND	<i>A. flavus</i> <i>A. fumigatus</i> <i>A. terreus</i> <i>A. pseudotamarii</i> , <i>A. tamarii</i> <i>A. nomius</i> <i>A. tubingensis</i> , <i>A. brasiliensis</i>	97
	SP	<i>N. udagawae</i>	98

Tipo de aspergilosis	Factores de riesgo	Agente etiológico	Referencia
Queratomicosis por Aspergillus	El traumatismo ocular con material de origen vegetal o animal, uso de corticosteroides tópicos o antibacterianos tópicos, conjuntivitis alérgica, cirugías oculares y uso de lentes de contacto	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i>	99
	Traumatismo con ramas, espinas u otros elementos vegetales, cirugía ocular previa, enfermedad de la superficie ocular, uso de corticoides y de lentes de contacto	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i>	100
	ND	<i>A. flavus</i> <i>A. fumigatus</i> <i>A. terreus</i> <i>A. niger</i> <i>A. tamari</i> <i>A. nomius</i> <i>A. tubingensis</i> <i>A. brasiliensis</i>	98
	Trauma quirúrgico Diabetes mellitus	<i>A. fumigatus</i> <i>A. nidulans</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. glaucus</i>	101
Aspergilosis cutánea	Leucemia linfoblástica aguda*	<i>A. ustus</i> (<i>A. calidoustus</i>)	71
Peritonitis por Aspergillus	Enfermedad renal poliquística Hipertensión arterial con enfermedad renal crónica	<i>A. fumigatus</i>	102
	Cirugía abdominal Dialisis peritoneal Neutropenia	<i>A. fumigatus</i>	103
	Etapa final de enfermedad renal secundaria debida a diabetes mellitus tipo I	<i>flavus</i>	104
	Enfermedad renal en etapa terminal secundaria a hipertensión Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<i>A. niger</i>	104
	ND	<i>A. niger</i>	105

Tipo de aspergilosis	Factores de riesgo	Agente etiológico	Referencia
Aspergilosis esofágica y gastrointestinal	VIH Quimioterapia Trasplante de hígado Trasplante de medula ósea	<i>A. fumigatus</i> <i>A. niger</i>	106
	Inmunosuprimidos Quemaduras extensas Diabetes mellitus Enfermedades hematológicas Tumores malignos VIH Trasplante de órgano sólido Terapia de antibióticos Terapia con inmunosupresores	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i>	107
Aspergilosis hepática	Cirrosis relacionada con el virus de la hepatitis C (VHC) (Child-Pugh puntuación C), Ascitis descompensada Encefalopatía	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i>	108
	Hepatitis alcohólica aguda Disnea Fiebre	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i>	108
	VIH	<i>A. fumigatus</i>	109
Aspergilosis renal	Cirrosis hepática alcohólica Varices esofágicas Gastroduodenopatía Hipertensiva portal Ascitis Citomegalovirus	<i>A. fumigatus</i>	110
	Neoplasias hematológicas células madre hematopoyéticas trasplante de órgano inmunodeficiencia congénita o adquirida Corticosteroides	<i>A. fumigatus</i>	111

Tipo de aspergilosis	Factores de riesgo	Agente etiológico	Referencia
Formas crónicas y saprofiticas de aspergilosis			
Aspergiloma y aspergilosis pulmonar crónica	Neutropenia Trasplante de médula ósea Trasplante de órgano Tratamiento esteroideo VIH Enfermedad granulomatosa crónica Quemados Alcoholismo	<i>A. fumigatus</i>	112
	Inmunocomprometidos Enfermedad hepática crónica Corticosteroides Artritis reumatoide Espondilitis anquilosante, Diabetes tipo II Desnutrición Alcoholismo	<i>A. fumigatus</i>	113
	ND	<i>A. niger</i>	114
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Diabetes Corticosteroides	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. terreus</i>	115
	ND	<i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. nidulans</i> <i>A. terreus</i>	116
Otomicosis por <i>Aspergillus</i> (Aspergilosis ótica)	Inmunosupresión Embarazo Corticoides Uso de audífonos sin ventilación Trauma Presencia de cerumen Cirugía otológica con canal wall down Uso reciente de gotas tópicas	<i>A. niger</i> <i>A. terreus</i> <i>A. fumigatus</i>	117
	Neutropenia Esteroides Diabetes	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i>	118

Tipo de aspergilosis	Factores de riesgo	Agente etiológico	Referencia
Onicomycosis por <i>Aspergillus</i> (no dermatofita)	Diabetes tipo II	<i>A. tritici</i>	83
	SP	<i>A. westerdijkiae</i>	83
	SP	<i>A. insulicola</i>	83
	SP	<i>A. persii</i>	119
	SP	<i>E. quadrilineata</i>	66
Formas alérgicas de aspergilosis			
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Fibrosis quística	<i>A. tubingensis</i> , <i>A. sydowii</i>	23
	Bronquiectasia	<i>A. tubingensis</i> <i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i>	23
	Fibrosis quística	<i>A. fumigatus</i>	120
Sinusitis alérgica por <i>Aspergillus</i> (SAA)	Inmunocomprometidos Diabetes	<i>A. flavus</i>	121

*SP (sin patología); ND (no determinado)

Factores predisponentes

La AI es la forma clínica con mayor tasa de letalidad y el grupo de pacientes con mayor riesgo para desarrollarla son los que cursan con: enfermedad granulomatosa crónica, neutropenia prolongada, alteraciones en la función de los neutrófilos o macrófagos, enfermedades hematológicas malignas (leucemia mieloide aguda), trasplantes de órganos sólidos (principalmente pulmón), trasplante de células madre hematopoyéticas, terapia citotóxica, tratamiento a largo plazo con corticosteroides y otros inmunosupresores, síndrome de mielodisplasia, anemia aplásica, sepsis en unidades de cuidados

intensivos, rotura de barreras mucocutáneas y exposición ambiental (32,35,122-124).

En personas con inmunodeficiencia severa, *Aspergillus* se ha convertido en uno de los principales agentes causales de muerte. En los servicios de Hematología, Trasplantes y Cuidados Intensivos, los pacientes que desarrollan AI, tienen tasas de mortalidad de hasta 40 a 50 % en pacientes con leucemia mieloide aguda y receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Los factores predisponentes asociados son: neutropenia, déficit de función fagocitaria, alteraciones

en la inmunidad celular, empleo de corticoides y otros inmunosupresores, rotura de barreras mucocutáneas y exposición ambiental (122-125).

Además, Ullmann *et al.* (126) identifican como grupos de riesgo para la AI: pacientes con neoplasias hematológicas de origen linfóide que recibieron inhibidores de quinasas; pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) que se recuperan de sepsis bacteriana; pacientes con malignidad hematológica que desarrollan síndrome de tormenta de citoquinas, después de la inmunoterapia con células T receptoras de antígeno quimérico (células T CAR), que requieren inmunosupresores y terapia con altas dosis de corticosteroides y pacientes críticos ingresados en UCI con influenza grave u otras infecciones virales.

Por otro lado, Gangneux *et al.* (127) han reportado que la AI también se puede presentar en pacientes no neutropénicos, y los principales factores de riesgo son: el tratamiento con inmunosupresores, profilaxis con antifúngicos, infecciones por citomegalovirus o comorbilidad con daño pulmonar previo. En particular, los casos de aspergilosis asociados a influenza en UCI han cobrado gran importancia en los últimos años, a la luz de su frecuencia, morbilidad y mortalidad, por lo que Vanderbeke *et al.* (128), sugieren que es necesario evaluar su incidencia de manera prospectiva multicéntrica para explicar cuáles son los factores del hospedero que contribuyen a la patogenia de esta infección, delinear con mayor cuidado la población en riesgo e identificar la mejor estrategia de diagnóstico y manejo de la profilaxis.

En las formas semi-invasivas de la aspergilosis, como son la colonización saprofítica (aspergiloma) y la aspergilosis pulmonar crónica (APC), el principal factor predisponente es la presencia de cavidades preexistentes en el parénquima pulmonar, frecuentemente ocasionadas por tuberculosis pulmonar (31).

En infecciones no pulmonares, como queratitis, otitis externa, onicomycosis e infecciones cutánea causadas por *Aspergillus*, las vías de entrada son por contacto directo, por solución de continuidad, por dispositivos médicos o por colonización local (129). Asimismo, entre los factores de riesgo para desarrollar onicomycosis se encuentran: daños en la superficie de la uña durante el esmerilado o manicura de uñas, uso de uñas artificiales, edad avanzada, enfermedades vasculares periféricas, diabetes, fumar y nadar regularmente (130). Manikandan *et al.* (131), reportan que las infecciones corneales de etiología fúngica son una causa importante de ceguera a nivel mundial. En India, estos autores confirmaron que 94 % de 500 personas estudiadas, con diagnóstico de queratitis o úlceras corneales, los agentes etiológicos fueron *Fusarium* y *Aspergillus*.

Coinfección *Aspergillus*-SARS-CoV-2

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), comenzó en diciembre de 2019 en Wuhan, China (132). Asimismo, la enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se denominó COVID-19, ésta surgió a finales de 2019 y se ha convertido en la pandemia más devastadora de la historia moderna y obligó a la ampliación de los entornos sanitarios en todo el mundo. Además, se han observado coinfecciones con múltiples patógenos de origen bacteriano, viral o fúngico que contribuyen a la gravedad de la enfermedad. Entre las de origen fúngico está la aspergilosis (133).

La aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA) ha tenido una alta incidencia, esto se debe a que *Aspergillus* es un hongo saprofito ubicuo al que los humanos están expuestos diariamente en la mayor parte del mundo. Esta incidencia se puede asociar al hecho de que *Aspergillus* está considerado

como un agente nosocomial, sin embargo, no existe un consenso en la definición de la aspergilosis nosocomial, ya que una de las principales razones para definir la aspergilosis adquirida en el hospital es que se desconoce el período de incubación de *Aspergillus* (31). Aunque se considera, que una enfermedad invasiva que ocurre después de una semana de hospitalización es nosocomial. La fuente nosocomial más frecuente de infección por *Aspergillus* es el aire contaminado.

La inhalación de conidios de *Aspergillus* en el aire es fundamental para la infección (134). Por lo tanto, la exposición continua del hongo a las condiciones ambientales locales contribuye a la invasión de las vías respiratorias de los pacientes críticos infectados con SARS-CoV-2. Asimismo, la exposición del hospedero a los conidios de *A. fumigatus* ocurre con frecuencia; sin embargo, la respuesta inmunitaria en hospederos inmunocompetentes es eficaz para eliminarlos. Por el contrario, las personas con enfermedades respiratorias, como los pacientes con COVID-19, tienen más probabilidades de ser colonizadas por *Aspergillus* durante su estancia hospitalaria que las que ingresan por otros motivos (135).

Por otro lado, Ichai *et al.* (136) mostraron que la presión negativa en las salas de UCI podría ser la fuente de contaminación del aire por *Aspergillus* y, por lo tanto, aumentar el riesgo de infecciones oportunistas. Asimismo, en pacientes con SARS-CoV-2 que permanecen en UCI y que reciben terapia con dexametasona (DXM), se ha observado colonización por *A. fumigatus* (cultivo positivo en aspirado traqueal), por lo que estos pacientes podrían estar predispuestos a desarrollar CAPA, ya que los esteroides pueden crear un entorno local favorable para el crecimiento *in situ* de *A. fumigatus* (133,137).

Actualmente, los factores de riesgo del hospedero asociados con CAPA no se comprenden bien. Sin embargo, varios estudios incluyen entre los

factores más críticos, la gravedad de la COVID-19, la edad, las enfermedades respiratorias previas, la insuficiencia renal crónica, el uso crónico de corticoides, la neutropenia y el tratamiento prolongado con corticoides o tocilizumab para la COVID-19, además de trombocitopenia, el uso de vasopresores antes del diagnóstico de CAPA y el uso de metilprednisolona a una dosis diaria de ≥ 40 mg, que aumenta la probabilidad para desarrollar CAPA, así como el tratamiento con azitromicina (138-141).

Asimismo, Dimopoulos *et al.* (141), en una revisión de artículos publicados hasta enero de 2021, describen la incidencia de CAPA y las comorbilidades asociadas, lo que sugiere que la mayoría de los casos de CAPA ocurren esencialmente en pacientes graves con COVID-19. Así mismo, la infección viral respiratoria causada por el SARS-CoV-2 produce múltiples cambios pulmonares que generan una disregulación del sistema inmunológico del hospedero, facilitando la invasión de *Aspergillus*, lo que resulta en CAPA.

Diagnóstico y tratamiento de la aspergilosis

En la mayoría de los laboratorios clínicos, el diagnóstico de la aspergilosis (excepto para la variedad alérgica) se realiza a través del uso de métodos convencionales con base en características morfológicas del hongo, tales como el examen microscópico directo, cultivo e histopatología (2).

También suelen emplearse métodos serológicos, como el ensayo por ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), para detectar el antígeno galactomano que es liberado durante el crecimiento activo del hongo, así como el 1,3- β -D-glucano (142). Sin embargo, los métodos morfológicos y serológicos presentan diferente sensibilidad y baja especificidad,

ya que ninguno de éstos permite la identificación del agente etiológico a nivel de especie (126), lo que limita su uso debido al creciente número de especies patógenas, muchas de las cuales son casi idénticas morfológicamente, pero presentan distintos perfiles de susceptibilidad a los antifúngicos.

Por lo que, con la finalidad de ofrecer herramientas más sensibles, específicas y rápidas para el diagnóstico (particularmente de la AI) se han desarrollado múltiples ensayos moleculares que pueden aplicarse directamente en la muestra clínica, la mayoría de éstos con base en la amplificación del DNA de *Aspergillus* spp. (143,144). Los principales blancos de amplificación son: la región espaciadora interna transcrita (ITS) del rDNA, específicamente las secuencias de los espaciadores internos transcritos (ITS) regiones no codificantes ITS1 e ITS2, que flanquean el 5.8S del DNA ribosomal, que identifica al hongo a nivel de subgénero o sección; y fragmentos de los genes que codifican para la β -tubulina (*BenA*) y calmodulina (*CaM*), que permiten identificar *Aspergillus* a nivel de especie (9,143,145). Además, existen ensayos que permiten detectar mutaciones en genes asociados con la resistencia a antifúngicos, como *Cyp51A* (146,147).

Otra herramienta es la amplificación isotérmica (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) ofrece la ventaja de poder detectar la presencia del hongo en muestras clínicas con mayor sensibilidad que la PCR en tiempo real y, además, evaluar la viabilidad celular, por lo tanto, puede aplicarse en el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento (148).

Asimismo, se han descrito otras técnicas moleculares, entre ellas la espectrometría de masas (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight–Mass Spectrometry, MALDI-TOF-MS) que puede identificar a los hongos a nivel de especie, dependiendo de la robustez de la base de datos que se utilice como referencia (23,149). Sin embargo, a

la fecha, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) no ha aprobado ensayos moleculares para el diagnóstico de la aspergilosis.

Por otro lado, se ha sugerido emplear un enfoque polifásico como estándar de oro para la identificación de los agentes etiológicos de la aspergilosis, es decir, emplear un conjunto de criterios morfológicos, fisiológicos, ecológicos, bioquímicos y moleculares (9,150). Particularmente, en lo que se refiere a los métodos moleculares, se ha sugerido la utilización de secuencias multilocus, como β -tubulina, calmodulina, actina o secuencias de regiones ITS.

El análisis comparativo de secuencias de las regiones del rDNA, específicamente las regiones no codificantes, ITS1 e ITS2, que flanquean el 5.8S del DNA ribosomal, permite identificar a *Aspergillus* a nivel de subgénero/sección. Mientras que la amplificación y secuenciación de algunos genes como la actina, la calmodulina, rodlet A, y/o β -tubulina, permite distinguir *A. fumigatus* de especies relacionadas dentro de la misma sección (9,145).

Tratamiento

El tratamiento de la aspergilosis depende de la forma clínica. En la forma alérgica suelen emplearse antihistamínicos e incluso corticosteroides; en el aspergilloma, además de los corticosteroides puede aplicarse tratamiento quirúrgico y antifúngico; mientras que, para el resto de las formas clínicas, el tratamiento incluye diferentes antifúngicos como la anfotericina B, itraconazol, voriconazol, posaconazol y caspofungina como terapia de base (151). Sin embargo, es importante destacar que algunas de las nuevas especies crípticas descritas dentro de las secciones *Fumigati*, *Nigri*, *Flavi* y *Terrei* pueden presentar baja sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos disponibles para el tratamiento, no obstante, los valores de corte (que son especies-específicos) aún no se han definido (152-154).

Además, dentro de la sección *Fumigati*, se ha demostrado que la mayoría de aislados de *A. lentulus* y *A. fumigatiaffinis* presentan escasa sensibilidad a anfotericina B, itraconazol, voriconazol y ravuconazol; *N. pseudofischeri* y *A. viridinutans* muestran resistencia a itraconazol, voriconazol y ravuconazol; mientras que *N. hiratsukae* y *A. fumisynnematus* son sensibles a los mismos antifúngicos (67). En la sección *Flavi*, las especies *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. novoparasiticus*, *A. oryzae* y *A. tamarii* han mostrado sensibilidad a terbinafina, equinocandinas y posaconazol, pero menos sensibilidad a voriconazol, anfotericina B y 5-fluorocitosina (155).

En la sección *Nigri*, se ha reportado que *A. tubingensis*, *A. awamori*, *A. acidus* y *A. foetidus* muestran menor sensibilidad a itraconazol, voriconazol y ravuconazol que *A. niger* (156). Dentro de la sección *Terrei*, la mayoría de los aislados de *A. terreus* y *A. hortai* han mostrado resistencia a anfotericina B, así como algunas especies de las secciones *Flavi* (*A. flavus*, *A. nomius*, *A. alliaceus*), *Circumdati* (*A. persii*, *A. ochraceus* y *A. westerdijkiae*) y

Versicolores (*A. versicolor* y *A. sydowii*) (157). Las especies de la sección *Usti* (*A. ustus*, *A. calidoustus*, *A. insuetus*) presentan perfiles de resistencia a múltiples antifúngicos (23,152).

Aunque la incidencia de la aspergilosis causada por las nuevas especies de *Aspergillus* spp. no es tan alta como la causada por *A. fumigatus*, es recomendable la correcta identificación de estos hongos para implementar estrategias terapéuticas específicas para cada paciente (126,152), ya que en nuestro país las pruebas de susceptibilidad a antifúngicos no se realizan de manera rutinaria.

Agradecimiento:

El doctor Omar E. Valencia Ledezma agradece al programa de becas Posdoctorales de la UNAM (POSDOC), de la Dirección General de Asuntos de Personal Académico (DGAPA), por el apoyo en la realización del proyecto de investigación de *Aspergillus*.

Referencias

1. Zanganeh E, Zarrinfar H, Rezaeetalab F, Fata A, Tohidi M, Najafzadeh MJ, Alizadeh M, Seyedmousavi S. Predominance of non-*fumigatus* *Aspergillus* species among patients suspected to pulmonary aspergillosis in a tropical and subtropical region of the MiddleEast. *Microbial Pathogenesis*. 2018; 116: 296-300.
2. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole-resistant aspergillosis: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017; 216 (suppl-3): S436-S444.
3. Raper KB, Fennell DI. (1965). *The genus Aspergillus*. Williams & Wilkins, Baltimore. pp. 1-686.
4. Gams W, Christensen M, Onions AH, Pitt JI, Samson RA. (1985). Infrageneric taxa of *Aspergillus*. In: *Advances in Penicillium and Aspergillus Systematics*. Samson RA, Pitt JI, eds. New York: Plenum Press. pp. 55-62.
5. Peterson SW. Phylogenetic analyses of *Aspergillus* species using DNA sequences from four loci. *Mycologia*. 2008; 100(2): 205-226.

6. Houbraken J, de Vries RP, Samson RA. Modern taxonomy of biotechnologically important *Aspergillus* and *Penicillium* species. *Advances in Applied Microbiology* 2014; 86: 199-249.
7. Samson RA, Varga J. (2010). Molecular Systematics of *Aspergillus* and its Teleomorphs. In: *Aspergillus: Molecular Biology and Genomics*. M. Machida & K. Gomi, Eds. Horizon Press, pp.19-40.
8. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. *Atlas of Clinical Fungi*. 3a ed. Utrecht: Cetraalbureau voor Schimmelcultures; 2009. CD-ROM version.
9. Samson RA, Visagie CM, Houbraken J, Hong SB, Hubka V, Klaassen CHW, Perrone G, Seifert KA, Susca A, Tanney JB, Varga J, Kocsubé S, Szigeti G, Yaguchi T, Frisvad JC. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Studies in Mycology*. 2014; 78: 141-173.
10. Piontelli EL. Agentes comunes en las aspergilosis humanas: conceptos primarios en la diferenciación de sus complejos de especies. *Boletín Micológico*. 2014; 29(2): 63-100.
11. Varga J, Frisvad JC, Kocsubé S, Brankovics B, Tóth B, Szigeti G, Samson RA. New and revisited species in *Aspergillus* section *Nigri*. *Studies in Mycology*. 2011; 69: 1-17.
12. Peterson SW, Varga J, Frisvad JC, Samson RA. (2008a). Phylogeny and subgeneric taxonomy of *Aspergillus*. In: *Aspergillus in the genomic era*. Varga J, Samson RA eds. Wageningen Academic Publishers, The Netherlands. pp. 33-56.
13. Varga J, Frisvad JC, Samson RA. *Aspergillus* sect *Aeni* sect. nov., a new section of the genus for *A. karnatakaensis* sp. nov. and some allied fungi. *IMA Fungus*. 2010; 1(2): 197-205.
14. Frisvad JC, Samson RA. *Emericella venezuelensis*, a new species with stellate ascospores producing sterigmatocystin and aflatoxin B1. *Systematic and Applied Microbiology*. 2004; 27(6): 672-680.
15. Verweij PE, Varga J, Houbraken J, Rijs AJMM, Verduynlunel FM, Blijlevens NMA, Shea YR, Holland SM, Warris A, Melchers WJG, Samson RA. *Emericella quadrilineata* as cause of invasive aspergillosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008; 14(4): 566-572.
16. Varga J, Houbraken J, Van Der Lee HA, Verweij PE, Samson RA. *Aspergillus calidoustus* sp. nov. causative agent of human infections previously assigned to *Aspergillus ustus*. *Eukaryot Cell* 2008; 7(4): 630-638.
17. Zalar P, Frisvad JC, Gunde-Cimerman N, Varga J, Samson RA. Four new species of *Emericella* from the Mediterranean region of Europe. *Mycologia* 2008; 100(5): 779-795.
18. Pointing, S.B. y Hyde, K.D. (2001). *Bio-exploitation of Filamentous Fungi*. Stephen B, Pointing SB, Hyde KD, eds. Fungal Diversity Press, Hong Kong. pp. 223-251.
19. Perrone G, Susca A, Cozzi G, Ehrlich K, Varga J, Frisvad JC, Meijer M, Noonim P, Mahakarnchanakul W, Samson RA. Biodiversity of *Aspergillus* species in some important agricultural products. *Studies in Mycology*. 2007; 59: 53-66.
20. Oelofse D, Dubery IA, Meyer R, Arendse MS, Gazendam I, Berger DK. Apple polygalacturonase inhibiting protein1 expressed in transgenic tobacco inhibits polygalacturonases from fungal pathogens of apple and the anthracnose pathogen of lupins. *Phytochemistry*. 2006; 67(3): 255-263.
21. Denning,DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, Buell DN. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis *Journal of Infection*. 2006; 53(5): 337-349.

22. Vanden Bossche H, Cauwenbergh G, MacKenzie, DWR. (1988). *Aspergillus and Aspergillosis*. Hardback, New York, EEUU, pp. 23.
23. Gautier M, Normand A-C, Ranque S. Previously unknown species of *Aspergillus*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016; 22(8): 662-669.
24. O’Gorman CM, Fuller HT, Dyer PS. Discovery of a sexual cycle in the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Nature*. 2009; 457(7228): 471-474.
25. Sugui JA, Vinh DC, Nardone G, Shea YR, Chang YC, Zelazny AM, Marr KA, Holland SM, Kwon-Chung KJ. *Neosartorya udagawae* (*Aspergillus udagawae*), an emerging agent of aspergillosis: how different is it from *Aspergillus fumigatus*? *Journal of Clinical Microbiology*. 2010; 48(1): 220-228.
26. Balajee SA, Nickle D, Varga J, Marr KA. Molecular studies reveal frequent misidentification of *Aspergillus fumigatus* by morphotyping. *Eukaryot Cell*. 2006; 5(4): 1705-1712
27. Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. *Aspergillus* section *Fumigati*: antifungal susceptibility patterns and sequence-based identification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52(4): 1244-1251.
28. Balajee SA, Borman AM, Brandt ME, Cano J, Cuenca-Estrella M, Dannaoui E, Guarro J, Haase G, Kibbler CC, Meyer W, O’Donell K, Petti CA, Rodríguez-Tudela JL, Sutton D, Velegriaki A, Wickes BL. Sequence-based identification of *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Mucorales* species in the clinical mycology laboratory: where are we and where should we go from here? *Journal of Clinical Microbiology*. 2009; 47(4): 877-884.
29. Bohekout T, Gueidan C, De Hoog S, Samson R, Varga J, Walther G. Fungal taxonomy: New developments in medically important fungi. *Current Fungal Infection*. 2009; 3: 170-178.
30. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J The Journal of Hospital Infection*. 2006; 63: 246-254.
31. Patterson T, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis. 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(4): e1-e60.
32. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *Journal of Fungi* (Basel). 2017; (4):E57.
33. Toro-Lezcano MM, Saldarriaga FM, Soto AF, Cuenca LDG, Villafañe AG. Aspergilosis invasiva en unidad de cuidado intensivo. *Infectio*. 2015; 19(1): 35-39.
34. Cho SY, Lee DG, Kim WB, Chun HS, Park C, Myong JP, Park YJ, Choi JK, Lee HJ, Kim S, Park SH, Choi S, Choi J, Yoo J. Epidemiology and antifungal susceptibility profile of *Aspergillus* species: comparison between environmental and clinical isolates from patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019; 57(7): e02023-18.
35. Zilberberg MD, Harrington R, Spalding JR, Shorr AF. Burden of hospitalizations over time with invasive aspergillosis in the United States, 2004-2013. *BMC Public Health*. 2019; 19(1):591.

36. Bernardeschi C, Foulet F, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Sitbon K, Quereux G, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, French Mycosis Study Group. Cutaneous invasive aspergillosis: Retrospective multicenter study of the French invasive-aspergillosis registry and literature review. *Medicine* (Baltimore). 2015; 94(26): e1018
37. Paulussen C, Hallsworth JE, Alvarez-Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, Rediers H, Lievens B. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microbial Biotechnology*. 2017; 10: 296-322.
38. Lagté JP, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis in 2019. *Clinical Microbiology Reviews* 2019; 33(1): e00140-18.
39. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Rentigny L, Chapman SW, Morrison VA, Pappas P, Hiemenz JW, Stevens DA; Mycoses Study Group. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 33(11): 1824-1833.
40. Enoch DA, Yang H, Aliyu S.H, Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods in Molecular Biology*. 2017; 1508: 17-65.
41. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2006; 20(3): 545-561.
42. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 37 (Suppl 3): S225–S264.
43. Maertens J, Theunissen K, Boogaerts M. Invasive aspergillosis: focus on new approaches and new therapeutic agents. *Current Medicinal Chemistry: Anti-Infective Agents*. 2002; 1(1): 65–81.
44. Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *Journal Heart and Lung Transplantation*. 2003; 22: 258–266.
45. Iversen M, Burton CM, Vand S, Skovfoged L, Carlsen J, Milman N, Andersen CB, Rasmussen M, Tvede M. *Aspergillus* infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2007; 26(12): 879–886.
46. Bow EJ. Considerations in the approach to invasive fungal infection in patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 2008; 140(2): 133-152.
47. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillet D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347(6): 408-415.
48. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44(10): 1289-1297.

49. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs*. 2007; 67(11): 1567–1601.
50. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghadam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, Lioure B, Bilger K, Lutun P, Marcellin L, Launoy A, Freys G, Bergerat JP, Herbrecht R. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47(9): 1176–1184.
51. Wingard JR, Ribaud P, Schlamm HT, Herbrecht R. Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. *Cancer* 2008; 112(10): 2309-2312.
52. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Ochs H, Quie P, Buckley RH, Foster CB, Chanock SJ, Dickier H. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine* (Baltimore). 2000; 79(3): 155-169.
53. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotsstein C, Singer LG, Waters V, Azad S, Keshavjee S, Tullis E, Husain S. Pretransplant *Aspergillus* colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation*. 2014; 97(3): 351-357.
54. Gupta K, Gupta P, Mathew JL, Bansal A, Singh G, Singh M, Chakrabarti A. Fatal disseminated *Aspergillus penicillioideus* infection in a three-month-old infant with suspected cystic fibrosis: autopsy case with review of literature. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2016; 19(6): 506-511.
55. Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell*. 2005; 4(3): 625–632.
56. Balajee SA, Gribskov J, Brandt M, Ito J, Fothergill A, Marr KA. Mistaken identity: *Neosartorya pseudofischeri* and its anamorph masquerading as *Aspergillus fumigatus*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005a; 43(12): 5996–5999.
57. Montenegro G, Puch SS, Jewtuchowicz VM, Pinoni MV, Relloso S, Temporitti E, Iovannitti CA, Mujica MT. Phenotypic and genotypic characterization of *Aspergillus lentulus* and *Aspergillus fumigatus* isolates in a patient with probable invasive aspergillosis. *Journal of Medical Microbiology*. 2009; 58(Pt 3): 391–395.
58. Vinh DC, Shea YR, Jones PA, Freeman AF, Zelazny A, Holland SM. Chronic Invasive Aspergillosis caused by *Aspergillus viridinutans*. *Emerging Infectious Diseases*. 2009; 15(8): 1292-1294
59. Vinh DC, Shea YR, Sugui JA, Parrilla-Castellar ER, Freeman AF, Campbell JW, Pittaluga S, Jones PA, Zelazny A, Kleiner D, Kwon-Chung KJ, Holland SM. Invasive aspergillosis due to *Neosartorya udagawae*. *Clinical Infectious Diseases*. 2009a; 49(1): 102-111.
60. Peláez T, Álvarez-Pérez S, Mellado E, Serrano D, Valerio M, Blanco JL, García ME, Muñoz P, Cuenca-Estrella M, Bouza E. Invasive aspergillosis caused by cryptic *Aspergillus* species: a report of two consecutive episodes in a patient with leukaemia. *Journal of Medical Microbiology*. 2013; 62(Pt 3): 474–478.
61. Judson MA, Stevens DA. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2001; 2(10): 1375-1377.
62. Vaid M, Kaur S, Sambatakou H, Madan T, Denning DW, Sarma PU. Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavitary pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007; 45(2): 183-186.

63. Kaur R, Mittal N, Kakkar M, Aggarwal AK, Mathur MD. Otomycosis: a clinicomycologic study. *Ear Nose and Throat Journal*. 2000; 79(8): 606–609.
64. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002; 110(5): 685–692.
65. Waxman JE, Spector JG, Sale SR, Katzenstein AL. Allergic *Aspergillus* sinusitis: concepts in diagnosis and treatment of a new clinical entity. *Laryngoscope*. 1987; 97(3Pt 1): 261–266.
66. Verweij PE, Varga J, Houbraken J, Rijs AJ, Verduynlunel FM, Blijlevens NM, Shea YR, Holland SM, Warris A, Melchers WJ, Samson RA. *Emmericella quadrilineata* as cause of invasive aspergillosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008; 14(4): 566–572.
67. Lamoth F. *Aspergillus fumigatus*-related species in clinical practice. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 683.
68. de Azevedo Bastos VR, Santos DWDCL, Padovan ACB, Melo ASA, de Abreu Mazzolin M, Camargo LFA, Colombo AL. Early invasive pulmonary aspergillosis in a kidney transplant recipient caused by *Aspergillus lentulus*: first Brazilian report. *Mycopathologia*. 2015; 179(3-4): 299–305.
69. Gytoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. *Medical Mycology*. 2012; 50(6): 631–636.
70. Barrs VR, van Doorn TM, Houbraken J, Kidd SE, Martin P, Pinheiro MD, Richardson M, Varga J, Samson RA. *Aspergillus felis* sp. nov., an emerging agent of invasive aspergillosis in humans, cats, and dogs. *PloS One*. 2013; 8(6): e64871.
71. Pavie J, Lacroix C, Hermoso DG, Robin M, Ferry C, Bergeron A, Feuilhade M, Dromer F, Gluckman E, Molina JM, Ribaud P. Breakthrough disseminated *Aspergillus ustus* infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole or caspofungin prophylaxis. *Journal Clinical Microbiology*. 2005; 43(9): 4902–4904.
72. Lee SY, Nguyen P, Chapman S. Invasive tracheal aspergillosis after chemoradiotherapy treatment. *Respirology Case Reports*. 2019; 7(7): e00473.
73. Sato K, Miyasaka S, Tsuji A, Tachi H. Isolation and characterization of peptides with dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitory activity from natto using DPPIV from *Aspergillus oryzae*. *Food Chemistry*. 2018; 261: 51–56.
74. Ohta H, Yamazaki S, Miura Y, Kanazawa M, Sakai F, Nagata M. Invasive tracheobronchial aspergillosis progressing from bronchial to diffuse lung parenchymal lesions. *Respirology case reports*. 2016; 4(1): 32–34.
75. Andresen M, Venegas CP, Vega C, Aravena C, Andresen M. Aspergilosis traqueobronquial necrotizante en paciente crítico. *Revista Médica de Chile*. 2015; 143(4): 525–530.
76. Turcott JM, Aisa ÁA, Hurtado MR, Vargas VP, García, JCV, Prado JE, Garza CG. Invasive tracheobronchial aspergillosis in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and immunosuppressed due to the use of steroids and anti-CD 20. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. 2014; 57(1): 31–38.
77. Krenke R, Grabczak EM. Tracheobronchial manifestations of *Aspergillus* infections. *The Scientific World Journal*. 2011; 11: 2310–2329.
78. Khera R, Rao V, Pasam MK, Tagore R, Murthy SS, Sundaram C. Isolated cerebral aspergillus abscess as a complication of pulmonary alveolar proteinosis in a child. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2019; 5(1): 17.

79. Góralska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection*. 2018; 46(4): 443-459.
80. Gonzales Zamora JA, Henry Z, Gultekin SH. Central nervous system aspergillosis: an unexpected complication following neurosurgery. *Diseases*. 2018; 6(2): 46.
81. Santana-Ramírez A, Esparza-Gutiérrez SV, Avila-Rodríguez P, Jiménez-Gómez JE, Vélez-Gómez E, Bañuelos-Gallo D. Aspergillosis of the central nervous system in a previously healthy patient that simulated Creutzfeldt-Jakob disease. *Surgical Neurology International*. 2016; 7(39): S940.
82. Muraoka S, Araki Y, Izumi T, Takeuchi K, Okamoto S, Wakabayashi T. Cerebral infarction and subarachnoid hemorrhage caused by central nervous system *Aspergillus* infection. *World Neurosurgery*. 2016; 90: 705.e9-705.e13.
83. Hubka V, Kubatova A, Mallatova N, Sedlacek P, Melichar J, Skorepova M, Mencl K, Lyskova P, Sramkova B, Chudickova M, Hamal P, Kolarik M. Rare and new etiological agents revealed among 178 clinical *Aspergillus* strains obtained from Czech patients and characterized by molecular sequencing. *Medical Mycology*. 2012; 50(6): 601-610.
84. Sharma RR. Fungal infections of the nervous system: current perspective and controversies in management. *International Journal of Surgery*. 2010; 8(8): 591-601.
85. Sutton DA, Wickes BL, Romanelli AM, Rinaldi MG, Thompson EH, Fothergill AW, Dishop MK, Elidemir O, Mallory GB, Moonnamakal SP, Adesina AM, Schecter MG. Cerebral aspergillosis caused by *Aspergillus granulosis*. *Journal Clinical Microbiology*. 2009; 47(10): 3386-3390.
86. Damek DM, Lillehei KO, Kleinschmidt-DeMasters BK. *Aspergillus terreus* brain abscess mimicking tumor progression in a patient with treated glioblastoma multiforme. *Clinical Neuropathology*. 2008; 27(6): 400-407.
87. Halderman A, Shrestha R, Sindwani R. Chronic granulomatous invasive fungal sinusitis: an evolving approach to management. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014; 4(4): 280-283.
88. Peral-Cagigal B, Redondo-González LM, Verrier-Hernández A. Invasive maxillary sinus aspergillosis: A case report successfully treated with voriconazole and surgical debridement. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2014; 6(4): e448.
89. Tamgadge AP, Mengi R, Tamgadge S, Bhalerao SS. Chronic invasive aspergillosis of paranasal sinuses: A case report with review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2012; 16(3): 460.
90. Chen-Milhone CS, Chakravarthy Potu K, Mungie S. Cardiac aspergilloma: a rare case of a cardiac mass involving the native tricuspid valve, right atrium, and right ventricle in an immunocompromised patient. *Case Reports in Cardiology*. 2018; 2018: 6927436.
91. Sulik-Tyszka B, Kacprzyk P, Mądry K, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Jędrzejczak W, Wróblewska M. Aspergillosis of the heart and lung and review of published reports on fungal endocarditis. *Mycopathologia*. 2016; 181(7-8): 583-588.
92. Abuzaid AA, Zaki M, Tarif H. Atypical early *Aspergillus* endocarditis post prosthetic mitral valve repair: a case report. Heart views: the official *Journal of the Gulf Heart Association*. 2015; 16(1): 30.

93. Landaburu MF, Daneri GL, Ploszaj F, Kruss M, Vinante A, Veciño CH, Mujica MT. Osteomyelitis of the rib cage by *Aspergillus flavus*. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2019; 36(2): 86-89.
94. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Moriyma B, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, Roilides E, Zeller V, Prinapori R, Taj-Aldeen SJ, Brause B, Lortholary O, Walsh TJ. *Aspergillus* osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome. *Journal of Infection*. 2014; 68(5): 478-493.
95. Gabrielli E, Fothergill AW, Brescini L, Sutton DA, Marchionni E, Orsetti E, Staffolani S, Castelli P, Gesuita R, Barchiesi F. Osteomyelitis caused by *Aspergillus* species: a review of 310 reported cases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(6): 559-565.
96. Al-Hatmi AMS, Alcantara Castro M, Sybren de Hoog G, Badali H, Flores Alvarado V, Verweij PE, Meis JF, Vanzini Zago V. Epidemiology of *Aspergillus* species causing keratitis in Mexico. *Mycoses*. 2019; 62: 144-151.
97. Öz Y, Ozdemir HG, Gokbolat E, Kiraz N, Ilkit M, Seyedmousavi S. Time-Kill Kinetics and In Vitro Antifungal Susceptibility of Non-fumigatus *Aspergillus* Species Isolated from Patients with Ocular Mycoses. *Mycopathologia*. 2016; 181(3-4): 225-233.
98. Posteraro B, Mattei R, Trivella F, Maffei A, Torre A, De Carolis E, Posteraro P, Fadda G, Sanguinetti M. Uncommon *Neosartorya udagawae* fungus as a causative agent of severe corneal infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(6): 2357-2360.
99. Buitrago Torrado MF, Vives Restrepo JE, Fernández Santodomingo AS, Manrique Bolívar FS, Carrillo Tete D. Overview of Mycotic Queratitis. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud* 2013; 45(3): 55-69.
100. Ch RCCC. Queratitis Micótica: identificación de especies en Valparaíso. *Boletín Micológico*. 2013; 28(2).
101. Zago VV, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Gómez-Leal A, Martínez RL. Queratomicosis en un centro de atención oftalmológica en la Ciudad de México. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2010; 27(2): 57-61.
102. Cruz Abascal RE, Arbolaez Goicochea MC, González Cárdenas, Y, Pérez Delgado L. Peritonitis fúngica de evolución subaguda en paciente con trasplante renal fallido. Informe de caso. *Acta Médica del Centro*. 2018; 12(1): 65-69.
103. Dichtl K, Wagener J, Tschöp J, Ney L. Analysis of peritoneal galactomannan for the diagnosis of *Aspergillus* peritonitis. *Infection*. 2016; 44(5): 683-686.
104. Yilmaz F, Uslu HB, Bora F, Suleymanlar G, Sanli T, Ersoy F. *Aspergillus* Peritonitis in Chronic Peritoneal Dialysis Patients: Review of the Literature and Report of Two Cases. *BANTAO Journal*. 2014; 12(1): 52-55.
105. Ates O, Metan G, Dundar T, Kiziltepe M, Koc-yigit I, Unal A, Spahioglu M, Oymak O, Tokgoz B. Diagnosis of *Aspergillus niger* peritonitis in a peritoneal dialysis patient by peritoneal galactomannan and β -d-glucan detection. *Peritoneal Dialysis International*. 2013; 33(2): 216-218.
106. Lada PE, Caballero CF, Ochoa S, Massa M, Boll L, Herrero M. Aspergilosis abdominal. *Prensa Méd. Argent* 2008, 530-536.
107. Chen L, Liu Y, Wang W, Liu K. Adrenal and hepatic aspergillosis in an immunocompetent patient. *Infectious Diseases*. 2015; 47(6): 428-432.
108. Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Medical Mycology*. 2011; 49(4): 406-413.

109. Scott CJ, Lambert JS, Taylor CB, Poulton MB. Invasive *Aspergillus fumigatus* associated with liver and bone involvement in a patient with AIDS. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007; 11(6): 550-553.
110. Smolovic B, Vukcevic B, Muhovic D, Ratkovic M. Renal aspergillosis in a liver transplant patient: A case report and review of literature. *World Journal of Clinical Cases*. 2018; 6(16): 1155.
111. Cicek N, Yildiz N, Kadayifci EK, Gokce I, Alpay H. Invasive aspergillosis in a patient with end stage renal disease. *Medical Mycology Case Reports*. 2017; 18: 12-14.
112. Flores-Ponce L, Arteaga-Sarmiento P. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *Medicina Interna de México*. 2018; 34(1): 152-156.
113. Kaymaz D, Ergün P, Candemir I, Çiçek T. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis presenting as transient migratory thoracic mass: A diagnostic dilemma. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2016; 19: 140-142.
114. Gentile J, Chen A. Chronic necrotizing aspergillosis 2016; 167A
115. Godet C, Philippe B, Laurent F, Cadranet J. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration*. 2014; 88(2): 162-174.
116. Vega-Nava CT, Borrego-Montoya CR, Vásquez-del Mercado E, Vega-Sánchez DC, Arenas R. Otitis externa de origen fúngico. Estudio de 36 pacientes en un hospital general. *Anales de Otorrinolaringología Mexicana*. 2015; 60(3): 175-178.
117. Ruz S, Breinbauer H, Corssen C. Otitis externa micótica y perforación timpánica: Reporte de dos casos. *Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2010; 70(3), 245-252.
118. Parize P, Chandesris MO, Lanternier F, Poirée S, Viard JP, Bienvenu B, Mimoun M, Méchai F, Mamzer MF, Herman P, Bougnoux ME, Lecuit M, Lortholary O. Antifungal therapy of *Aspergillus* invasive otitis externa: efficacy of voriconazole and review. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009; 53(3): 1048-1053.
119. Zotti M, Machetti M, Perotti M, Barabino G, Persi A. A new species, *Aspergillus persii*, as an agent of onychomycosis. *Medical Mycology*. 2010; 48(4): 656-660.
120. Horré R, Symoens F, Delhaes L, Bouchara JP. Fungal respiratory infections in cystic fibrosis: a growing problem. *Medical Mycology*. 2010; 48(suppl-1): S1-S3.
121. Hamid M, Ahmed S, Jamil A, Al-Qahatani A. Allergic fungal rhinosinusitis caused by *Aspergillus flavus*. *Annals of African Surgery*. 2019; 16(2).
122. Lien MY, Chou CH, Lin CC, Bai LY, Chiu CF, Yeh SP, Ho MW. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. *PLOS ONE*. 2018; 13(6): e0197851.
123. Quindós G. Epidemiología de las micosis invasoras: un paisaje en continuo cambio. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2018; 35(4): 171-178.
124. Zhang X, Yang M, Hu J, Zhao H, Li L. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis in patients with liver failure: Clinical presentation, risk factors, and outcomes. *Journal of International Medical Research*. 2018; 46(2): 819-827.
125. Pemán J, Salaver M. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012; 30(2): 90-98.

126. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE, Munoz P, Verweij PE, Warris A, Ader F, Akova M, Arendrup MC, Barnes RA, Beigelman-Aubry C, Blot S, Bouza E, Brüggemann RJM, Buchheidt D, Cadranet J, Castagnola E, Chakrabarti A, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Fortun J, Gangneux JP, Garbino J, Heinz WJ, Herbrecht R, Heussel CP, Kibbler CC, Klimko N, Kullberg BJ, Lange C, Lehrnbecher T, Löffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Meis JF, Pagano L, Ribaud P, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Sanguinetti M, Sheppard DC, Sinkó J, Skiada A, Vehreschild MJGT, Viscoli C, Cornely OA. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24(1): e1-e38.
127. Gangneux JP, Camus C, Philippe B. Epidemiology of invasive aspergillosis and risk factors in non neutropaenic patients. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2010; 27(8): e34-e46.
128. Vanderbeke L, Spriet I, Breynaert C, Rijnders BJA, Verweij PE, Wauters J. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2018; 31(6): 471-480.
129. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 30(4): 696-709.
130. Nouripour-Sisakht S, Mirhendi H, Shidfar M.R, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A, Geramishoar M, F. Zarei, Jalalizand N. *Aspergillus* species as emerging causative agents of onychomycosis. *Journal de Mycologie Médicale*. 2015; 25: 101-107.
131. Manikandan P, Abdel-Hadi A, Randhir Babu Singh Y, Revathi R, Anita R, Banawas S, Bin Dukhyil AA, Alshehri B, Shobana CS, Panneer Selvam K, Narendran V. Fungal Keratitis: Epidemiology, rapid detection, and antifungal susceptibilities of *Fusarium* and *Aspergillus* isolates from corneal scrapings. *BioMed Research International*. 2019; 2019: 6395840.
132. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, Zhang LJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiol*. 2020;296(2):E15–E25. doi:10.1148/radiol.2020200490.
133. Castro-Fuentes CA, Reyes-Montes MDR, Frías-De-León MG, Valencia-Ledezma OE, Acosta-Altamirano G, Duarte-Escalante E. *Aspergillus*-SARS-CoV-2 Coinfection: What Is Known? *Pathogens*. 2022;11(11):1227. doi: 10.3390/pathogens11111227.
134. Thompson GR, III, Young JH. *Aspergillus* infections. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385:1496–1509. doi: 10.1056/NEJMra2027424.
135. van de Veerdonk FL, Brüggemann RJ, Vos S, De Hertogh G, Wauters J, Reijers MH, Netea MG, Schouten JA, Verweij PE. COVID-19-associated *Aspergillus* tracheobronchitis: The interplay between viral tropism, host defence, and fungal invasion. *Lancet Respiratory Medicine*; 2021;9:795–802. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00138-7.
136. Ichai P, Saliba F, Baune P, Daoud A, Coilly A, Samuel D. Impact of negative air pressure in ICU rooms on the risk of pulmonary aspergillosis in COVID-19 patients. *Critical Care*. 2020; 24:538. doi: 10.1186/s13054-020-03221-w.
137. Bellanger AP, Lallemand S, Tumasyan Horikyan A, Navellou JCC, Barrera A, Rouzet E, Scherer G, Reboux G, Piton L. Millon investigation of the value of precipitins in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patients with a positive marker for *Aspergillus* species.

- Medical. *Mycology*; 2022;60:myac031. doi: 10.1093/mmy/myac031.
138. Gregoire E, Pirotte BF, Moerman F, Altdorfer A, Gaspard L, Firre E, Moonen M, Fraipont V, Ernst M, Darcis G. Incidence and risk factors of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care unit-A monocentric retrospective observational study. *Pathogens*; 2021;10:1370. doi: 10.3390/pathogens10111370.
 139. Xu J, Yang X, Lv Z, Zhou T, Liu H, Zou X, Cao F, Zhang L, Liu B, Chen W. *et al.* Risk factors for invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with coronavirus disease 2019: A multicenter retrospective study *Frontiers of Medicine*; 2021;8:753659. doi:10.3389/fmed.2021.753659.
 140. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, Salmanton-García J, Maertens J, Bourgeois J, Reyniers M, Rutsaert L, Regenmortel NV, Lormans P. *et al.* Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clinical Microbiology and Infection*; 2022;28:580–587. doi:10.1016/j.cmi.2021.08.014.
 141. Dimopoulos G., Almyroudi M., Myrianthefs P., Rello J. COVID-19-Associated pulmonary aspergillosis (CAPA) *Journal of Intensive Medicine*; 2021;1:71–80. doi: 10.1016/j.jointm.2021.07.001.
 142. Ramanan P, Wengenack NL, Theel ES. Laboratory diagnostics for fungal infections: a review of current and future diagnostic assays. *Clinics in Chest Medicine*. 2017; 38(3): 535-554.
 143. Powers-Fletcher MV, Hanson KE. Molecular diagnostic testing for *Aspergillus*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016; 54(11): 2655-2660.
 144. Egger M, Jenks JD, Hoenigl M, Prattes J. Blood *Aspergillus* PCR: the good, the bad, and the ugly. *Journal of Fungi*. 2020; 6(1): 18.
 145. Fernández-Molina JV, Abad-Díaz-de-Cerio A, Sueiro-Olivares M, Pellon A, Ramirez-Garcia A, Garaizar J, Pemán J, Hernando FL, Rementeria A. Rapid and specific detection of section *Fumigati* and *Aspergillus fumigatus* in human samples using a new multiplex real-time PCR. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 80(2): 111-118.
 146. Buil JB, Zoll J, Verweij PE, Melchers WJG. Molecular detection of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in clinical samples. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 515.
 147. Guegan H, Chevrier S, Belleguic C, Deneuville E, Robert-Gangneux F, Gangneux JP. Performance of molecular approaches for *Aspergillus* detection and azole resistance surveillance in cystic fibrosis. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 531.
 148. Tang Q, Tian S, Yu N, Zhang X, Jia X, Zhai H, Sun Q, Han L. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid detection of *Aspergillus fumigatus*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016; 54(4): 950-955.
 149. Vidal-Acuña MR, Ruiz-Pérez de Pipaón M, Torres-Sánchez MJ, Aznar J. Identification of clinical isolates of *Aspergillus*, including cryptic species, by matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Medical Mycology*. 2018; 56(7): 838-846.
 150. Savelieff MG, Pappalardo L. Novel cutting-edge metabolite-based diagnostic tools for aspergillosis. *PLoS Pathogens*. 2017; 13(9): e1006486.
 151. Jenks JD, Hoenig M. Treatment of aspergillosis. *Journal of Fungi*. 2018; 4(3): 98.

152. Howard SJ. Multi-resistant aspergillosis due to cryptic species. *Mycopathologia*. 2014; 178(5-6): 435-439.
153. Negri CE, Gonçalves SS, Xafranski H, Bergamasco MD, Aquino VR, Castro PTO, Colombo AL. Cryptic and rare *Aspergillus* species in Brazil: Prevalence in clinical samples and *in vitro* susceptibility to triazoles. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52(10): 3633-3640.
154. Rivero-Menendez O, Soto-Debran JC, Medina N, Lucio J, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A. Molecular identification, antifungal susceptibility testing, and mechanisms of azole resistance in *Aspergillus* species received within a Surveillance Program on Antifungal Resistance in Spain. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2019; 63(9): e00865-19.
155. Gonçalves SS, Stchigel A, Cano J, Guarro J, Colombo AL. *In vitro* antifungal susceptibility of clinically relevant species belonging to *Aspergillus* section *Flavi*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013; 57(4): 1944-1947.
156. Iatta R, Nuccio F, Immediato D, Mosca A, De Carlo C, Miragliotta G, Parisi A, Crescenzo G, Otranto D, Cafarchia C. Species distribution and *in vitro* azole susceptibility of *Aspergillus* section *Nigri* isolates from clinical and environmental settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016; 54(9): 2365-2372.
157. Kathuria S, Sharma C, Singh PK, Agarwal P, Agarwal K, Hagen F, Meis JF, Chowdhary A. Molecular epidemiology and *in vitro* antifungal susceptibility of *Aspergillus terreus* species complex isolates in Delhi, India: evidence of genetic diversity by amplified fragment length polymorphism and microsatellite typing. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): e0118997.
158. Posch W, Blatzer M, Wilflingseder D, Lass-Flörl C. *Aspergillus terreus*: Novel lessons learned on amphotericin B resistance. *Medical Mycology*. 2018; 56(suppl-1): 73-82.
159. Lass-Flörl C. Treatment of infections due to *Aspergillus terreus* species complex. *Journal of Fungi*. 2018; 4(3): 83.

El género *Candida*

Patricia Manzano Gayosso

Las especies del género *Candida* (Del latín *candidus* = blanco) son los hongos oportunistas más comunes causantes de infecciones en pacientes inmunosuprimidos. La mayoría de las especies forman parte de la biota normal de la piel, de las mucosas y del tracto gastrointestinal de animales y del humano; otras se han aislado del suelo, alimentos y del medio ambiente hospitalario. De las formas clínicas de las infecciones por *Candida* las más frecuentes son las superficiales que afectan mucosas y piel. Las sistémicas, generalmente son graves y se originan de una fuente endógena (tracto gastrointestinal y respiratorio), en ocasiones de fuentes externas.

Clasificación

La clasificación taxonómica del género *Candida* incluye un grupo heterogéneo de levaduras en fase anamorfa. Este género incluye aproximadamente 200 especies, de las cuales 10 son las más comunes. La fase teleomorfa se ha identificado en algunas de las especies de *Candida* (*Pichia*, *Kluyveromyces*, *Issatchenkia*, *Yarrowia*, etc.)

En 2009 se describió a *Candida auris* como una especie emergente, multirresistente a los antifúngicos.

Reino Eumycota
Phylum Ascomycota
Orden Saccharomycetales
Familia Endomycetaceae
Género *Candida*
Especie *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*
(*Nakaseomyces glabratus*) *C. tropicalis*,
C. guilliermondii, *C. famata*, *C. kefyr*,
C. krusei (*Pichia kudriavzevii*) *C. lusitaniae*,
C. dubliniensis, etc.

Morfología

La morfología macroscópica de *Candida* spp. crecidas en agar dextrosa Sabouraud (ADS) desarrollan colonias de 2 a 3 mm de diámetro, cremosas, brillantes, opacas, lisas, planas, plegadas, de color blanquecino (**Figura 1a**). Algunas de las especies (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*) son sensibles a la cicloheximida, adicionada a ADS y no crecen en ese medio. Las colonias de *C. tropicalis* muestran un halo filamentososo. El crecimiento en medio cromógeno (CHROMagar Candida®) es de utilidad para la identificación presuntiva desde el primer aislamiento, así como la asociación de especies (**Figura 1b y 1c**). Las características microscópicas son células ovales, esféricas, elongadas, con gemas múltiples, de tamaño variable de 2-6 X 3-9 µm de diámetro. Algunas de las especies pueden presentar tres procesos morfológicos, la formación de blastoconidios, hifa y pseudohifas, las cuales dependerán de varios factores como

pH, temperatura, composición del medio de cultivo y el inóculo. *C. albicans* y *C. dubliniensis* son dos especies fenotípicamente similares, las dos forman células esféricas, de pared gruesa, de 8-12 µm de diámetro denominadas clamidoconidios, en diversos medios de cultivo pobres en nutrientes (agar harina de maíz, agar papa-zanahoria adicionados de Tween 80, agar tabaco) (**Figura 2a**); en ocasiones adoptan diversas morfologías como los cúmulos de blastoconidios, dispuestos en las constricciones (**Figura 2b**) y la producción de tubo germinativo (**Figura 2c**) en diferentes sustratos (suero, agar Muller-Hinton); esta estructura se caracteriza por una extensión cilíndrico a partir del blastoconidio, de 3-4 veces la longitud de la célula madre, sin formación de septo en la base. La extensión corta con constricción en el punto de origen se denomina pseudohifa. *Candida glabrata* y *C. auris* son dos especies que no forman pseudohifas, ni hifas.

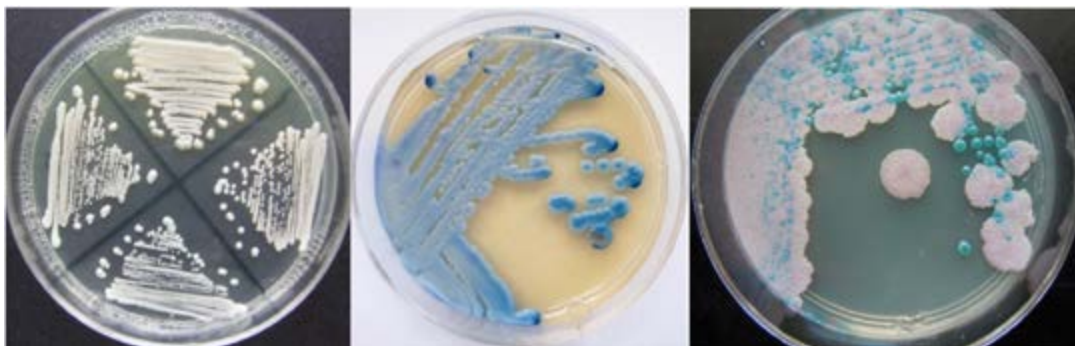


Figura 1. a) Colonias blanquecinas, opacas, lisas crecidas en agar dextrosa Sabouraud. b) Colonias azul metálico, de superficie lisa en CHROMagar Candida®. c) Asociación de especies de *Candida* en CHROMagar Candida®.

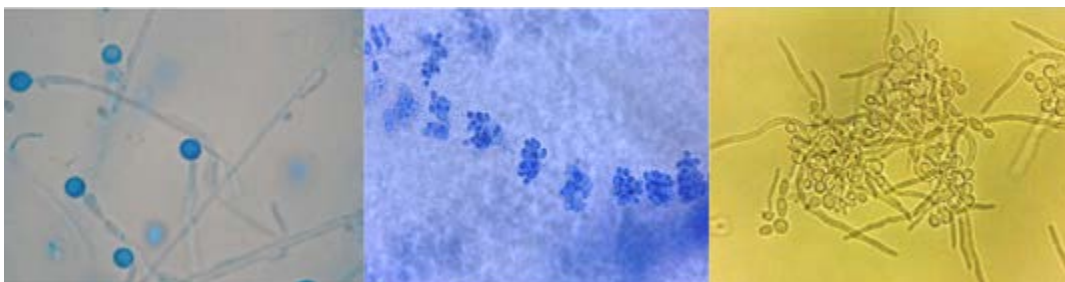


Figura 2. a) Clamidoconidios. b) Blastoconidios agrupados en las constricciones. c) Tubos germinativos.

Factores de virulencia

Los estudios que han demostrado la importancia de los factores de virulencia de *C. albicans* son diversos, para explicar la patogenia de la infección.

1. **Adhesinas** (miembros de Als y Hwp1) son necesarias para que se dé el reconocimiento e interacción con el epitelio del tejido del hospedero. El blastoconidio se adhiere al epitelio y/o endotelio e inicia el alargamiento de la hifa.

2. **Proteínas** (Saps) inducen daño a la célula epitelial.; fosfolipasas causan ruptura de la membrana de la célula del hospedero. En *C. albicans* la liberación de estas enzimas facilita la penetración activa de la hifa al epitelio.

3. **Cambio fenotípico**, la transformación de levadura a hifa, le facilita la ruptura y penetración del tejido. Varios son los factores del microambiente que podrían influir como la temperatura, pH y disponibilidad de nutrientes. Este cambio, posiblemente contribuya en la evasión del sistema inmune del hospedero.

4. **Formación de biopelículas**, colonias de microorganismos, además de material extracelular, componentes de proteínas, carbohidratos. Esto dificulta la acción de los fármacos, del sistema inmune y aumentan el riesgo de infecciones sistémicas.

Otras especies diferentes a *C. albicans* podrían causar candidosis sistémicas con evolución grave y mortal, a pesar de que no producen pseudohifas y/o hifas, como *C. glabrata* y *C. auris*. Tomado en cuenta que, la formación de hifas no es un requisito fundamental en el proceso de patogénesis, ya que las especies deficientes aumentan su capacidad metabólica para adaptarse al microambiente, con mayor proliferación y, por tanto, incremento en la virulencia.

Epidemiología

En general, la principal especie causante de infección es *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*. Particularmente, en los casos de candidemias, las especies se aíslan con la siguiente frecuencia: *C. albicans* 50-70 %; *C. glabrata* 15-44 %; *C. tropicalis* 6-20 %; *C. parapsilosis* 5-20 %. Sin embargo, la tendencia actual observada mundialmente es un incremento de las especies diferentes a *C. albicans* y en algunos casos ha sido reemplazada por alguna otra especie, como por ejemplo en los casos de onicomycosis, donde *C. parapsilosis* se aisló en el 31.9 % y *C. albicans* en el 22.4 %. La distribución de *C. auris* es variable, en EUA, de 2013 a 2018 se han descrito alrededor de 250 casos de infección invasiva y el número de casos de candidosis de 2018 (329) a 2021 (1012). En general, esta especie se aislado en pacientes hospitalizados, con antecedente de administración antifúngicos, llevando a la aparición de organismos resistentes en ambientes hospitalarios. También en Europa se describieron brotes por *C. auris* en pacientes con diversos factores de inmunosupresión.

Mecanismos de transmisión

La transmisión de persona a persona se puede dar en el recién nacido durante el paso por el canal vaginal, al exponerse por primera vez a la levadura. En general, la infección por *Candida* es por un proceso endógeno, tomando en cuenta que la mayoría de las especies de *Candida* son comensales de la piel y mucosas, las cuales incrementan su crecimiento por cambio en el microambiente. La infección exógena puede llegar a observarse en las Unidades de cuidados intensivos, donde los pacientes adquieren a *Candida* a través de las manos del personal que los

atienden. También es posible que ingresen por los catéteres o sondas. Aparentemente, *C. auris* coloniza la piel lo que favorece la transmisión de persona a persona. Así mismo es capaz de resistir a diversas condiciones físicas y químicas del microambiente.

Identificación

Además, de las pruebas fenotípicas y características en CHROMagar Candida® para la identificación de las especies de *Candida*, se puede utilizar el patrón

de asimilación y fermentación a diversos sustratos, por sistemas manuales como API-C32 o API-AUX 20, RapID ONE de Remel o automatizados como el Vitek2. La espectrometría de masas “Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight” (MALDI-TOF®) es un método proteómico de ionización suave que fragmenta proteínas ribosomales para obtener un espectro de masas específico para cada taxón fúngico. Es un método de identificación rápido y preciso de la mayoría de las levaduras, incluyendo el complejo de especie de *C. parapsilosis* (*C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*).

Referencias

1. Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*. 2022;13:89-121.
2. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Arenas R, Hernández-Hernández F, Millán-Chiu B, Torres-Rodríguez J, et al. Levaduras causantes de onicomycosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28:32-35.
3. Martínez-Lamas L, Pérez del Molino ML, Pardo F, Varela E, Regueiro BJ. Espectrometría de masas matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight vs. metodología convencional en la identificación de *Candida* no-albicans. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2011;29: 568-572.
4. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:142-151.
5. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*. 2007;45:321-346.
6. Sanyaolu A, Okorie CH, Marinkovic A, Abasi AF, Prakash S, Mangat J, et al. *Candida auris*: an overview of the emerging drug-resistant fungal infection. *Infect Chemother*. 2022;54:236-246.
7. Segal E, Elad D. Candidiasis. En Merz WG, Hay RJ. *Medical Mycology*. Topley and Wilson, ASM Press, Washington, EU, pp 579-623, 2005.

Candidosis

Roberto Arenas

Manifestaciones clínicas causadas por levaduras oportunistas del género *Candida*, en particular *Candida albicans*, son superficiales o profundas y afectan piel, mucosas u órganos internos, y pueden tener evolución aguda, subaguda o crónica (1).

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, con un notable aumento de su incidencia en todo el mundo, en especial en inmunocomprometidos como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o por quimioterapias. Afecta cualquier raza, sexo o edad. La forma oral y vulvovaginal son las más frecuentes, y las formas profundas y sistémicas son excepcionales.

Etiopatogenia

Las levaduras del género *Candida* son hongos saprófitos de la Naturaleza, así como de las mucosas,

como el tubo digestivo y la vagina de humanos (**Figura 1**). La especie más aislada es *C. albicans*, y siguen: *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. kefyr* (*pseudotropicalis*), *C. stellatoidea*, *C. krusei* y *C. parapsilosis complex* (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. metapsilosis*, *C. orthopsilosis*), *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. nivariensis* y *C. bracarensis* y *C. auris*. La especies de *Candida* son sensibles al fluconazol, pero *C. glabrata* y *C. krusei* muestran resistencia intrínseca; también son resistentes *C. tropicalis* y *C. albicans* en pacientes con SIDA y en aquellos con candidosis recurrente en mucosas (2). *Candida* se convierte en patógeno si hay condiciones para el oportunismo. La infección puede ser exógena o endógena y es favorecida por terapéutica con antibióticos, glucocorticoides, citotóxicos u anti-conceptivos, embarazo, diabetes o insuficiencia tiroidea y enfermedades que afectan el estado general. Existen factores locales, como prótesis dentarias mal ajustadas, contacto con alimentos con alto contenido de azúcares, hábito de chuparse los dedos, entre otros.



Figura 1. *Candida* sp en medio de Sabouraud.

Candida puede iniciar con una colonización de epitelios, después en la infección hay adherencia, penetración epitelial y en algunos casos puede haber invasión vascular, y diseminación. *Candida*, principalmente *C. albicans* y *C. parapsilosis*, son capaces de formar biopelículas (biofilms), que les confieren capacidad defensiva y mayor resistencia a los antifúngicos.

La candidosis mucocutánea se ha relacionado con un defecto genético de la dectina-1, un receptor de β -glucano, vinculado a disminución de Th17. Por otra parte, el polisacárido manosa de la pared de *C. albicans* tiene un patrón molecular relacionado al patógeno (pathogen-associated molecular pattern [PAMP]), que es reconocido por los receptores tipo Toll (Toll-like receptors [TLR]) 2 y 4, lo cual activa este sistema de emisión de señales y la respuesta inmunitaria innata de la piel y las mucosas.

Cuadro clínico

En la boca se presenta muguet o algodoncillo con enrojecimiento y placas mucosas (Figura 2). Se puede afectar paladar, carrillos, encías o lengua (glositis), las lesiones son asintomáticas o hay sensación de ardor. Se han descrito las siguientes formas: pseudomembranosa aguda, con placas blanquecinas fácilmente desprendibles; pseudomembranosa crónica, es persistente; eritematosa (atrófica) aguda y crónica, la superficie es roja y se acompaña de inflamación y boca ardorosa; crónica en placas, predomina en la lengua; nodular crónica, tiene aspecto de empedrado; glositis romboidal media, en el dorso de la lengua toma el aspecto de trocisco; erosiva o dolorosa, se relaciona con prótesis dentarias (3).



Figura 2. Candidosis oral en lactante.

Puede haber queilitis angular, que se manifiesta por eritema y fisuras que forman un triángulo de base externa de labios (Figura 3). En pliegues se caracteriza por eritema, descamación, piel macerada, bordes con collarate de escamas y lesiones satélite papulares, vesiculares o pustulares. En espacios interdigitales de manos en amas de casa se observa intertrigo blastomicético (erosio interdigitale blastomycetica); también pueden encontrarse en los

pies o en los grandes pliegues: axilares, inguinales y submamarios o interglútea.



Figura 3. Candidosis angular en CMCC.

En la zona del pañal hay eritema y descamación, zonas denudadas (**Figura 4**). La candidosis neonatal se manifiesta por algodoncillo o lesiones pustulares o vesiculares diseminadas. En las uñas la lámina ungueal se observa engrosada, puede haber perionixis y onicólisis (**Figura 5**). En las vaginitis se presenta leucorrea, prurito, con extensión de las lesiones a la vulva y el periné. En el glande (balanitis o balanopostitis) la piel está macerada, muestra placas blanquecinas y erosiones (4,5).



Figura 4. Candidosis de la zona del pañal.



Figura 5. Perionixis por *Candida* sp.

La *candidosis mucocutánea crónica (CMCC)* se inicia en lactantes o niños, y se relaciona con anomalías del timo, defectos de la función de linfocitos y leucocitos, y endocrinopatías. Las lesiones pueden presentarse en piel, mucosas y uñas. La septicemia por *Candida* casi siempre se origina por un foco intestinal.

Datos histopatológicos

En las formas superficiales, en la capa córnea se observan filamentos y blastosporas que se aprecian mejor con tinción de PAS o Gomori-Grocott. En formas profundas se presentan abscesos y una reacción granulomatosa.

Laboratorio

En el estudio micológico directo con hidróxido de potasio (KOH), Lugol o agua destilada se encuentran pseudofilamentos, filamentos y blastosporas de 2 a 4 μm (**Figura 6**); se puede preparar un frotis y teñirlo con Gram, PAS o azul de metileno. En el cultivo en medio de Sabouraud, con adición de antibióticos o sin ellos, deben mostrarse abundantes colonias de

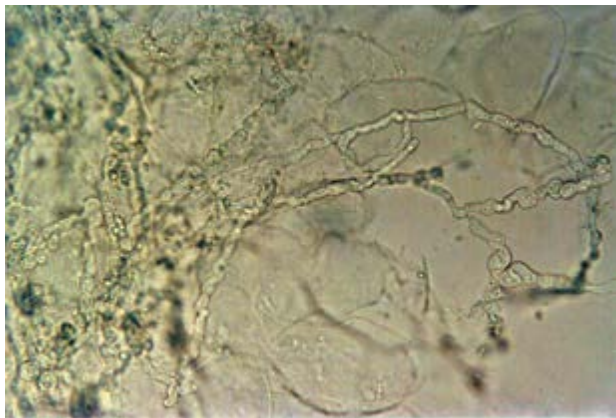


Fig. 6. Levaduras en examen directo de onicomicosis (negro de clorazol 40x).

levaduras de *Candida* (**Figura 7**). se puede practicar en *C. albicans* la producción de clamidosporas en medios con poca glucosa, como papa-zanahoria o agar-harina de maíz o determinaciones fisiológicas (auxonograma y zimograma) por medio de sistemas estandarizados.

En micosis sistémicas se pueden utilizar pruebas inmunológicas y serológicas, como inmunodifusión, aglutinación de partículas de látex, fijación de complemento, ELISA, o anticuerpos fluorescentes.

Hay pruebas bioquímicas comercializadas de sustratos cromogénicos que producen colonias de colores diferentes: CHROMagar-Candida® identifica *C. albicans* (de color verde y lisas), *C. tropicalis* (azul-gris), *C. krusei* (rosadas rugosas) y *C. glabrata* (violeta brillante); CandiSelect® 4 identifica *C. albicans* (rosa-morado), *C. tropicalis* (turquesa intenso, mate), *C. glabrata* (turquesa pálido, brillante) y *C.*



Figura 7. Examen directo de escamas aclaradas con KOH donde se observan levaduras y pseudofilamentos.

krusei (azul turquesa); Albicans-ID® y Fluoroplate® identifican *C. albicans*, el primero por el color azul y el segundo por fluorescencia de las colonias bajo lámpara de luz ultravioleta (365 nm). Hay técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) y la espectrometría de masas (MALDI-TOF) (1).

Tratamiento

Eliminar factores que favorecen la infección. En la forma oral bicarbonato o miconazol en gel, se recomiendan también las tabletas vaginales de miconazol o nistatina (1,3). En la región genital, pliegues y zona del pañal vinagre o ácido acético, 5 a 10 ml en 1 L de agua, o solución de Burow. nistatina según la localización, en crema (100 000 U), grageas (500 000 U), polvo para suspensión oral, o suspensión-gotas (100 000 U), talco, o tabletas vaginales, tres veces al día por siete días a varias semanas. Tiene espectro específico, pero no se absorbe por el tubo digestivo.

El ketoconazol, 200 mg/día por vía oral, puede usarse en piel, mucosas, uñas o en formas crónicas o profundas, deben tenerse en cuenta los efectos secundarios hepatotóxicos o antiandrógenos con la administración prolongada; ante la vaginitis se recomiendan 400 mg/día durante cinco días, o terconazol en crema y óvulos.

En formas superficiales son útiles el clioquinol [Vioformo®] al 3 %, el clotrimazol, el econazol, isoconazol, tioconazol, ketoconazol, sulconazol, bifonazol y miconazol; terbinafina tópica, amorolfina y ciclopiroxolamina. Para onicomycosis, una opción es utilizar barnices de ciclopirox olamina

y amorolfina y, una combinación de ciclopirox con hidroxipropilquitosán.

El itraconazol se administra en dosis de 100 mg/día (Itraconazol-SUBA 50 mg son equivalentes a 100 mg del tradicional) por vía oral hasta que desaparezcan los síntomas; en presencia de afección de las uñas de las manos se administran 100 a 200 mg/día durante 3 a 6 meses, y en las de pies, 200 mg/día por tres meses y observación sin tratamiento durante 4 a 6 meses; en vaginitis, 400 a 600 mg en dosis única, o 200 mg/día durante tres días; en formas crónicas de vaginitis se repite cada primer día del ciclo menstrual durante cinco meses. Puede usarse fluconazol, 150 mg por vía oral en dosis única o semanal durante cuatro semanas. En casos crónicos puede administrarse a diario.

En formas profundas y sistémicas se utiliza anfotericina B, 0.6 mg/kg/día, como dosis total, sin sobrepasar de 1 a 3 g, sea su forma clásica, liposomal, o de complejos lipídicos. La liposomal en dosis de 3 a 4 mg/kg/día ha mostrado eficacia similar a la de la anfotericina ordinaria, pero con menos toxicidad hepática y renal. Se puede combinar con 5-fluorocitosina, 150 mg/kg/día, pero no está disponible (1).

El voriconazol, ravuconazol y posaconazol son nuevos triazoles con actividad de amplio espectro. El voriconazol está indicado en sujetos con inmunodeficiencia que presentan infecciones invasivas; el ravuconazol en individuos con inmunodeficiencia, y el posaconazol en pacientes con candidosis orofaríngea. Las equinocandinas actúan en la pared celular e inhiben la enzima glucano sintetasa; de estas, la caspofungina es eficaz para tratar candidosis orofaríngea y esofágica, y tiene buena acción en formas invasivas por especies resistentes a fluconazol, como *C. glabrata* y *C. krusei*. Es más reciente el efinaconazol.

Referencias

1. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. México. 6a ed. Mc- Graw-Hill 2019:222-241.
2. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(1):33-39.
3. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin dermatol*. 2016;34(4):487-94.
4. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214 (1): 15-21.
5. Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R, Arroyo-Escalante S, Moncada-Barrón D. Candidosis vulvovaginal. Informe de 134 casos estudiados entre 1117 reportes de exudados vaginales. *DCMQ*. 2007; 5(3):129-35.

Mucormicosis (zigomicosis)

Alexandro Bonifaz, Javier Araiza Santibáñez, Denisse Vázquez González

Introducción

Es una micosis causada por un grupo de hongos oportunistas que pertenecen al *subphylum Mucoromycotina* (antes *Zygomycetes*), siendo el orden de los *Mucorales* la más frecuente entre otros., se caracteriza por dar cuadros agudos rinocerebrales y pulmonares, que cursan con trombosis, invasión vascular e infartos. Primordialmente se presenta en pacientes diabéticos descompensados, e inmunosuprimidos. (1-4)

Aspectos epidemiológicos

La mucormicosis es una enfermedad cosmopolita. La mayoría de los hongos mucorales tienen un hábitat ubicuo, aunque prefieren los climas cálidos y húmedos. Se aíslan con frecuencia del suelo, materia orgánica en descomposición, frutas, etcétera. Este tipo de hongos se encuentran también en el medio

ambiente; microorganismos como *Mucor* y *Rhizopus*, ocupan el tercer o cuarto lugar dentro de los hongos contaminantes más frecuentes del aire (anemófilos). La inhalación de las esporas puede generar los casos rinocerebrales y pulmonares. La vía de entrada es por lo regular respiratoria, pero también puede ser oral y cutánea. Se presenta con la misma frecuencia en ambos sexos, y se ha reportado en todas las edades. En nuestra experiencia hemos tenido casos desde niños recién nacidos hasta ancianos, teniendo como promedio de edad aproximadamente 30 años. (4-6)

Los factores predisponentes más importantes son la diabetes mellitus descompensada o metabólica; enfermedades hematológicas particularmente en leucemias y en menor grado linfomas. Otros factores de menor importancia son: prematurez, desnutrición, colitis amebiana; administración de citotóxicos y antibióticos, terapia prolongada, daños renales, quemaduras, infecciones nosocomiales, y en individuos que abusan de las drogas (heroínómanos) y pacientes con SIDA. (1,4,6)

Patogenia

El establecimiento de este padecimiento cada vez es más claro, es de suma importancia, que los mecanismos de defensa estén alterados, particularmente la actividad de neutrófilos y macrófagos además, es de vital importancia la presencia de los iones

de hierro sérico (Fe^{2+}), que en condiciones normales son captados por las proteínas séricas, pero que, por la acidez del medio, esto en particular en los casos de diabetes cetoacidótica, los iones de hierro se disocian y son claros estimulantes del desarrollo de los mucorales. Así tenemos que el daño ocurre de manera coordinada, es decir que los defectos de migración de macrófagos, baja en células defensivas (neutropenia) o defectos en su funcionalidad (corticoesteroides), o bien hiperglicemia y acidosis (diabetes), permiten el rápido crecimiento fúngico, finalmente el proceso termina por daño a las células endoteliales por el hongo, permitiendo una rápida angiоinvasión y trombosis de vasos, con la subsecuente necrosis y diseminación de la infección fúngica. (7,8)

En años recientes se han comunicado una serie de casos de mucormicosis asociados a deferoxamina, sustancia quelante de iones de hierro y utilizada en pacientes multitransfundidos. El estudio de este fármaco ha dado respuestas a la participación de estos iones en la infección. Aparentemente si se usa una sustancia quelante, que atrapa estos iones, la infección podría tener un control, sin embargo, el hongo capta a toda la molécula de deferoxamina, es decir, actúa como un microorganismo sideróforo ("transportador de hierro") y ésta actúa como un estimulador en el crecimiento y adherencia fúngica. Esto explica porque en pacientes que están bajo esta medicación tienen mayor susceptibilidad a la infección. Recientemente se han estudiado otros quelantes, como la hidroxipiridinona que actúan de

manera inversa, es decir que no son captados por los mucorales y por lo tanto inhiben la infección. (7,8)

Patológicamente en la mucormicosis rinocerebral, las esporas de los hongos penetran por aspiración y se extienden a través de los vasos sanguíneos de los cornetes y senos paranasales, afectando tejido retro-orbitario y cerebral; es común observar fenómenos de trombosis e infartos. En los casos graves es posible la diseminación hematológica a pulmones e intestinos.

En la mucormicosis intestinal primaria, los hongos penetran por vía oral, sobre todo por alimentos contaminados (frutas y pan), en forma de un inóculo masivo de esporas, si el paciente presenta un factor predisponente importante como malnutrición, los hongos pasan a los vasos sanguíneos provocando también fenómenos de trombosis, y es frecuente el infarto segmentario de colon e íleon.

La mucormicosis cutánea primaria es una entidad extraordinariamente rara, los hongos penetran por traumatismos cutáneos, (por ruptura de la barrera cutánea), en especial en sitios de venopunción, en especial en hospederos severamente inmunosuprimidos, más bien la mayor parte de los casos cutáneos se observan de manera secundaria de focos pulmonares, rinocerebrales y diseminados.

En resumen, los casos rinocerebrales se asocian a cetoacidosis y tratamiento con esteroides; los pulmonares y diseminados con neutropenia y tratamientos con deferoxamina; los gastrointestinales con mala nutrición y los cutáneos con traumas (cáteteres y venopunción). (7-9)

Aspectos clínicos

La mucormicosis es la micosis más aguda y progresiva que se conoce, por lo regular su curso es fatal hasta en un 95 % de los casos, y este depende de la

rapidez con que se llegue al diagnóstico y se instituya la terapia. Las formas clínicas más comunes son:

Variedad rinocerebral

Se presenta primordialmente en pacientes diabéticos descompensados o cetoacidóticos (85 %), y asociado a enfermedades hematológicas como leucemias y linfomas. Su evolución es aguda, aparece en un tiempo de 2-15 días y llega a alcanzar hasta un 90 % de mortalidad. Las esporas del hongo entran a través de los senos paranasales invadiendo las arterias carótida y oftálmica; también pueden ingresar por el paladar o faringe, invadiendo las arterias palatina y eseno-palatina, generando trombosis y necrosis cerebral. Hay casos mixtos que afectan tanto a nivel del paladar y senos paranasales, dando casos rino-órbito- y maxilo-cerebral. En general es un padecimiento de curso agudo, y la mayoría de las veces producen afección al SNC en forma de meningoencefalitis. (4,10)

Clínicamente en un inicio el paciente presenta un edema unilateral y periorbital; a la exploración del tabique nasal, se observa una mucosa eritematosa, en un inicio con discretas zonas necróticas, con descargas sanguinolentas. Puede afectarse el paladar hasta en 20 % de los casos, estos se inician con una discreta zona necrótica que crece rápidamente. En este estadio los pacientes se quejan de cefalea intensa, disminución de visión. Posteriormente el edema unilateral se acentúa y en ocasiones puede extenderse y hacerse bilateral, por lo regular en párpados se presenta casi siempre una sola fístula de la que drena material seropurulento y fétido. A nivel de tabique nasal la zona necrótica se extiende y con facilidad puede haber ruptura de este; en ojo hay dilatación y fijación pupilar, los pacientes presentan letargia y disminución de los reflejos corneales. Los

pacientes se quejan de cefalea, dolor de senos nasales, hay mayores cambios mentales y fiebre moderada. En este nivel todos los datos clínicos se acentúan, el edema persiste, la fístula se transforma en zonas necróticas, en ocasiones de gran extensión, tanto a nivel de tabique nasal como en la piel adyacente. En los casos de afección de paladar, se extiende hasta formar una gran úlcera, el hongo presenta gran actividad osteolítica y se pueden destruir prácticamente todos los huesos de la cara e incluso los internos (etmoides, esfenoides, etc.). El avance del hongo se presenta con trombosis e infartos, esto hace que disminuya la función de los pares craneales (2, 3, 4, y 6), dando así proptosis, dilatación pupilar, y disminución de la vista que puede llegar hasta la ceguera; posteriormente son afectados los pares craneales quinto y séptimo. Los pacientes se quejan de intenso dolor, inconciencia e incluso convulsiones. Este estadio es prácticamente letal. **Figura 1.** (4, 11)



Figura 1. Mucormicosis rinocerebral que afecta principalmente la mitad derecha de la cara.

Variedad pulmonar

Es una enfermedad frecuente en pacientes neutropénicos, leucémicos y linfomatosos, y en segundo grado en diabéticos descompensados. El pronóstico y la evolución también son graves, llegando a la muerte más del 80 % de los casos en un tiempo promedio de 5 a 30 días. La mucormicosis pulmonar por lo regular es primaria, aunque raras veces es secundaria de casos rinocerebrales. Se inicia por inhalación de esporas del medio ambiente, es por eso por lo que la enfermedad puede ser nosocomial; el hongo invade las paredes bronquiales y tejido peribronquial, provocando trombosis e infarto pulmonar. En general el padecimiento se presenta como bronquitis o neumonía inespecífica. La sintomatología más común es fiebre moderada, tos con expectoración, hemoptisis, disnea y dolor torácico. A partir del foco pulmonar y en raras ocasiones es posible que se disemine hematógicamente a cerebro, intestino y piel. (4)

Variedad gastrointestinal

Es una entidad rara y más frecuente en niños o adultos jóvenes, sobre todo con problemas crónicos intestinales, como síndrome de mala absorción, colitis amebiana, tifoidea, etc. Aunque también ha sido reportada en pacientes diabéticos y leucémicos. Puede ser secundaria a casos rinocerebrales y pulmonares. Cuando se presenta de manera primaria, la vía de entrada del hongo es a través del tracto gastrointestinal, por alimentos contaminados. El cuadro clínico corresponde a un infarto gástrico o intestinal, que dependiendo de su inicio se disemina hasta intestino delgado, colon, páncreas, hígado, vías biliares, etc. La sintomatología más común es de fiebre moderada, acompañada de dolor abdominal intenso y difuso; el paciente presenta diarrea constante, que es negruzca y sanguinolenta, dando un aspecto de “sedimento de café”. (4,10,12)

Variedad cutánea

Es una entidad rara, y se presenta a nivel cutáneo y subcutáneo, puede ser secundaria de casos rinocerebrales y pulmonares; cuando se origina de manera primaria lo hace sobre todo en antiguas lesiones cutáneas provocadas por cintas elásticas o adhesivas, por lo tanto se presenta sobre todo en sitios de catéteres o de venopunción de pacientes severamente inmunosuprimidos. No tiene una topografía específica, se ha observado en miembros inferiores, superiores, tronco, cara, etc. La morfología es variable, aunque por lo regular las lesiones son limitadas, induradas, necrosantes, infartadas, de color pardo o negro, y que tienden a ulcerarse y drenan exudado fétido negro; en algunas ocasiones se presentan fístulas que son el reflejo de un proceso osteolítico. En general la mayoría de los casos son de lesiones necróticas de crecimiento muy rápido y que pueden diseminarse por vía hematógena y dar paso a mucormicosis diseminada. (1,4, 13,14)

Diagnóstico de laboratorio

Examen directo: Se realiza a partir de exudados y secreciones nasales, expectoración, lavados bronquiales y heces; incluso se puede hacer a partir de biopsias. La muestra se debe aclarar con KOH al 10 %. Al microscopio se observan numerosas hifas cenocíticas (no tabicadas), hialinas, dicotómicas (bifurcadas), de aproximadamente 5 mm de ancho por 20-50mm de largo; en los casos graves se llegan a observar gran cantidad de hifas, formando prácticamente micelio abundante. Estas imágenes se consideran patognomónicas. (4,15) **Figura 2.**



Figura 2. *Rhizopus oryzae*.

Cultivos: Son de menor importancia, porque los hongos mucorales suelen ser flora habitual de vías respiratorias, además son contaminantes muy

frecuentes. El interés de realizarlos es para corroborar el diagnóstico, o investigar el agente etiológico; los cultivos siempre deben hacerse repetidamente para evitar confusiones. Los medios de cultivo más empleados son Sabouraud agar y papa dextrosa agar, nunca se deben sembrar en medios de Sabouraud más antibióticos, porque son inhibidos por la cicloheximida. El período de incubación es de 3 a 5 días a temperatura ambiente. Todos los hongos mucorales dan colonias vellosas, algodonosas, blanco-grisáceas, que llenan los tubos o cajas de Petri. Los principales agentes etiológicos se presentan en la **Tabla 1** y sus características micromorfológicas se resumen en la **Tabla 2**. (4,15).

Tabla 1. Zygomycetes de interés médico (Tomada de Bonifaz A. 2020)

Familia	Género/especie
Mucoraceae	<i>Rhizopus arrhizus (oryzae)</i>
	<i>R. rhizopodiformis</i>
	<i>R. stolonifer</i>
	<i>Mucor circinelloides</i>
	<i>M. ramosissimus</i>
	<i>Rhizomucor pusillus</i>
Mortirellaceae	<i>R. miehei</i>
	<i>Lichtheimia corymbifera</i>
Mortirellaceae	<i>Mortierella wolfii</i>
Saksenaceae	<i>Saksenaea vasiformis</i>
Syncephalastracea	<i>Syncephalastrum racemosum</i>
Cunninghamellaceae	<i>Cunninghamella bertholletiae</i>

Tabla 2. Propiedades micromorfológicas de los cuatro géneros más importantes productores de mucormicosis (Tomada de Bonifaz A. 2020)

Género	Rizoides	Columnela	E esporangio esporas	
<i>Rhizopus</i>	Grandes y numerosas	Ovoide	Redondo de 100-200µm de diámetro	Redondas de 6-8µm
<i>Mucor</i>	No presenta	Ovoide	Redondo de 20-80µm de diámetro	Redondas de 3-5µm
<i>Absidia</i>	Escasos y pequeños	Piriforme	Redondo de 10-70µm de diámetro	Redondas de 2-4µm
<i>Cunnin-ghamella</i>	No presenta	Ovoide y pequeña	Redondo de 20-50µm de diámetro	Redondas de 6-8µm

Biopsias: Son importantes sobre todo para los casos cutáneos y rinomaxilares. A la histopatología se observan fenómenos de trombosis arterial y pequeñas zonas de infartación; el hongo, sin importar la especie, se presenta con sus clásicas hifas cenocíticas, que se resaltan perfectamente con tinciones de PAS, pero sobre todo con Grocott. **Figura 3** (4,15)

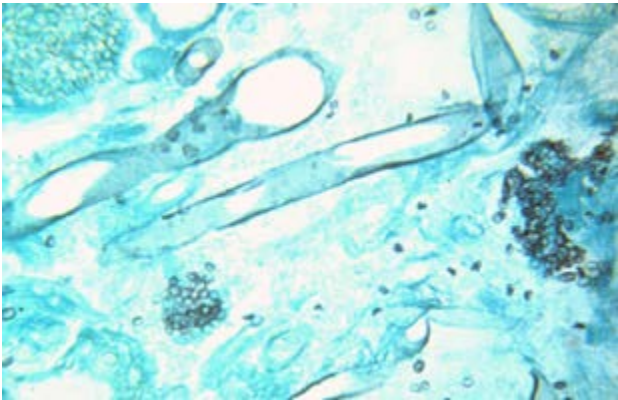


Figura 3. Biopsia que muestra múltiples hifas cenocíticas (T. Grocott, 40X).

Rayos X y tomografías: Útiles para mucormicosis pulmonar, en abscesos rinocerebrales, es importante conocer y detallar la actividad de los senos paranasales, así como determinar el avance osteolítico del hongo. En la actualidad se cuenta con el apoyo de la tomografía computarizada, que es de suma importancia porque nos muestra fraccionadamente la actividad fúngica y su nivel de ataque; y con las imágenes tridimensionales se puede observar el avance y destrucción ósea. (4,15)

Tratamiento

El éxito de la terapia primordialmente consiste en el diagnóstico precoz de la enfermedad, así como del control mismo del proceso concomitante, sobre todo el control adecuado de la hiperglucemia y de la cetoacidosis. La anfotericina B: es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos; se debe

administrar a las dosis convencionales de 0.25 a 0.75mg/kg de peso, diariamente. Una vez que se ha pasado la prueba de tolerancia, se debe iniciar con una dosis alta, por ejemplo, en un paciente de 60 kg. de peso, se seleccionaría una dosis de aproximadamente 15-20mg/día; si las condiciones del paciente lo permiten, la dosis debe de incrementarse rápidamente hasta alcanzar 50 mg/día, en lo que se debe sostener por un tiempo adecuado. Con la anfotericina B liposomal, se obtiene mejores resultados y se disminuyen los efectos colaterales, particularmente los renales, sin embargo, al menos en nuestro medio es un medicamento caro y difícil de conseguir. Es importante remarcar el control de los efectos colaterales de este fármaco. Las guías de tratamiento indican que el mejor manejo debe ser con anfotericina B liposomal a dosis de 3-5 mg/kg/día y en algunos casos se puede subir hasta 10. (4,5,16,17)

Los derivados azólicos se pueden adicionar a la anfotericina B un derivado triazólico, la mayoría de los autores prefiere el fluconazol, debido a que es el que mejor atraviesa la barrera hemato-encefálica. La dosis recomendada es de 200-400 mg/día. Se puede dejar como tratamiento de sostén. Posaconazol es

un triazol de reciente creación, desde los primeros estudios de sensibilidad *in vitro*, la mayoría de mucorales, presentaron buena sensibilidad, Por ejemplo, diversas cepas de *Rhizopus oryzae* (principal agente etiológico). Actualmente hay una serie de reportes clínicos con muy buenos resultados, se considera que es el derivado azólico con mejor respuesta. Se han probado diversos esquemas, pero el que más se recomienda es de 800 mg/día, vía oral en dos tomas, por tiempo variable dependiendo de la respuesta. Aunque hay reportes de su uso independiente, debido a lo rápido de la infección se sugiere administrarlo concomitantemente con anfotericina B o bien como medicamento de mantenimiento. El segundo triazol recomendado es isavuconazol a dosis de 600 mg/día.

La limpieza quirúrgica: es un procedimiento de gran ayuda, debido a que se retira todo el tejido necrótico, con gran contenido de material fúngico. Es importante resaltar que en ocasiones es necesario realizar un proceso de limpieza agresivo, que elimine prácticamente todo el tejido parasitado. El oxígeno hiperbárico también se puede usar como terapia concomitante. (4,5,16,17)

Referencias

1. Skiada A, Rigopoulos D, Larios G, Petrikos G, Katsambas A. Global epidemiology of cutaneous zygomycosis. *Clin Dermatol.* 2012; 30:628-632.
2. Meis JF, Chakrabarti A. Changing epidemiology of an emerging infection: zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15 (suppl. 5):10-14.
3. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Erickson OE *et al.* A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res.* 2007; 11:509-547.
4. Bonifaz A. Mucormicosis y entomofotoromicosis. En *Micología médica básica*. McGraw-Hill, 6ª Ed. CDMX, México 2020; pp: 561-605.
5. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20:581-607.

6. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis. *Future Microbiol.* 2013; 8:1163-1175.
7. Ibrahim AS, Kontoyiannis DP. Update on mucormycosis pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis.* 2013; 26:508-515.
8. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (suppl. 1): S16- 22.
9. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20:581-607.
10. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (suppl. 1): S23- 34.
11. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20:581-607.
12. Ismail MH. Gastric mucormycosis. *Trop Gastroenterol.* 1990; 11:103-105.
13. Skiada A, Petrikos G. Cutaneous mucormycosis. *Skinmed.* 2013;11:155-159.
14. Skiada A, Rigopoulos D, Larios G, Petrikos G, Katsambas A. Global epidemiology of cutaneous zygomycosis. *Clin Dermatol.* 2012; 30:628-632.
15. García-Hermoso D. Diagnostic microbiologique des mucormycoses. *Med Sci.* 2013; 29:18.
16. Spellberg B, Walsh T, Kontoyiannis D, Edwards J, Ibrahim A. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1743-1751.
17. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3. Epub 2019 Nov 5.

Especies de los complejos *Cryptococcus neoformans*/*C. gattii*

Laura Rosio Castañón Olivares

El género *Cryptococcus* está integrado por levaduras encapsuladas, gemantes, generalmente no formadoras de pseudomicelio y sensibles a la cicloheximida. Se ha reportado que el género *Cryptococcus* está integrado por alrededor de 39 especies, de las

cuales aquellas integradas en el complejo *C. neoformans*/*C. gattii*, son consideradas como las patógenas para los mamíferos¹. En el laboratorio mediante pruebas bioquímicas sencillas, es fácil diferenciar entre ambos complejos de especies (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Diferencias y semejanzas bioquímicas entre los complejos de especies *Cryptococcus neoformans*/*C. gattii* (1 – 3)

Características	<i>C. neoformans sensu lato</i>	<i>C. gattii sensu lato</i>
Producción de ureasas	+	+
Reducción de nitratos a nitritos	-	-
Crecimiento a 37 °C	+	+
Producción de laccasas (enzimas oxidativas)	+	+
Resistencia a la canavanina	-	+
Asimilación de la D-prolina y D-alanina	-	+
Asimilación del L-triptofano y L-fenilalanina	+	-
Inhibición de ureasas	-	+
Serotipos	A y D	B y C

Morfología y biotipos

Microscópicamente, la mayoría de *Cryptococcus* aisladas de especímenes clínicos aparecen como levaduras esféricas encapsuladas en tejidos y cultivo de estos. El tamaño de la cápsula varía de acuerdo con la cepa y las condiciones de cultivo, estimando que en la mayoría de los aislamientos tiene un tamaño promedio de 20 μm (1, 2).

Independientemente del tamaño, la cápsula está formada principalmente por glucoronoxilomana, que, basándose en su estructura espacial y la proporción de sus componentes, la nomenclatura convencional identificó cuatro serotipos principales⁴: A, B, C y D y cuatro serotipos híbridos: AD, BD y dos tipos de AB.

Respecto los estudios de tipificación genómica, el Grupo I de trabajo de *Cryptococcus*

“Genotipificación de *Cryptococcus neoformans* y *C. gattii*” (ISHAM Torino, 2007), por su poder discriminatorio y buena reproducibilidad en diferentes laboratorios, acordaron utilizar la técnica de *multi-locus sequence typing* (MLST)[2] como el método de elección para la tipificación genómica de las cepas de los complejos de especies de *Cryptococcus* (5).

La técnica identifica de manera consistente a ocho genotipos, los cuales pueden ser descritos mediante otros sistemas de menor especificidad como PCR-fingerprinting (amplificando los satélites [GACA]₄ y M13) o RFLP del gen *URA5* o AFLP, por lo anterior los miembros del Grupo en Torino acordaron usar la nomenclatura VNI a VNIV y VGI a VGIV, para identificar a los ocho grupos genotípicos (5–9) (**Cuadro 2**). Hasta el momento, ha sido acordado que el genotipo VNB, asociado a aislados clínicos y ambientales de Botswana en África, es un subtipo del genotipo VNII.

Cuadro 2. Concordancia entre las tipificaciones moleculares usadas para *C. neoformans*-*C. gattii*. En color, los ocho grupos genotípicos reconocidos (9)

Serotipo	Técnica y autor		Grupos reconocidos como especies
	FP o RFLP (Meyer)	AFLP (Boekhout)	
A	VNI	AFLP1	1
A	VNII	AFLP1a/AFLP1b	
AD	VNIII (VNI x VNIV)	AFLP3	híbrido
D	VNIV	AFLP2	2
B	VGI	AFLP4a/AFLP4b	3
B	VGII	AFLP6	4
C	VGIII	AFLP5a/AFLP5b/ AFLP5c	5
B	VGIV	AFLP10	6
C	VGIV	AFLP7	7
DB	VNIV x VGI	AFLP8	híbrido
AB	VNI x VGI	AFLP9	híbrido
AB	VNI x VGII	AFLP11	híbrido

FP = *Fingerprinting*

RFLP = *Restriction Fragment Length Polymorphism*

AFLP = *Amplified Fragment Length Polymorphism*

La técnica de AFLP sin homología en la nomenclatura acordada por el Grupo *Cryptococcus* en Torino (2), reconoce al AFLP10 como un genotipo independiente y para aquellos aislados híbridos correspondientes a los serotipos AB y BD, la situación de identidad es incierta, por lo que, basados en la diversidad genética observada, los complejos se han dividido en siete genotipos haploides y cuatro híbridos (6–9).

Lo anterior es argumento para que algunos autores hayan asumido y concluido que se reconozcan como agentes de la criptococosis, a siete especies

haploides diferentes: *Cryptococcus neoformans* (*sensu stricto*), *C. deneformans*, *C. gattii* (*sensu stricto*), *C. deuterogattii*, *C. bacillisporus*, *C. tetragattii* y *C. decagattii* y cuatro linajes híbridos (9) (**Cuadro 3**).

El esquema del MLST (2), en el cual actualmente se basa la clasificación taxonómica de los complejos de especies *C. neoformans/C. gattii*, está conformado por siete *loci* genéticos que corresponden a los genes estructurales *CAP59*, *GPD1*, *LAC1*, *PLB1*, *SOD1*, *URA5* y la región *IGS1*. La información alélica y tipo de secuencias, está disponible en <http://www.mlst.net/>.

Cuadro 3. Concordancia entre la genotipificación y las nuevas especies de *Cryptococcus* (9)

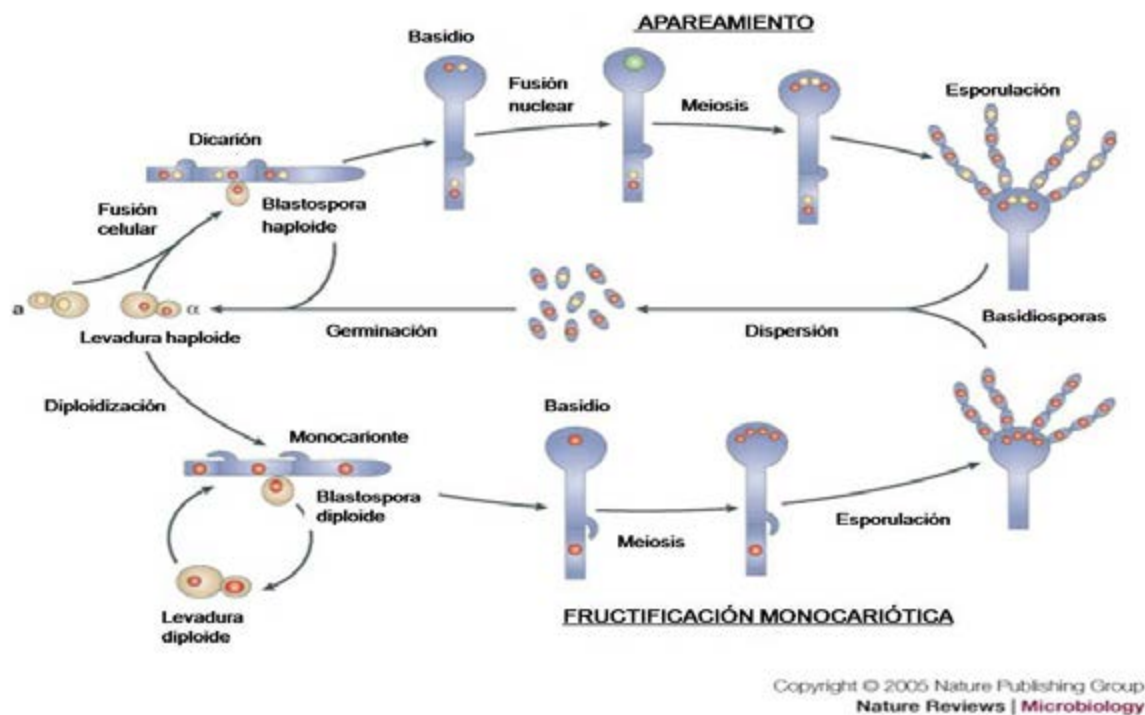
Genotipo	Nombre obsoleto	Nombre actual
VNI	<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i>	<i>C. neoformans</i> (<i>sensu stricto</i>)
VNII		
VNIV	<i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	<i>C. deneformans</i>
VGI	<i>C. gattii</i>	<i>C. gattii</i> (<i>sensu stricto</i>)
VGII	<i>C. gattii</i>	<i>C. deuterogattii</i>
VGIII	<i>C. gattii</i>	<i>C. bacillisporus</i>
VGIV serotipo C	<i>C. gattii</i>	<i>Cryptococcus tetragattii</i>
VGIV serotipo B	<i>C. gattii</i>	<i>Cryptococcus decagattii</i>
Híbridos		
VNIII	<i>C. n</i> var. <i>grubii</i> / <i>C. n</i> var. <i>neoformans</i>	Híbrido <i>C. neoformans</i> x <i>C. deneformans</i>
VGI x VNIV	No reportado	Híbrido <i>C. gattii</i> x <i>C. deneformans</i>
VNI x VGI	No reportado	Híbrido <i>C. neoformans</i> x <i>C. gattii</i>
VNI x VGII	No reportado	Híbrido <i>C. neoformans</i> x <i>C. deuterogattii</i>

Ciclo de vida

Las especies de los complejos *C. neoformans/C. gattii* predominantemente existen como formas haploides vegetativas con reproducción asexual por gemación pero que, además, son heterotálicas, característica que les permite poseer el sistema de sexuado con los tipos sexuales α y β . El *locus* (*MAT*) es la región del genoma fúngico que regula el ciclo sexual (10).

En respuesta a la limitación de nutrientes, las células de tipos sexuales opuestos, de las especies *sensu stricto*, se aparean para formar el teleomorfo filamentosos: *Filobasidiella neoformans* o *F. bacillispora*¹ (**Figura 1**).

El *locus* *MAT* en *C. neoformans/C. gattii* mide ~100 kb y codifica más de 20 genes esenciales, incluyendo aquellos que establecen la identidad del



APAREAMIENTO SEXUAL. Células levaduriformes a y α secretan péptidos-feromonas que disparan la fusión célula-célula. La fusión nuclear se retarda y el dicarion resultante inicia el crecimiento filamentos. Los dos núcleos parentales migran coordinadamente en la hifa dicariótica y como cada septo formado separa las células, un núcleo es transferido a la penúltima célula hifal a través de una conexión "en pinza". En la etapa del desarrollo del basidio, los dos núcleos se fusionan y sufren meiosis para producir cuatro productos meióticos que sufren mitosis y geman desde la superficie del basidio para producir cadenas de basidiosporas. **FRUCTIFICACIÓN MONOCARIÓTICA.** Las células de un tipo sexual, por ejemplo células α , se transforman en diploides (α / α) tanto por endoduplicación como por fusión nuclear seguida de la fusión de dos células. Las hifas diploides monocarióticas forman conexiones "en pinza" rudimentarias, las cuales no se fusionan a la célula precedida. En la etapa del desarrollo del basidio, la meiosis se presenta y basidiosporas haploides son producidas en cuatro cadenas.

Figura 1. Reproducción en *Cryptococcus neoformans sensu stricto* o *C. gattii sensu stricto*.

tipo celular, los involucrados en la producción de feromonas (MFa y $MF\alpha$), componentes de la cascada MAPcinasa, así como algunos otros que no parecen tener función alguna en el sexado (5).

La fructificación monocariótica o haploide, fenómeno en el que exclusivamente se suscita la fusión nuclear, involucra cepas del mismo tipo sexual ($MATa \times MATa$ o $MAT\alpha \times MAT\alpha$) que producen basidios con basidiosporas viables, aunque a una frecuencia más baja que en una cruce regular $MATa \times MAT\alpha$. Este tipo de fructificación se ha observado

con mucha mayor frecuencia en aislados $MAT\alpha$ de todos los serotipos, que en los $MATa$. (5).

El apareamiento entre *C. neoformans* o *C. gattii* ha sido efectuado bajo condiciones de laboratorio y hasta el momento no se ha evidenciado de manera natural; sin embargo, el fenómeno de recombinación es evidente (10).

Asimismo, se han encontrado aislados diploides o aneuploides tales como los serotipos híbridos AD, BD o AB, los cuales generalmente poseen ambos *loci* del tipo sexual lo que indica que son resultado del apareamiento entre aislados de tipos sexuales

opuestos, seguido de una meiosis dañada debido a las incompatibilidades genómicas. Se postula que los híbridos resultan de una esporulación pre-meiótica o a partir de la fusión de núcleos meióticos haploides seguidos por el empaquetamiento de núcleos diploides en una basidiospora. Apoyando esa teoría, se han observado basidios atípicos produciendo dos esporas normales y una espora con núcleo diploide.

C. neoformans y *C. gattii* se reproducen mediante diversas estrategias sexuales y asexuales, en las cuales pueden presentarse tanto la recombinación como la dispersión clonal, lo que consecuentemente permite en estas especies una alta complejidad genotípica (1, 2, 5, 10).

Ecología

Se ha postulado que las especies de los complejos *C. neoformans/C. gattii* pueden ser hongos semejantes a tizones o levaduras endo/epífitas que desarrollan una asociación biotrófica específica con una planta hospedero. En el caso de *C. gattii*, se piensa que las teleutosporas o micelio dicariótico ‘hiberna’ en los ovarios o anteridios de retoños desarrollados de *Eucalyptus camaldulensis*. Con el florecimiento de la planta, las estructuras germinan para producir basidiosporas que son liberadas en el ambiente: las que quedan sobre el tejido meristemático del vegetal inician la formación de micelio dicariótico y consecuentemente, la infección del tejido vegetal; las que se encuentran en el aire-ambiente permanecen por tiempos cortos, se dispersan y son propágulos infecciosos para el humano y otros animales. Después de la propagación esas esporas pueden sintetizar material capsular y transformarse en levaduras capsuladas.

Las aves que tienen una asociación con el vegetal hospederos pueden albergar a los criptococos a través de su intestino y depositar levaduras

capsuladas en sus heces; los criptococos pueden acumularse en cobertizos (hábitats protegidos), los cuales actúan como fuentes importantes para la dispersión de otro tipo de propágulos infecciosos: las levaduras desecadas.

En concordancia, se supone que el hábitat natural de *C. neoformans* es también una planta que sería más semejante a hierbas o cereales comunes con los cuales las aves, especialmente las palomas, se alimentan. Estudios posteriores acerca de la interacción hospedero-parásito están en progreso para determinar dónde ocurre la formación de los elementos hifales dicarióticos y basidios del hongo en los vegetales hospederos.

Los criptococos son rápidamente eliminados del ambiente por la acción de los rayos solares y microorganismos tales como bacterias y amibas; sin embargo, si los criptococos son acumulados en cobertizos, pueden permanecer viables durante varios años, en el suelo o detritos orgánicos.

Tanto las basidiosporas como las levaduras son células haploides; sin embargo, sólo las levaduras son unidades vegetativas que crecen rápidamente sobre medios de cultivo artificiales.

Factores de virulencia

Son varios los procesos fisiológicos que podrían figurar como factores de virulencia. En *C. neoformans/gattii* las características que más se han estudiado como factores de virulencia son la presencia de la cápsula polisacárida y la producción de melanina. Otros parámetros relacionados con la patogenia de este hongo son: la capacidad de crecimiento a 37 °C, enzimas (proteinasas, fosfolipasas, ureasas), el tipo sexual, el fenotipo “prendido o apagado”, la biosíntesis de adenina, producción de manitol y presencia de myristoil-transferasas (11) (**Cuadro 4**).

Cuadro 4. Características fisiológicas de *Cryptococcus* spp relacionadas con virulencia (11)

FENOTIPO	EFFECTOS
Cápsula de glucuronoxylomanana	Inhibe la fagocitosis, resiste la digestión en fagosomas, causa disfunción y lisis en macrófagos, inhibe la migración de neutrófilos, interfiere con la secreción de opsoninas, inhibe la proliferación de células T, induce apoptosis en los macrófagos y retrasa la maduración y activación de células dendríticas.
Síntesis de melanina	Resistencia a compuestos oxidantes, fagocitosis, a caspofungina y anfotericina B y protege a la célula fúngica del ataque del sistema inmune.
Capacidad de crecer a 37°C	Su capacidad para crecer a temperatura fisiológica es determinante para el despliegue de patogenicia.
Enzimas degradantes	Proteinasas y fosfolipasas dañan la membrana de los fagosomas. Otras proteinasas degradan: colágeno, elastina, fibrinógeno, inmunoglobulinas y factores del complemento. Las ureasas permiten el secuestro de las levaduras en micro capilares durante la diseminación hematológica y facilitan la transmisión sangre-cerebro.
Tipo sexual	La reproducción entre organismos del mismo sexo, provee una ventaja en la sobrevivencia del hongo. Aparentemente las células MATa son más virulentas que las MATa debido a que las primeras prefieren la invasión al sistema nervioso central.
Fenotipo “encendido-apagado” (switching)	Le permite a la levadura “escapar” del reconocimiento por parte del sistema inmune y adaptarse al ambiente del hospedero.

Un estudio reciente demostró que *C. neoformans* es capaz de secretar vesículas que contienen varios de sus factores de virulencia, incluyendo glucuronoxilomanana, lacasa, ureasa y fosfolipasa B. Las vesículas extracelulares mostraron varios tamaños y formas que incluyen cuerpos de membrana electro-lúcida y vesículas electrodensas. Durante la criptococosis diseminada se han podido medir niveles de productos criptococales, los que han sido identificados en fluidos corporales de pacientes, sugiriendo que esas “bolsas repartidoras de factores de virulencia” pueden representar una vía eficiente y general para “compartir” moléculas relacionadas a

patogénesis con el ambiente extracelular por *C. neoformans/gattii* (10-12).

Probablemente de lo más interesante relacionado con los factores de virulencia y la fisiopatología de la enfermedad, ha sido el hallazgo de la intracelularidad de *C. neoformans/C. gattii* (Figura 2). El hecho de que los criptococos puedan subsistir a la lisis dentro de macrófagos, monocitos y neutrófilos, le permite a la levadura tener diversas estrategias de reproducción y dispersión en los tejidos del hospedero, especialmente enfocados en los mecanismos de transporte para pasar la barrera hemato-encefálica (11, 13–15) (Figura 3).

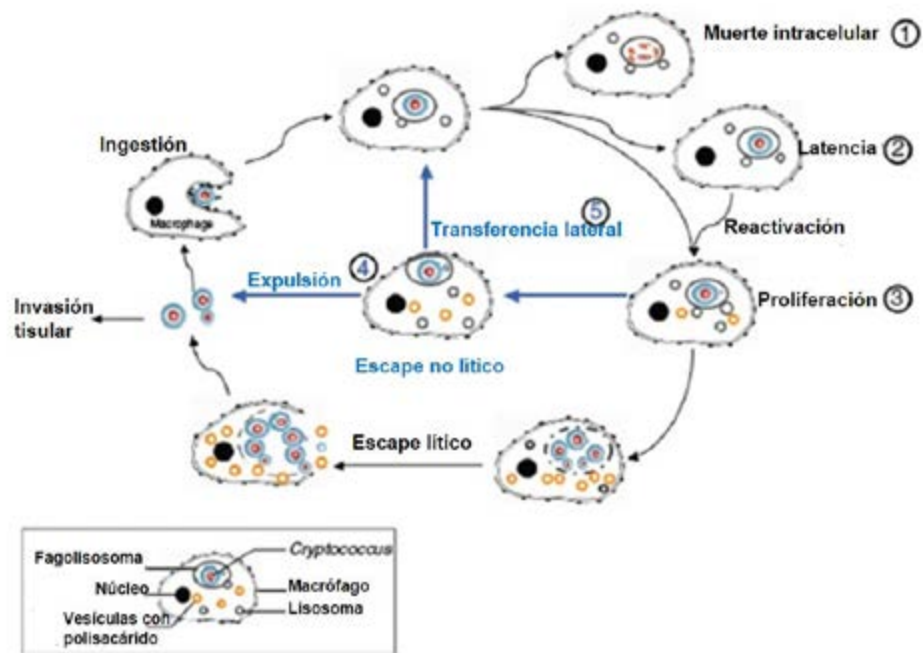


Figura 2. Posibilidades de la reproducción intracelular. Modificado de Ma H, May RC (11).

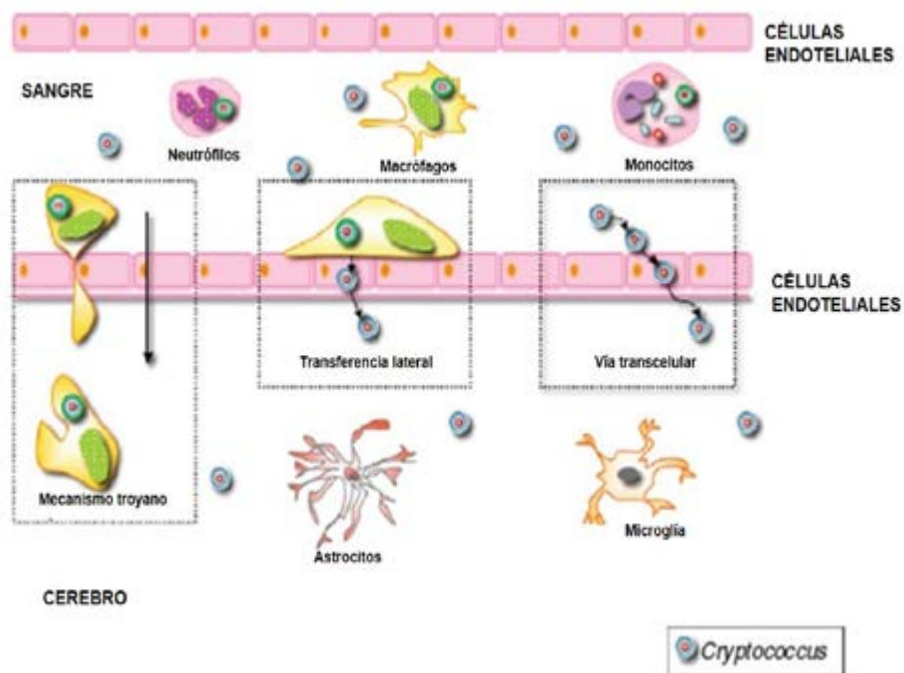


Figura 3. Hipótesis del paso por la barrera hemato-encefálica. Modificado de Ma H, May RC (11).

Antifúngicos y resistencia

Los antifúngicos principalmente usados para el tratamiento de la criptococosis son Anfotericina B -AnfB- (1 ampola con 50 mg inyectables por \$3,000.00 pmx) y Fluconazol -FLZ- (1 caja de 1 tableta de 150 mg por \$543.50 pmx). En los países en donde existe, también es usada la 5-Flucitosina -5FC-. Los tres medicamentos anteriores pueden ser usados solos o en combinación y específicamente en caso de no tener acceso a FLZ, la AnfB o la 5FC pueden ser usados en combinación con Itraconazol -ITZ-. El Posaconazol -POZ- (14 tabletas de 200 mg c/u por \$9,669.00 pmx) y el Voriconazol -VOZ- (1 caja con 24 tabletas de 100 mg c/u, \$25,529.00 pmx) se recomiendan como tratamiento alternativo, especialmente en caso de resistencia a la AnfB y al FLZ (1, 16).

Más del 50 % de las levaduras del complejo *C. neoformans/C. gattii* son resistentes al ITZ. Afortunadamente, de manera general, las levaduras exhiben una resistencia muy baja a la AnfB, al FLZ y a la 5FC y las especies que han mostrado ser resistentes a la AnfB, en especial pertenecen a *C. gattii sensu lato*. De manera relevante, cerca del 25 % de las levaduras son resistentes al POS y de las cuales, la mayoría, pertenecen al complejo *C. neoformans* (16).

Otras especies

Además de *C. neoformans* y *C. gattii*, hay por lo menos otras 37 especies más que integran al género, las cuales se encuentran en diversos ambientes como la Antártida, los Himalayas y aguas salobres; sin embargo, ya que la mayoría de ellas no son capaces de sobrevivir en tejidos de mamíferos, debido a la relativamente alta temperatura corporal y al sistema inmune del hospedero, la infección causada por estas especies es rara. Entre aquellas criptococosis causadas por especies no *C. neoformans* y no *C. gattii*, *C. laurentii* y *C. albidus* son las responsables de la mayoría (80 %) de ese tipo de infecciones. La transmisión, factores de virulencia y la respuesta inmune del hospedero hacia esas especies, es muy parecido a lo que sucede con *C. neoformans/C. gattii*, aunque en estas otras especies el nivel de actividad de las laccasas es menor (1).

Conclusión

Dentro del terreno epidemiológico, es indispensable la tarea del laboratorio para obtener una identificación confiable y reproducible de las especies de *Cryptococcus*. Finalmente, en el **Cuadro 5** se muestran algunas características estudiadas y relevantes para las nuevas especies patógenas (9).

Cuadro 5. Características de las especies causantes de criptococosis en mamíferos

Características	<i>C. neoformans</i> (sensu lato)		<i>C. gattii</i> (sensu lato)				
	<i>C. neoformans</i> (sensu stricto)	<i>C. deneoformans</i>	<i>C. gattii</i> (sensu stricto)	<i>C. deuterogattii</i>	<i>C. bacillisporus</i>	<i>C. tetragattii</i>	<i>C. decagattii</i>
Distribución geográfica	Mundial (alta en África)	Global (alta en Europa)	Mundial (alta en Asia, Australia y Europa)	Mundial (alta Australia y América)	Global (alta en California, EUA)	África sub-Sahariana e India	Latinoamérica
Preferencia ecológica	Excretas de aves, suelo y árboles	Excretas de aves, suelo y árboles	Árboles	Árboles	Árboles	-	-
Colonización	Alta en <i>Arabisopsis thaliana</i>	Baja en <i>Arabisopsis thaliana</i>	-	-	-	-	-
Infección animal	Alta en aves	-	Alta en mamíferos	Alta en mamíferos	Mamíferos	-	-
Susceptibilidad antifúngica	Más alta para An08 que en <i>C. deneoformans</i> e híbridos y para 5FC que en <i>C. tetragattii</i>	Más alta para 5FC más alta que en <i>C. neoformans</i> e híbridos	Más alta para FLZ, ITZ y VCE que <i>C. neoformans</i>	Más alta para 5FC, FLZ, VCE, ITZ, PSZ e ISA que <i>C. gattii</i>	-	Más bajas para 5FC comparado con <i>C. neoformans</i>	-
Estado del huésped	Principalmente inmunocomprometidos (sobretudo HIV, pero el genotipo VN1 en inmunocompetentes). Meningitis en alta frecuencia	Inmunocomprometidos e inmunosuprimidos, principalmente en ancianos. Cuadros cutáneos con alta frecuencia	Alta en personas aparentemente sanas. Frecuencia alta de criptococomas	Alta en personas aparentemente sanas. Cuadros pulmonares en alta frecuencia	Alta en HIV positivos	Alta en HIV positivos	Alta en HIV positivos
Propiedades de la capsula	Baja comparada con <i>C. gattii</i> sensu lato	-	Alta comparada con <i>C. neoformans</i> , <i>C. bacillisporus</i> , <i>C. deuterogattii</i> y <i>C. tetragattii</i>	Alta comparada con <i>C. neoformans</i> , baja comparada con <i>C. bacillisporus</i> , <i>C. gattii</i> y <i>C. tetragattii</i>	Alta comparada con <i>C. neoformans</i> y <i>C. deuterogattii</i>	Alta comparada con <i>C. neoformans</i>	-
Volumen celular	-	-	Baja comparado con <i>C. bacillisporus</i> , <i>C. deuterogattii</i> y <i>C. tetragattii</i> . Ausencia en células gigantes	Alto comparado con <i>C. bacillisporus</i> , <i>C. gattii</i> y <i>C. tetragattii</i> y alta en células gigantes	-	Alto en células gigantes	-
Termotolerancia	Frecuentemente crece a 37°C	Frecuentemente crece a menos de 37°C	Baja tasa de crecimiento a 37°C. Intermedio comparado con <i>C. bacillisporus</i> , <i>C. deuterogattii</i> y <i>C. tetragattii</i>	Baja tasa de crecimiento a 37°C comparado con <i>C. neoformans</i> , alto comparado con <i>C. gattii</i> , <i>C. bacillisporus</i> y <i>C. tetragattii</i>	Baja tasa de crecimiento a 37°C. Baja comparada con <i>C. gattii</i> , <i>C. bacillisporus</i> y <i>C. tetragattii</i>	Baja comparada con <i>C. gattii</i> , <i>C. bacillisporus</i> y <i>C. deuterogattii</i>	-
Melanina	Alta comparada con <i>C. gattii</i> sensu lato	-	Baja comparada con <i>C. neoformans</i>	Baja comparada con <i>C. neoformans</i>	Baja comparada con <i>C. neoformans</i>	Baja comparada con <i>C. neoformans</i>	-
Virulencia en <i>Drosophila melanogaster</i>	-	-	Baja comparada con <i>C. bacillisporus</i>	Baja comparada con <i>C. bacillisporus</i>	Alta comparada con <i>C. gattii</i> , <i>C. deuterogattii</i> y <i>C. tetragattii</i>	Alta comparada con <i>C. bacillisporus</i>	-
Vía del RNA	Presente	Presente	Presente	Fúndida	Presente	Presente	-
Acido melanóico	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	No sensible	-
Acid C3G	Amarillo	Amarillo	Azul	Azul	Azul	Azul	Azul

Referencias

- Zavala S, Baddley JW. Cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41:69-79.
- Meyer W, Aanensen DM, Boekhout T, et al. Consensus multi-locus sequence typing scheme for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *Med Mycol.* 2009;47:561-570
- Ngamskulrungrroj P, Chang Y, Roh J, et al. Differences in nitrogen metabolism between *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*, the two etiologic agents of cryptococcosis. *PLoS One.* 2012;7:e34258.
- Vecchiarelli A, Monari C. Capsular material of *Cryptococcus neoformans*: virulence and much more. *Mycopathologia.* 2012 [on line].
- Lockhart SR, Roe CC, Engelthaler DM. Whole-genome analysis of *Cryptococcus gattii*, Southeastern United States. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:1098-101.
- Springer DJ, Chaturvedi V. Projecting global occurrence of *Cryptococcus gattii*. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:14-20.
- Li W, Averette AF, Desnos-Ollivier M, et al. Genetic diversity and genomic plasticity of *Cryptococcus neoformans* AD hybrid strains G3 (Bethesda) 2012;2:83-97.
- Hagen F, Illnait-Zaragozi MT, Meis JF, et al. Extensive genetic diversity within the Dutch clinical *Cryptococcus neoformans* population. *J Clin Microbiol.* 2012 [on line].

9. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, *et al.* Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol.* 2015;78:16–48.
10. Maliehe M, Ntoi MA, Lahiri S, *et al.* Environmental factors that contribute to the maintenance of *Cryptococcus neoformans* pathogenesis. *Microorganisms.* 2020;8 pii: E180.
11. Ma H, May RC. Virulence in *Cryptococcus* species. *Adv Appl Microbiol.* 2009;67:131-190.
12. Do E, Hu G, Caza M, *et al.* The ZIP family zinc transporters support the virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Med Mycol.* 2016;26 pii: myw013.
13. Nogueira Brilhante RS, Gleiciane da Rocha M, Sales de Oliveira J, *et al.* *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* species complex melanized by epinephrine: increased yeast survival after amphotericin B exposure. *Microb Pathog.* 2020;10:104123
14. Heung LJ. Monocytes and the host response to fungal pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:34.
15. Nelson BN, Hawkins AN, Wozniak KL. Pulmonary macrophage and dendritic cell responses to *Cryptococcus neoformans*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:37
16. Lockhart SR, Iqbal N, Bolden CB, *et al.* The *Cryptococcus gattii* PNW Public Health Working Group. Epidemiologic cutoff values for triazole drugs in *Cryptococcus gattii*: correlation of molecular type and *in vitro* susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012.

Criptococosis: clínica, diagnóstico y tratamiento

Alexandro Bonifaz, Javier Araiza Santibáñez

Antecedentes

La criptococosis es una micosis de curso subagudo o crónico, tradicionalmente se ha descrito que es causada por levaduras patógenas oportunistas, principalmente *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, y de forma excepcional otras especies del género *Cryptococcus*. Sin embargo, en la actualidad se reconoce que los agentes etiológicos han sido ordenados filogenéticamente dentro de dos complejos principales, *Cryptococcus neoformans* complex y *Cryptococcus gatti* complex. Esta infección afecta inicialmente los pulmones generando posterior diseminación hacia la piel y vísceras, con un tropismo especial hacia el sistema nervioso central (**Cuadro 1**) (1).

Hacia finales del siglo XIX Sanfelice en Italia reportó el aislamiento de una levadura del jugo de algunos cítricos, a la que denominó *Saccharomyces neoformans*, dicha levadura era capsulada y al ser inoculada en animales provocó diversas lesiones; Busee y Buschke aislaron un microorganismo similar de las lesiones en piel, hígado, pulmón, bazo, riñón y huesos de un paciente, lo denominaron *Saccharomyces hominis*; Vullemin llamó a

este hongo *Cryptococcus*, al comprobar que no formaba ascosporas, posteriormente se le denominó con el género *Torula* y luego se le reclasificó como *Cryptococcus neoformans*. Más tarde, con los estudios de Kwon-Chong se reportaron los estados de reproducción sexual, *Filobasidiella neoformans* y *F. bacillispora*, y clasificó a *Cryptococcus gattii* como una nueva especie; en la actualidad se reconocen dos especies como principales causantes de criptococosis, *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*.

La criptococosis es cosmopolita, las especies y variedades presentan una distribución geográfica más delimitada, las variedades *neoformans* y *grubii* presentan una mayor distribución, el serotipo A en climas templados, el serotipo D en Europa y el resto del mundo, la especie *gattii* en climas tropicales y subtropicales, en California serotipos B y C y en el resto del mundo solo el serotipo B. Existe un híbrido diploide resultante de las uniones entre los serotipos A y D originando la variedad A/D. (1)

Cryptococcus neoformans puede aislarse en frutas cítricas, también es posible encontrarla en leche

Cuadro 1. Complejos de *Cryptococcus*, especies que lo integran y su anterior denominación por variedades y serotipos

Nombre anterior	Nombre aceptado	Complejos
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>grubii</i> (serotipo A, tipos moleculares VNI y VNII)	<i>Cryptococcus neoformans</i> (ss)	<i>Cryptococcus neoformans</i> Complex
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i> (serotipo D, tipo molecular VNIV)	<i>Cryptococcus deneoformans</i>	
<i>Cryptococcus gattii</i> (serotipo B, tipo molecular VGI)	<i>Cryptococcus gattii</i> (ss)	<i>Cryptococcus gattii</i> Complex
<i>Cryptococcus gattii</i> (serotipo C, tipo molecular VGIII)	<i>Cryptococcus bacillisporus</i>	
<i>Cryptococcus gattii</i> (serotipo B, tipo molecular VGII)	<i>Cryptococcus deuterogattii</i>	
<i>Cryptococcus gattii</i> (serotipo C, tipo molecular VGIV)	<i>Cryptococcus tetragattii</i>	
<i>Cryptococcus gattii</i> (serotipo B, tipos moleculares VGIV y VGIIIC)	<i>Cryptococcus decagattii</i>	

de vaca. La principal fuente de infección resulta ser el guano de algunas aves de estrecha convivencia con el ser humano, como lo son palomas, pichones, gallinas y otras; los aislamientos más frecuentes pueden realizarse en gallineros, palomares, atrios de iglesias, edificios y sitios urbanos, en donde habitan estas aves, actúan como hospederos y vectores indirectos manteniendo a la levadura viable, pero poco virulenta en el interior de su intestino, por su temperatura corporal de 40-42 °C, esto junto con su estado inmune, hace que no desarrollen la enfermedad; los altos contenidos de compuestos nitrogenados de las excretas hacen que la levadura pueda sobrevivir en el medio ambiente hasta por períodos de varios meses.

El segundo hábitat de *Cryptococcus* fue descrito por Ellis y Pfeiffer en los eucaliptos (*Eucalyptus camaldulensis* y *Eucalyptus tereticornis*), los cuales han

tenido una distribución a diversas partes del mundo a partir de Australia, son importantes reservorios de *Cryptococcus gattii* (anteriormente *C. neoformans* var. *gattii*).

Los aislamientos de *C. neoformans* var. *neoformans* y *grubii*, (serotipos A y D), se han hecho de fuentes naturales como suelo, raíces de vegetales, frutas, madera, excretas de aves como pericos, loros, canarios y palomas, *C. gattii*, puede encontrarse en las semillas de algunas especies de eucaliptos, permitiendo un estado latente de la levadura, también se ha encontrado en algunas especies de almendros (*Terminalia catappa*). Steenbergen y cols, reportaron acerca de la capacidad de algunas amibas y nematodos de mantener a *C. neoformans* con algunos de sus factores de virulencia presentes, *Acanthamoeba castellani*, y *Caenorhabditis elegans*, pueden fagocitar a la levadura y en el interior de estos mantener

el desarrollo de cápsula, producción de fosfolipasas, ureasa y melanina. Xue y colaboradores han comprobado que *Cryptococcus* completa su ciclo sexual durante una asociación patogénica con diversas plantas.

Frecuencia. El CDC de Atlanta, calcula que en el mundo se generan un millón de nuevos casos por año, con un estimado 680,000 muertes y que entre el 10-20 % de las muertes asociadas al VIH/SIDA se deben a criptococosis meníngea.

Patogenia y variedades clínicas

La principal forma de adquisición de la enfermedad es a través de la vía respiratoria por inhalación de levaduras y basidiosporas, pueden llegar hasta los alveolos pulmonares y generar un primocontacto (2), suele pasar desapercibido por cursar de manera subclínica, no provoca una intensa respuesta inflamatoria y puede llegar a desarrollarse de manera masiva, en especial en inmunosupresión por células mononucleares; una vez que se inicia el proceso infeccioso, si este no es limitado por el sistema inmune, suele ocurrir diseminación linfática y hematógena, dirigiéndose hacia el sistema nervioso central, en el LCR la deficiencia de un factor sérico anticriptocócico permite la aparición de lesiones en meninges y afección a nervios craneales, tallo cerebelar y cerebelo, causando una meningitis crónica (3, 4), de este sitio puede diseminarse a otros sitios como vísceras, piel y huesos. El principal factor de virulencia de *Cryptococcus* es la cápsula, esta tiende a incrementar su tamaño una vez que ingresa al organismo para evitar la fagocitosis, su aumento se favorece por CO₂, Fe²⁺ y pH alcalino; su composición es de glucoronoxilomanano (GXM), que interfiere directamente con la quimiotaxis de leucocitos, y baja la adhesión a los macrófagos. La lacasa tiene acción protectora de la actividad de los macrófagos

La penetración de *Cryptococcus*, a través de la piel es excepcional, es a través de traumatismos con material contaminado con la presencia de la levadura, de manera inicial genera una lesión similar a la de la esporotricosis; a partir de este chancro constituido por linfagitis y adenitis, puede involucionar, o bien generar la aparición de una lesión granulomatosa, ulcerada o con diversa morfología.

C. neoformans y *C. gattii*, poseen factores de virulencia como, la presencia de cápsula, presencia de fenoloxidasa (producción de melanina *in vivo*), ureasa, lacasa, fosfolipasas, proteasas, superóxido dismutasa y la capacidad de adaptación o conexión celular (*switching*), todos los cuales permiten el desarrollo de la enfermedad (5).

La criptococosis se presenta sobre todo en pacientes con algún tipo de enfermedad basal como diabéticos, desnutridos o con collagenopatías; con algún tipo de inmunosupresión como, leucémicos, linfomatosos, sarcomatosos, con enfermedad de Hodgkin, corticoterapia, entre otras; en la actualidad, más del 90 % de los casos se asocian a infecciones por VIH/SIDA. (6)

Pulmonar: se puede presentar un curso subclínico o asintomático en la mayoría de los casos (95 %), su diagnóstico puede comprobarse mediante estudios radiológicos y serológicos, la sintomatología puede ser de un cuadro gripal, tos, elevación de la temperatura, dolor pleural, pérdida de peso, astenia, adinamia e incluso puede llegar a haber tos productiva y hemoptisis, raras veces ocurre la formación de criptocomas. (2)

La afección hacia sistema nervioso central es la más frecuente, a partir de un foco pulmonar primario con diseminación por vía hematógena, presenta tres variedades:

Meningitis: Presenta cefalea intensa, dolor en las órbitas oculares, fiebre constante, rigidez y dolor de la nuca, positividad a los signos de Kerning y Brudzinski, vómito constante, vértigo, delirio,

alucinaciones, irritabilidad, convulsiones jacksonianas, temporal de la memoria, neuro retinitis, fotofobia, estrabismo, diplopía y nistagmo; ataque al estado general, gran pérdida de peso, astenia, adinamia, coma y muerte por insuficiencia respiratoria.

- **Meningoencefalitis:** los datos clínicos son los de una meningoencefalitis aguda, evoluciona hasta el coma y el deceso se lleva a cabo en 2 a 3 días.
- **Criptocomas (Granulomas criptococales):** desarrollan masas fúngicas cerebrales (abscesos que simulan neoplasias), cefalea, náusea, vómito, convulsiones tipo jacksonianas, compresión cerebral medular con manifestaciones oftálmicas, hemiplejía y hemiparesia, evoluciona al coma, paro respiratorio y muerte **Figura 1.** (3, 5)



Figura 1. Imagen sugesiva de criptocoma en un paciente con cambios en la personalidad de cuatro meses de evolución.

Cutánea: la topografía depende del sitio de traumatismo, puede conformar abscesos ulcerados, o bien lesiones papuloides de tipo acneiforme. La forma secundaria originada a partir de un foco pulmonar y/o meníngeo primario, por diseminación por vía linfática o hematógica, se presenta principalmente en cara, cuello y miembros, las lesiones pueden ser pápulo-acneiformes (similares a las de molusco contagioso), nódulos, abscesos y úlceras, lesiones nódulo-linfangíticas. tumorales y verrucosas, así como lesiones purpúricas; presentan escaso prurito y poco dolor (**Figuras 2 y 3**).



Figura 2. Lesiones papulares y otras vesiculosas en un paciente con lupus eritematoso bajo tratamiento con antiinflamatorios esteroideos.



Figura 3. Nódulos ulcerados en un paciente con SIDA.

Ósea: puede afectar huesos largos (fémur, tibia, esternón, etc.), huesos craneales y vértebras, puede generar lesiones osteoarticulares, periostitis, osteofibrosis, osteólisis, aparición de fistulas que salen a piel, con drenaje de material seropurulento mucoide, intenso dolor óseo y artralgias.

Miscelánea: la forma ocular, genera papilede-ma, parálisis motora y coriorretinitis, por lo regular son consecuencia y manifestación de diseminación del padecimiento. La forma diseminada es marca-dora de estados de muy severa inmunosupresión, o bien estados *pre mortem* en los cuales, el hongo puede invadir cualquier órgano, principalmente hígado, bazo, corazón, próstata, testículos, entre otros, generando lesiones granulomato-gelatinosas.

Diagnóstico diferencial

Pulmonar: influenza, tuberculosis, neumonías por gramnegativos, coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, candidosis y neoplasias.

Meníngea: tuberculosis, neoplasias, toxoplas-mosis, meningitis bacterianas crónicas, enfermedad degenerativa del SNC.

Cutánea: moluscos contagiosos, esporotrico-sis, acné, micobacteriosis no-tuberculosa, sín-dromes purpúricos, tuberculosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis.

Diagnóstico de laboratorio

Examen directo con tinta china, pone de manifiesto la cápsula polisacáridica, con el cuerpo de la levadura en su interior, todo ello rodeado de un campo obs-curo, producido por la tinta china que no penetra la cápsula, en algunos casos es posible incluso obser-var la aparición de un pseudomicelio rodeado tam-bién de una cápsula; en esta técnica, es importante

centrifugar previamente el LCR para aumentar la sensibilidad del procedimiento (**Figura 4**). (7)



Figura 4. Examen directo del sedimento de líquido cefalorraquídeo centrifugado, donde se observan levaduras capsuladas y restos de neutrófilos polimorfonucleares.

Frotis y tinciones: muestras de diversos fluidos biológicos, el frotis del material obtenido es fijado y posteriormente teñido con fucsina básica por un minuto, se enjuaga y se le coloca un extendido de tinta china, todo lo cual permite observar el cuerpo de la levadura teñido de rojo, la cápsula incolora y translúcida sobre un fondo de tinta china, en otras ocasiones se puede utilizar la tinción de Mucicarmín de Mayer, en el cual se observa la cápsula teñida de manera fraccionada. (7)

Cultivos: en agar Sabouraud, agar extracto de levadura, agar BHI, pero nunca en medios que con-ten-ga cicloheximida, (inhibe el desarrollo de la leva-dura); es posible observar un adecuado crecimiento a los 2 o 3 días de incubación a 28 o 37 °C, pudiendo apreciar colonias limitadas, mucoides, convexas, de color blanco amarillento, filantes, raras veces con tonalidades rosa pálido (**Figura 5**).

En el medio de Staib, el cual contiene DOPA (dihidroxi-fenilalanina), el cual también se produce de manera natural en las semillas de alpiste negro



Figura 5. Aspecto de un cultivo de *Cryptococcus* sp. Con 5 días de incubación a 37°C en medio de agar dextrosa Sabouraud (el tubo sin crecimiento es de agar dextrosa Sabouraud con antibióticos).



Figura 6. Medio de Staib inoculado con *Cryptococcus* sp. (lado izquierdo) y con *Candida* sp. (lado derecho).



Figura 7. Diferenciación de *Cryptococcus gattii* con *Cryptococcus neoformans* utilizando el medio de agar canavanina-glicina-azul de bromotimol, donde *C. gattii* provoca que el medio vire a un color azul intenso, mientras que *C. neoformans* no se desarrolla y el medio permanece en su color original.

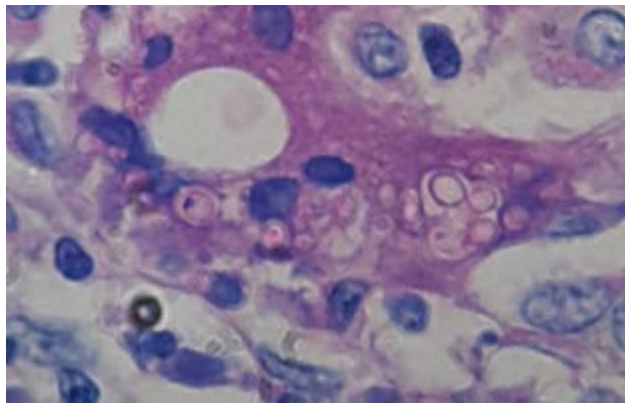


Figura 8. Estudio histopatológico de una criptocosis donde se observan levaduras gemantes rodeadas de una cápsula hialina (tinción de PAS)

(*Guizotia abyssinica*), es posible observar el desarrollo de colonias con pigmentación marrón obscuro o negras debido a la acción de la enzima fenol oxidasa que transforma los derivados de la DOPA en pigmentos melanoides (**Figura 6**). (7)

Para diferenciar a *C. gattii*: medio de agar canavanina-glicina-azul de bromotimol, desarrolla en ese medio dando una coloración azul (**Figura 7**); asimilación de D-prolina, dando crecimiento con colonia blanca

mucoide e inhibición de la ureasa (urea de Christensen), dando un viraje del indicador de rosa a naranja.

En la actualidad se puede hacer identificación de todas las especies de los complejos mediante proteómica por técnica de MALDI-TOF MS.

Histopatología: Las biopsias cutáneas presentan una reacción inflamatoria crónica constituida por células gigantes, linfocitos y eosinófilos, en donde es posible localizar a las levaduras; es preferible utilizar tinciones de H&E o mucicarmín de Mayer (**Figura 8**). (8)

Imagenología: Los estudios radiológicos y tomográficos son sumamente útiles para ubicar las lesiones, principalmente a niveles pulmonares y meníngeos.

Pruebas inmunológicas: La más útil es la prueba de determinación antigénica de GXM, por aglutinación de partículas de látex revestidas de anticuerpos anticapsulares (DACAD), pone en evidencia fracciones antigénicas de *Cryptococcus*, en suero, orina, LCR, aspirados y cepillados bronquioalveolares, con una sensibilidad mayor a 90 %, mediante esta se apoya el diagnóstico y se lleva a cabo un adecuado seguimiento terapéutico de los pacientes, el factor reumatoide y las infecciones producidas por *Trichosporon* sp., pueden generar falsos positivos. Es de resaltar la identificación antigénica por pruebas de flujo lateral (lateral-flow), que permite hacerlas prácticamente en cualquier laboratorio. (7)

Tratamiento

La principal opción terapéutica es el manejo con anfotericina B, por vía IV, a dosis de 0.7 a 1mg/kg/día, incrementando la dosis, pero efectuando vigilancia de la función renal y ajustándola en caso necesario, ya que la nefrotoxicidad es dosis dependiente; en casos meníngeos sin aparente respuesta, se recomienda la administración intratecal no sobrepasando la dosis diaria de 1mg/kg. Los mejores resultados con menores efectos colaterales han sido reportados con anfotericina B lipídica,

administrada a dosis de 5 mg/kg/día con un rango de 3-6 mg/kg/día, debiendo manejarse en dosis estándar de anfotericina B liposomal de 3 mg/kg/día con un rango de 3-5 mg/kg/día y para la anfotericina B de dispersión coloidal dosis de 3-4 mg/kg/día; el tiempo de tratamiento es variable, algunos autores recomiendan 6-12 semanas y posterior mantenimiento con azoles. El manejo con 5-fluorocitosina (5FC) ha permitido obtener buenos resultados a dosis de 150 mg/kg/día por VO.

Azoles: El itraconazol empleado a dosis de 400 mg/día para los casos pulmonares o cutáneos, no así para los meníngeos, debido a su incapacidad de penetrar adecuadamente la barrera hemato-encefálica, el fluconazol además de ser muy efectivo contra *C. neoformans*, sí atraviesa dicha barrera, permitiendo una adecuada concentración en LCR, la dosis varía de 50-150 mg/día por VO. En el caso de los derivados azólicos recientes como voriconazol y posaconazol existen reportes de buena acción *in vitro* e *in vivo*, ambos se manejan a las dosis de 800 mg/día repartido en dos tomas.

Para obtener mejores resultados, es recomendable combinar esquemas terapéuticos, tales como anfotericina B + 5 FC, o anfotericina B + fluconazol. La respuesta terapéutica adecuada, no sólo dependerá del tratamiento implementado, sino del estado del paciente; los esquemas terapéuticos pueden variar entre 4-6 meses, y frecuentemente se pueden presentar recidivas, se recomienda el uso de fluconazol postterapia, para evitarlas. (9, 10)

Referencias

1. Lin X, Heitman J. The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex. *Annu Rev Microbiol.* 2006; 60:69-105.
2. Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology.* 2005; 236:326-31.
3. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull.* 2005 Apr 18;72:99-118.
4. Zhou Q, Murphy WJ. Immune response and immunotherapy to *Cryptococcus* infections. *Immunol Res.* 2006;35:191-208.
5. Zaragoza O, Rodrigues ML, De Jesus M, Frases S, Dadachova E, Casadevall A. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Adv Appl Microbiol.* 2009; 68:133-216.
6. Antinori S. New insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis. *ISRN AIDS.* 2013; 25:471363.
7. Bonifaz A, Flores-Romero MP, Araiza J. Criptococosis y su diagnóstico de laboratorio. *Lab-ac-ta.* 1996; 8: 37-43.
8. Hoang LM, Maguire JA, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol.* 2004;53:935-40.
9. Barchiesi F, Schimizzi AM, Caselli F, et al. Activity of the new antifungal triazole, posaconazole, against *Cryptococcus neoformans*. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48:769-73.
10. Pasqualotto AC, Bittencourt Severo C, de Mattos Oliveira F, Severo LC. Cryptococcemia. An analysis of 28 cases with emphasis on the clinical outcome and its etiologic agent. *Rev Iberoam Micol.* 2004; 21:143-146.

Pneumocystis jirovecii

Francisca Hernández Hernández

Descripción

En 1909, el médico e investigador brasileño Carlos Chagas reportó la presencia de organismos de *Pneumocystis* como estructuras que tenían la forma de *Tripanosoma cruzi* en cobayos. En 1910, Antonio Carini observó estructuras similares en ratas. En 1993, Delanoe y Delanoe en Francia determinaron que el organismo observado por A. Carini no era un tripanosoma sino un organismo nuevo y lo nombraron *Pneumocystis carinii* en honor del investigador.

Durante muchos años este microorganismo estuvo clasificado como un protozooario con base en varios criterios: su morfología típica de un protozooario, la patología que desencadenaba en el hospedero, la ausencia de características típicas de hongos, la ausencia de respuesta a drogas antifúngicas y la efectividad de respuesta terapéutica de algunas drogas utilizadas para la infección por protozoarios.

Aunque tiene características en contra, como la dificultad para recuperarlo en cultivo y la ausencia de ergosterol, el análisis de la composición y estructura de la pared celular y los estudios de homologías de secuencias genómicas demostraron

que el género *Pneumocystis* pertenece al reino Fungi. Tiempo después también se demostró que los *Pneumocystis* aislados de diferentes mamíferos son diferentes entre ellos.

En 1976, Frenkel propuso el nombre de *Pneumocystis jirovecii* en honor del parasitólogo checo Otto Jirovec, a quien se le atribuye la descripción del microorganismo infeccioso en humanos con neumonía intersticial de células plasmáticas (1).

Naturaleza atípica de *Pneumocystis*

Una vez que *Pneumocystis* fue clasificado como un género fúngico nuevo, diversas investigaciones fueron dirigidas a determinar la sensibilidad de ese organismo a los antifúngicos, incluyendo compuestos azólicos como el fluconazol (compuesto con actividad inhibidora sobre la síntesis del ergosterol) y la anfotericina B (compuesto que se adhiere al ergosterol de la membrana celular fúngica).

El resultado fue que ninguno de estos compuestos mostraba efectividad anti-*Pneumocystis*. Este resultado fue atribuido a la ausencia de ergosterol en

la membrana celular de este organismo, esteroles que se encuentran en la mayoría de las especies fúngicas. En lugar de ergosterol, se ha encontrado colesterol como el principal esteroles en la membrana celular de *Pneumocystis* (2).

El análisis del genoma ha demostrado que *Pneumocystis* carece de varias enzimas necesarias para la síntesis del ergosterol. Además, en *Pneumocystis* de humanos y roedores no se ha encontrado un homólogo de la 24-dihidrocolesterol reductasa, enzima necesaria para la biosíntesis de colesterol en mamíferos. Se cree que *Pneumocystis* capta colesterol de su hospedero (3).

Otra característica atípica de *Pneumocystis* es el pleomorfismo y la fragilidad de la pared celular de la forma trófica, en contraste con su rigidez en los hongos típicos. La pared celular de los hongos es rica en glicoproteínas, glucanas, mananas, quitina y quitosano.

La pared celular de *Pneumocystis* contiene abundantes glicoproteínas, y en las formas quísticas solamente β -glucanas; las cadenas de mananas (glicoproteínas con residuos ricos en manosa) y la quitina están ausentes en *Pneumocystis*; tiene todas las enzimas necesarias para la síntesis y degradación de β -1,3-glucano y β -1,6-glucano, pero ha perdido los genes necesarios para la síntesis y degradación de α -glucano.

Una característica más es la dificultad para propagar a *Pneumocystis* en cultivo. El análisis integral del genoma ha proporcionado ciertos elementos para explicar esta condición.

El genoma de este organismo es altamente compacto y en consecuencia ha perdido muchas vías metabólicas, lo cual lo hace altamente dependiente de su hospedero. Así, un cultivo exitoso de *Pneumocystis* dependerá de un mejor conocimiento de los requerimientos nutritivos y del mecanismo de captación de estos nutrientes para ser suplementados, así como una posible capa de células que lo

alimente para complementar los procesos biológicos aún no definidos (3).

Pneumocystis es altamente específico de su hospedero. Hasta los primeros años de 1990, *Pneumocystis carinii* era conocido como la única especie transmisible entre hospederos de especies diferentes y la neumocistosis era considerada como una enfermedad zoonótica. Estos conceptos se han modificado, ya que se ha encontrado que este hongo es específico de diversas especies de hospedero.

Las diferencias entre los *Pneumocystis* obtenidos de diferentes especies animales habían sido observadas desde hace muchos años. Los primeros indicios moleculares se encontraron a través del análisis del tamaño de las proteínas, aunque en su momento no había evidencia suficiente para confirmar esa información. El análisis de DNA proporcionó la información necesaria para demostrar que los *Pneumocystis* de diversos animales son diferentes.

Wakefield desarrolló primers para amplificar por PCR el DNA de diferentes *Pneumocystis*; cuando estos primers son utilizados en muestras provenientes de humanos solo amplifica *P. jirovecii*. Además, el DNA de *P. jirovecii* no se ha encontrado en muestras pulmonares de ningún otro animal mamífero, incluyendo primates no humanos. Así, al parecer los organismos de *Pneumocystis* son parásitos obligados que han evolucionado para sobrevivir en hospederos específicos.

En casi todas las especies de mamíferos estudiadas se han encontrado *Pneumocystis*, aunque solamente algunos han sido formalmente clasificados y nombrados de acuerdo con las reglas del International Code of Botanical Nomenclature. Actualmente los nombres de las especies son: *P. jirovecii*, agente de la neumocistosis humana y en honor de Otto Jirovec; *P. carinii*, específico de ratas y en honor de Antonio Carini; *P. murina* específica de ratones; *P. wakefieldiae*, infectante de ratas y en honor de

Ann Wakefield; y *P. oryctolagi* infectante de conejos. Las siglas PjP hacen referencia a la neumonía por *P. jirovecii*. Las siglas PCP siguen en uso común atribuidas a neumonía por *Pneumocystis* (“*Pneumocystis* neumonía” que inicialmente fue considerada como “*Pneumocystis carinii* pneumonia”).

Clasificación taxonómica

Hasta 1988 el análisis del gen 16S rRNA sugirió de forma robusta que *Pneumocystis* es un hongo, hallazgo que ha sido confirmado por todos los análisis filogenéticos subsecuentes. La mayoría de los estudios basados en datos de genes únicos y especies fúngicas comunes han colocado a *Pneumocystis* en el phylum Ascomycota con *Shizosaccharomyces pombe* y *Saccharomyces cerevisiae* como parientes más cercanos.

Un estudio taxonómico más reciente dio a conocer un linaje de Ascomycota de temprana divergencia, al cual denominaron Archiascomycetes y posteriormente lo colocaron como un subphylum monofilético, Taphrinomycotina, en paralelo con Saccharomycotina y Pezizomycotina. Actualmente Taphrinomycotina incluye siete géneros altamente heterogéneos: *Pneumocystis*, *Schizosaccharomyces*, *Taphrina*, *Saitoella*, *Neolecta*, *Protomyces* y *Archaeorhizomyces*. Sin embargo, la interrelación entre estos géneros aún se encuentra en estudio.

Todas las especies de *Pneumocystis* conocidas forman un grupo monofilético, pero en relación con las tres más estudiadas, está claro que las especies que infectan roedores (*P. carinii* y *P. murina*) están más cercanas entre ellas que *P. jirovecii*. También se ha observado que las relaciones filogenéticas entre los organismos de *Pneumocystis* correlacionan bien con las relaciones filogenéticas entre sus respectivos hospederos específicos.

Estos hallazgos sugieren que la especificidad de especie de hospedero de *Pneumocystis* puede resultar de una larga historia de coevolución o adaptación a sus hospederos. Los tiempos de divergencia de tres especies de *Pneumocystis* fueron estimadas en base a un pequeño número de genes: para *P. murina* y *P. carinii* estos tiempos son de hace 51 y 71 millones de años respectivamente, tiempos que parecen ser más tempranos que el tiempo de divergencia entre ratas y ratones.

P. carinii y *P. jirovecii* divergieron entre uno y otro hace 90 y 100 millones de años, similar al tiempo de divergencia entre roedores y humanos. Las secuencias del 18-S rRNA de *P. jirovecii* (derivado de humano) es solo 5 % diferentes de *P. carinii* (derivado de rata). En contraste especies del género *Saccharomyces* difieren tan poco como 1 % en el locus 18-S rRNA.

Ciclo biológico y morfología

La dificultad para obtener a *Pneumocystis* en cultivo *in vitro* ha hecho difícil comprender su ciclo de vida. Como parásitos extracelulares, los organismos se han encontrado casi exclusivamente en los alveolos pulmonares.

La morfología de las especies de *Pneumocystis* de diferentes hospederos mamíferos es casi indistinguible, aunque algunas diferencias sutiles se han observado en microscopía electrónica. Se ha hipotetizado que el ciclo de vida de *Pneumocystis* consiste en una fase asexual y una fase sexual, con dos formas primarias: la forma trófica (o trofozoíto) y la forma quística (o de asca), con etapas intermedias aún no definidas. Ninguna de estas formas ha sido utilizada para describir a otros hongos y se utilizaron para *Pneumocystis* porque inicialmente fue considerado como un protozoario.

El término “trofozoíto” hace referencia a la forma de replicación activa, asociada a patogénesis, mientras que “quiste” se refiere a la etapa latente, con una pared celular gruesa, protectora, que le permite al parásito sobrevivir en el ambiente exterior.

Considerando que *Pneumocystis* es un hongo, se cree que la forma trófica es equivalente a la forma vegetativa de una levadura y la forma quística es el asca de un hongo Ascomiceto.

La **forma trófica** es muy pleomórfica. Su tamaño longitudinal es de 2 a 5 μm , con una pared celular fina y flexible (20-30 nm). En los pulmones infectados, las formas tróficas generalmente aparecen agrupadas, estrechamente adheridas al neumocito tipo I, y generalmente predominan en proporción 10-20:1.

La mayoría de las formas tróficas son haploides, y una población menor parece ser diploide. Cada forma trófica contiene un solo núcleo, y está rodeado de mitocondrias, retículo endoplásmico liso y rugoso, vesículas de Golgi y vacuolas citoplásmicas. En la superficie se observan varias proyecciones llamadas extensiones tubulares o filopodios, que a menudo protruyen o penetran en forma de invaginaciones hacia la célula del hospedero.

Se ha hipotetizado que los filopodios tienen una función en la captación de nutrientes formando interdigitaciones con la membrana de las células del hospedero. Se cree que las formas tróficas se reproducen por fisión binaria. En la fase sexual, las formas tróficas pueden aparearse y terminar formando una forma quística.

La **forma quística** tiene una forma esférica, de 5 a 8 μm de diámetro, con una pared celular gruesa y lisa (100 a 160 nm de grosor) rica en β -glucanas. Cada quiste maduro contiene ocho cuerpos intraquísticos que pueden representar los precursores de las formas tróficas. Cada cuerpo intraquístico contiene un núcleo, mitocondrias y abundante retículo endoplásmico. Rara vez tiene extensiones tubulares

en su superficie. Estudios en ratones infectados con *Pneumocystis* y tratados con inhibidores de β -glucan sintetasa, han demostrado que la forma quística es la fase infectante para nuevos hospederos (2).

Frecuencia y distribución geográfica

P. jirovecii es una causa importante de neumonía en los pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con SIDA y quienes reciben terapia inmunosupresora. Durante la primera etapa de la epidemia del SIDA, había aproximadamente 20,000 casos de neumocistosis por año. Esta incidencia empezó a declinar después de 1989, cuando se estableció la profilaxis para pacientes HIV positivos, en pacientes con cuentas de CD4+ menores a 200/ μL . Una declinación adicional se presentó cuando se estableció la terapia antirretroviral altamente activa (HAART).

Actualmente la PCP sigue afectando a los pacientes con SIDA, particularmente aquellos que no reciben ningún tratamiento profiláctico. En los últimos años se ha presentado una incidencia importante en los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos como el de hígado. En este grupo la incidencia de PCP es diferente entre el grupo que recibe y el que no profilaxis para *P. jirovecii*. En los receptores de trasplante sin profilaxis, la incidencia de PCP oscila del 1 al 30 %, con una mortalidad de 7-88 %. En el grupo de receptores de trasplante que reciben profilaxis la incidencia es de 0 a 2 % (4).

Como en otras micosis oportunistas, la distribución geográfica de la neumocistosis está en función de la frecuencia con que se presentan los factores de inmunosupresión en la población (5,6). Por lo tanto, no hay una distribución geográfica limitada. Sin embargo, es necesario mencionar que en muchos países no se han desarrollado las condiciones para definir la población en riesgo ni la incidencia de esta patología.

Mecanismos de infección

Los estudios en animales y particularmente en humanos infectados o portadores de *P. jirovecii* indican que la vía de transmisión es aérea; la transmisión de persona a persona es sustentada con los estudios de epidemiología molecular en casos de brotes en personas con trasplante renal.

Como en otras micosis nosocomiales, el personal médico y paramédico podrían también ser portadores y fuentes de infección para los pacientes inmunodeprimidos. Se supone un periodo de incubación en el humano de 3 a 12 semanas. Hasta hoy se considera que la especie *P. jirovecii* está limitada a los humanos. Las personas portadoras asintomáticas, inmunodeprimidas o inmunocompetentes, se han reportado como reservorios infecciosos potenciales (7).

En modelos murinos de neumocistosis se ha demostrado que la transmisión aérea tiene lugar entre un hospedero infectado y un hospedero susceptible de la misma especie. Cuando el hospedero presenta una deficiencia del sistema inmunitario, *Pneumocystis* puede proliferar y desencadenar una grave insuficiencia respiratoria que se torna fatal en ausencia de tratamiento (8).

Factores predisponentes

Además de los individuos con infección por VIH-SIDA, otras personas afectadas por esta patología son los trasplantados (mayoritariamente de riñón) con tratamiento inmunosupresor y los sujetos sometidos a quimioterapia (4). *Pneumocystis* también ha sido relacionado con el síndrome de muerte súbita del recién nacido y constituye un factor agravante de la bronquiolitis del recién nacido, en la bronconeumonía crónica obstructiva (BPCO) y en la fibrosis quística (mucoviscidosis) (9, 10).

Identificación en el laboratorio

El diagnóstico etiológico de la neumocistosis se establece por métodos microbiológicos (convencionales, moleculares) y anatomopatológicos, o la combinación de éstos. Debido a que *P. jirovecii* no ha sido obtenido en cultivo, el diagnóstico de laboratorio de la neumocistosis se basa en los estudios de laboratorio que ponen en evidencia al parásito.

Los procedimientos diagnósticos deben incluir, en todos los casos, el estudio de muestras del aparato respiratorio para los exámenes microscópicos, cultivos y técnicas de biología molecular, y de sangre para hemocultivo (para organismos no *Pneumocystis*) y serología. La gama de especímenes abarca el líquido de lavado bronquio-alveolar (LBA), esputo inducido, lavado orofaríngeo, aspirado nasofaríngeo, tejido (biopsia) y sangre o suero; el LBA representa el estándar de oro (11).

Para el estudio microbiológico de los especímenes respiratorios, es necesario recordar que la sensibilidad diagnóstica del procedimiento es directamente proporcional a la agresividad para su obtención. Así, el esputo no inducido es la muestra menos útil, y la biopsia pulmonar a cielo abierto es de mayor sensibilidad.

Independientemente de la calidad de la muestra, hay que considerar como significativa la detección, mediante inmunofluorescencia directa, tinciones diferenciales o cultivo de microorganismos tales como *Legionella*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Aspergillus* o *Cryptococcus neoformans*.

En el caso de los pacientes cuyo curso clínico no progresa rápidamente, es prudente elegir primero los procedimientos menos agresivos y recurrir, en caso necesario, a los más invasivos de forma escalonada, dejando la biopsia pulmonar a cielo abierto como último recurso.

Existen diferentes métodos encaminados a demostrar la presencia de *Pneumocystis* en las

muestras clínicas, que incluyen tinciones, moleculares, histopatológicos y serológicos.

Los procedimientos más utilizados son la observación microscópica de las preparaciones teñidas con blanco de calcofluor, Gomori-Grocott y azul de O-Toluidina para las formas quísticas, o Giemsa modificada para las formas tróficas; la inmunofluorescencia es útil para ambas formas. Con ellos se cubre ampliamente la detección de las dos formas básicas de *Pneumocystis*. En la **Figura 1** se muestran imágenes de formas quísticas con tinción de Grocott para la identificación de *P. jirovecii*.

Con la coloración de Giemsa las células eucariotas parasitarias, fúngicas o del hospedero, muestran su citoplasma azul, más o menos intenso (basófilo) en función de su contenido en ribosomas y su núcleo en rojo purpura característico. Las estructuras parietales de los hongos y de las formas quísticas de *Pneumocystis* no se tiñen y aparecen como un halo claro (**Figura 2**).

La tinción de orthotoluidina se aplica para la detección de *Pneumocystis* y otros elementos

fúngicos en líquido de lavado bronco-alveolar, esputo e improntas de tejido obtenido por biopsia.

El azul de orthotoluidina reacciona con los grupos de azúcares presentes en la pared fúngica por lo que tiñe en violeta rojizo la pared fúngica. El fondo de la preparación en general es azul claro; los trofozoitos de esta especie y los elementos celulares sin pared son destruidos por el reactivo de sulfatación.

El moco y otras sustancias que contienen azúcares complejos captan también el azul y se tiñen en violeta intenso. Esta tinción también es útil para teñir cortes histológicos, pero la concentración de orthotoluidina cambia.

Histológicamente los alveolos de los pacientes con neumocistosis están llenos de exudado eosinófilo acelular y organismos de *Pneumocystis*, en sus formas tróficas y formas quísticas. Las formas tróficas son mayoritarias; representan cerca del 95 % de la población parasitaria. Miden de 2 a 5 μm , son de forma ameboide con numerosas extensiones citoplásmicas llamadas filopodios (por lo que llegan a medir 10 μm),

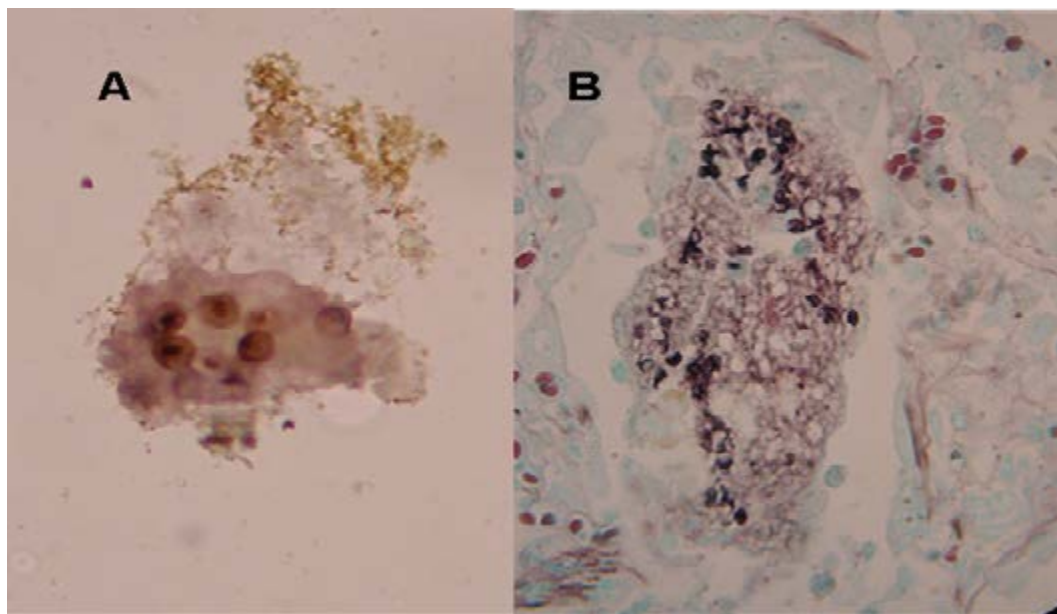


Figura 1. A) Tinción de Grocott en un frotis de LBA, en que resaltan las formas quísticas de *P. jirovecii* (100X). B) Tinción de Grocott de un corte de tejido en que se observan las formas quísticas (en forma de paréntesis) de *P. jirovecii* (40X).

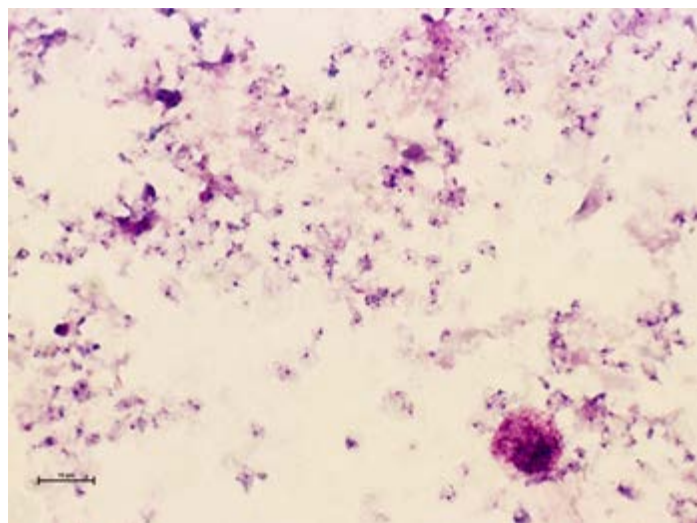


Figura 2. Frotis preparado de una suspensión de parásitos obtenidos de ratas infectas con *P. carinii* y teñido con Giemsa. Además de numerosos núcleos teñidos en violeta intenso que corresponden a las formas tróficas, se observa una forma quística identificada por la presencia de ocho núcleos (flecha).

que permiten la interacción estrecha y la fijación a los neumocitos de tipo I. Las formas quísticas redondas, que miden de 4 a 6 μm , presentan una pared espesa e incluye 8 esporas (ocho núcleos) bien individualizadas que por ruptura del quiste libera formas tróficas (12).

Biología molecular

La detección de DNA de *Pneumocystis* es un procedimiento de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es en general el método más sensible y específico que existe para el diagnóstico de la neumocistosis (13-15).

Las modalidades más útiles de este procedimiento son la PCR anidada (nested-PCR), la amplificación isotérmica mediada por bucle (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) y la PCR tiempo real (quantitative-PCR). Los genes blanco incluyen el de la dihidropteroato-sintetasa (DHPS), dihidrofolato-reductasa (DHFR), timidilato-sintetasa, beta-tubulina, gen *cdc2*, ITS de rRNA, 5S rRNA, 18SrRNA, glucoproteína mayor de superficie (MSG), subunidad mayor del rRNA mitocondrial (mtLSUrRNA) y el rRNA 67-80 de la subunidad menor mitocondrial.

En general, la PCR tiempo real y la PCR nida-da del mtLSUrRNA son los métodos moleculares más sensibles y específicos para la detección de *P. jirovecii* en esputo, aspirado traqueal, líquido de lavado bronco-alveolar o tejido obtenido por biopsia, incluso de suero y sangre, con ligeras variaciones dependiendo del grupo de pacientes estudiado, del espécimen utilizado, del gen blanco seleccionado, de la carga fúngica encontrada en el paciente, etcétera.

La detección de β -1, 3 glucana (componente de la pared celular fúngica), parece ser sensible pero no específica para el diagnóstico o el pronóstico de la infección por *P. jirovecii*.

A través de una técnica de ELISA es posible detectar IgM e IgG específicas contra *P. jirovecii*. Para IgM se ha reportado una sensibilidad de 100 % y una especificidad de 81 % en muestras de suero.

A pesar de los grandes avances durante los más de 100 años del descubrimiento de *Pneumocystis*, aún hay extensas lagunas en el conocimiento tanto del microorganismo como de la fisiopatogenia de la enfermedad, así como de la interacción hospedero-hongo, para tomar acciones precisas en el cuidado de los pacientes con alto riesgo de infección.

Referencias

1. Calderón SE, De Armas RY, Capó PV. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. *Rev Cubana Med Trop*. 2011;63:97-116.
2. Dei-Cas E, Fleurisse L, Aliouat EM, Bahon-Le Capon J, Cailliez JC, Creusy C. 1998. Morphological and ultrastructural methods for *Pneumocystis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 22: 185-189.
3. Ma, L. et al. Genome analysis of three *Pneumocystis* species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts. *Nat. Commun*. 2016;7:10740 doi: 10.1038/ncomms10740.
4. Jang-Jih L, Chao-Hung L. *Pneumocystis* pneumonia. *J Formos Med Assoc*. 2008; 107: 830-842.
5. Iriart X, Le Bouar M, Kamar N, Berry A. *Pneumocystis* pneumonia in solid-organ transplant recipients. *J Fungi*. 2015;1:293-331.
6. Kostakis ID, Sotiropoulos GC, Kouraklis G. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in liver transplant recipients: a systematic review. *Transplant Proc*. 2015; 46:3206-3208.
7. Alanio A, Bretagne S. *Pneumocystis jirovecii* detection in asymptomatic patients: what does its natural history tell us? *F1000 Res*. 2017;6 :739.
8. Vera C, Rueda ZV. Transmission and colonization of *Pneumocystis jirovecii*. *J. Fungi*. 2021, 7, 979.
9. Bonnet P, Le Gal S, Calderon E, Delhaes L, Quinio D, Robert-Gangneux F, Ramel S, Nevez G. *Pneumocystis jirovecii* in patients with cystic fibrosis: A review. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2020 :10:571253.
10. Sing A, Geiger AM, Hogardt M, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage among Cystic Fibrosis Patients, as detected by Nested PCR. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:2717-2718.
11. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol*. 2020;58 :1015-1028.
12. Chalvardjian AM, Grawe LA. 1963. A new procedure for the identification of *Pneumocystis carinii* cysts in tissue sections and smears. *J Clin Pathol*. 16: 383-384.
13. Robberts FJ, Liebowitz LD, Chalkley LJ, Polymerase chain reaction detection of *Pneumocystis jirovecii*: evaluation of 9 assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 58:385-392.
14. Schmoldt S, Schuhegger R, Wendler T, Huber I, Soßlner H, Hogardt M, Arbogast H, Heesemann J, Bader L, Sing A. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:966-971.
15. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A molecular window into the biology and epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31:e00009-18.

Neumocistosis

Francisca Hernández Hernández, Luis J. Méndez Tovar

Descripción

La neumocistosis es una infección pulmonar oportunista causada por microorganismos del género *Pneumocystis*. En 1909, Chagas reportó la identificación de *Pneumocystis* como una forma de tripanosoma en cobayos. En 1910, Antonio Carini lo observó y reportó en ratas. En 1993, Delanoe y Delanoe en Francia encontraron que no era un tripanosoma y lo nombraron *Pneumocystis carinii* en honor de A. Carini. Su morfología típica justificó su clasificación en el grupo de los protozoarios durante muchos años. Por la composición y estructura de la pared celular, y por estudios de homologías de secuencias nucleicas, se ha demostrado que el género *Pneumocystis* pertenece al reino Fungi, y está incluido en el phylum Ascomycota (1).

Agentes etiológicos

Hasta los primeros años de 1990, *Pneumocystis carinii* era considerado como la única especie transmisible entre hospederos de especies diferentes y la neumocistosis era considerada como una enfermedad

zoonótica; este concepto se ha modificado, ya que se ha encontrado que este hongo es específico de diversas especies de hospedero. Actualmente se conocen varias especies: *P. jirovecii*, agente de la neumocistosis humana (conocido anteriormente como *P. carinii* forma *specialis hominis*); *P. murina* específica del ratón; *P. carinii* y *P. wakefieldiae* específicas de la rata y *P. oryctolagi* específica del conejo. Las siglas PjP hacen referencia a la neumonía por *P. jirovecii* (2).

Epidemiología

Los estudios en animales y particularmente en humanos infectados o portadores de *P. jirovecii* indican que la vía de transmisión es aérea; la transmisión de persona a persona es sustentada con los estudios de epidemiología molecular en casos de brotes en personas con trasplante renal. Como en otras micosis nosocomiales, el personal médico y paramédico podrían también ser portadores y fuentes de infección para los pacientes inmunodeprimidos. Se supone un periodo de incubación en el humano de 3 a 12 semanas. Hasta hoy se considera que la especie

P. jirovecii está limitada a los humanos. Las personas portadoras asintomáticas inmunodeprimidas o inmunocompetentes se han reportado como reservorios infecciosos potenciales (2-5).

Frecuencia

Pneumocystis jirovecii es una causa importante de neumonía en los pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con SIDA y quienes reciben terapia inmunosupresora. Durante la primera etapa de la epidemia del SIDA, había aproximadamente 20,000 casos de neumocistosis por año. Esta incidencia empezó a declinar después de 1989, cuando se estableció la profilaxis para pacientes HIV positivos, en pacientes con cuentas de CD4+ menores a 200/ μ L. Una declinación adicional se presentó cuando se estableció la terapia anti-retroviral altamente activa (HAART). Actualmente la PjP sigue afectando a los pacientes con SIDA, particularmente aquellos que no reciben ningún tratamiento profiláctico. En los últimos años se ha presentado una incidencia importante en los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos como el de hígado. En este grupo la incidencia de PjP es diferente entre el grupo que recibe y el que no profilaxis para *P. jirovecii*. En los receptores de trasplante sin profilaxis, la incidencia de PjP oscila del 1 al 30 %, con una mortalidad de 7-88 %. En el grupo de receptores de trasplante que reciben profilaxis la incidencia es de 0 a 2 % (3-5).

Distribución geográfica

Como en otras micosis oportunistas, la distribución geográfica de la neumocistosis está en función de la frecuencia con que se presentan los factores de inmunosupresión en la población. Por lo tanto, no hay

una distribución geográfica limitada, es decir, hay casos en todo el mundo, sin embargo, las casuísticas más actualizadas son de países desarrollados. Sin embargo, es necesario mencionar que en muchos países no se han desarrollado las condiciones para definir la población en riesgo ni la incidencia de esta patología, como ocurre en la mayoría de los países del continente africano (3-7).

Mecanismos de infección

La hipótesis más aceptada es que estos microorganismos son transmitidos por vía aérea y penetran al alveolo pulmonar del hombre y a muchos otros mamíferos, sin embargo, algunos investigadores postulan que *Pneumocystis* forma parte de la biota normal de vías respiratorias de personas sanas, incluso desde la infancia y que al presentarse factores de inmunosupresión, este hongo prolifera y desarrolla el cuadro clínico, dependiendo de la severidad del factor predisponente, *Pneumocystis* puede proliferar y desencadenar una grave insuficiencia respiratoria que se torna fatal en ausencia de tratamiento. En modelos murinos de neumocistosis se ha demostrado que la transmisión aérea tiene lugar entre un hospedero infectado y un hospedero susceptible de la misma especie (8).

Factores predisponentes

Además de los individuos con infección por VIH-SIDA que es el principal factor predisponente, otras personas afectadas por esta patología son los trasplantados (mayoritariamente de riñón), pacientes con tratamiento inmunosupresor con antiinflamatorios esteroideos de alta potencia por tiempo prolongado, pacientes con cáncer de cualquier tipo y los sujetos

sometidos a quimioterapia. *Pneumocystis* también ha sido relacionado con el síndrome de muerte súbita del recién nacido y constituye un factor agravante de la bronquiolitis del recién nacido, en la bronconeumonía crónica obstructiva (BPCO) y en la fibrosis quística (mucoviscidosis) (3,4,6,9,11,12)

Formas clínicas

Después de la inhalación de quistes o de trofozoítos de *Pneumocystis*, estos se adhieren a los neumocitos tipo I. En los pacientes inmunodeprimidos, se produce la proliferación parasitaria que induce cambios anatómo-funcionales y a un bloqueo alveolocapilar, a la hipertrofia intersticial y a la acumulación intraalveolar de exudado eosinófilo (proceso neumónico) (8).

Clínicamente se pueden diferenciar dos formas. La primera se desarrolla en niños prematuros o desnutridos y corresponde a la forma epidémica descrita en Europa central (neumonía intersticial plasmocelular). La otra afecta tanto a niños como adultos con inmunodeficiencias humorales o celulares, primarias o secundarias, con una presentación endo-epidémica (neumonía hipoérgica-hipoinmune) (13).

Ambas formas desarrollan procesos insidiosos, con insuficiencia respiratoria progresiva y signos auscultatorios mínimos que se acompañan de infiltrado intersticial bilateral difuso, de distribución centrífuga, que respeta al principio las bases y vértices pulmonares, con tendencia a la afectación panlobular y a la consolidación (13,14).

En los pacientes inmunodeprimidos no infectados por el VIH, el inicio de los síntomas es habitualmente agudo, lo que determina que la media de duración de los síntomas antes de acudir a consulta sea de unos 5 días, en contraste con las 3-4 semanas observadas en otros pacientes. En la mayoría de los pacientes trasplantados de hígado la PjP se

manifiesta en los primeros 7 meses después del trasplante.

La forma epidémica infantil es un proceso no productivo, afebril, que a menudo se acompaña de trastornos gastrointestinales y ocasionalmente de eosinofilia periférica. En los pacientes inmunodeprimidos, el proceso es febril y ocasionalmente productivo, con una mortalidad superior al 80 %. En los pacientes seropositivos para el VIH, la neumocistosis se desarrolla cuando el número de CD4 es inferior a 200 células/mm³ (14).

Los signos radiológicos comúnmente están ausentes en las fases iniciales de la enfermedad, especialmente en los pacientes infectados por el VIH. Se ha reportado la coinfección de *Pneumocystis* y otros microorganismos, especialmente citomegalovirus, así como la producción de infección endobronquial y su asociación a neumonitis post-irradiación. Se han descrito hallazgos radiográficos poco frecuentes como derrame pleural, neumotórax, infiltrados cavitados, nódulos pulmonares, neumonía lobar, adenopatías mediastínicas e infiltrados en ápex. Finalmente, se conocen las infecciones extrapulmonares, locales y diseminadas, en diferentes órganos: nódulos linfáticos, vasos, hígado, bazo, páncreas, timo, tiroides, estómago, intestino delgado, colon, riñones, glándulas suprarrenales, paladar duro, oído medio, mastoides, hueso, médula ósea, coroides, por lo general asociadas a formas pulmonares, sobre todo en los pacientes infectados por el VIH sometidos a profilaxis con pentamidina aerosolizada (15).

Diagnóstico clínico diferencial

La neumocistosis no presenta datos característicos y por lo tanto es obligado abordar considerar otras posibilidades. Ante la sospecha clínica de una neumonía, el estudio radiológico pulmonar permite, confirmar

la hipótesis diagnóstica, establecer la extensión del proceso y, en algunos casos, puede sugerir una causa infecciosa. Este procedimiento también permite efectuar el seguimiento y detectar complicaciones. Debe tenerse en cuenta que un patrón radiográfico compatible con neumonía no siempre es indicativo de un origen infeccioso (como el edema pulmonar, embolismo pulmonar, hemorragia alveolar, linfangitis carcinomatosa, etc.) y que, ocasionalmente, el proceso neumónico puede no tener expresión radiográfica, como es el caso de los pacientes inmunodeprimidos. En el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares deben tomarse en cuenta el patrón radiográfico (alveolar localizado, alveolar difuso, intersticial difuso, nodular, micronodular, cavitado o mixto), a los antecedentes de los pacientes y al curso clínico del proceso (agudo, subagudo o crónico).

Infiltrados alveolares localizados. Se relacionan con procesos que afectan al espacio aéreo pulmonar y aparecen como opacidades coalescentes, algodonosas, mal definidas, homogéneas o no, de distribución segmentaria, no segmentaria o lobar (consolidación lobar); en todos los casos, se observa un broncograma aéreo. Este patrón sugiere una etiología infecciosa, comúnmente bacteriana, pero puede observarse en tuberculosis, actinomicosis y nocardiosis, y en algunas micosis.

Infiltrados alveolares difusos afectan al espacio aéreo y aparecen como opacidades mal definidas, algodonosas, a menudo confluentes, con tendencia a la consolidación y a la aparición del broncograma aéreo. El origen puede ser o no infeccioso.

Infiltrados intersticiales difusos corresponden a procesos que en general respetan el espacio alveolar e inducen un aumento del intersticio alveolar; aparecen como un aumento de la densidad

de la trama pulmonar dando lugar a un patrón con marcas lineales y/o reticulares, asociado o no a un granulado fino y puntiforme. El origen puede ser infeccioso o no infeccioso.

Infiltrados nodulares se observan como opacidades bien definidas, esféricas o lobuladas, densas, homogéneas, únicas o múltiples, de tamaño variable; se asocian comúnmente a neoplasias; aunque, pueden estar producidos por otras causas, infecciosas o no.

Infiltrados micronodulares o miliares se caracterizan por la aparición de numerosos nódulos de 3 a 5 mm de diámetro. Ante este patrón, la tuberculosis pulmonar debe ser siempre considerada, sin menospreciar otras posibles causas.

Patrones cavitarios pueden tener un origen infeccioso o no; los primeros se producen como consecuencia del drenaje por vía bronquial del material necrótico de un área de consolidación, o del contenido de un quiste hidatídico (15,16,17).

Invasión extrapulmonar. Cuando se describieron los primeros casos y durante varias décadas la localización pulmonar fue única, sin embargo, en la década de los 80 del siglo pasado, se reportaron cada vez con mayor frecuencia casos en diferentes órganos y tejidos; así en la actualidad, se sabe que invade mucosas, hígado, cerebro, ganglios y prácticamente cualquier parte del cuerpo. como lo demuestran gran número de publicaciones (**Figura 1**). (18)

La sintomatología dependerá del órgano o tejido afectado y esto obliga a que todos los especialistas mantengan entre sus diagnósticos posibles, infecciones por este agente y en caso de duda soliciten los estudios correspondientes, tanto de laboratorio, estudios de imagen, inmunología y siempre que sepa posible incluir técnicas moleculares.

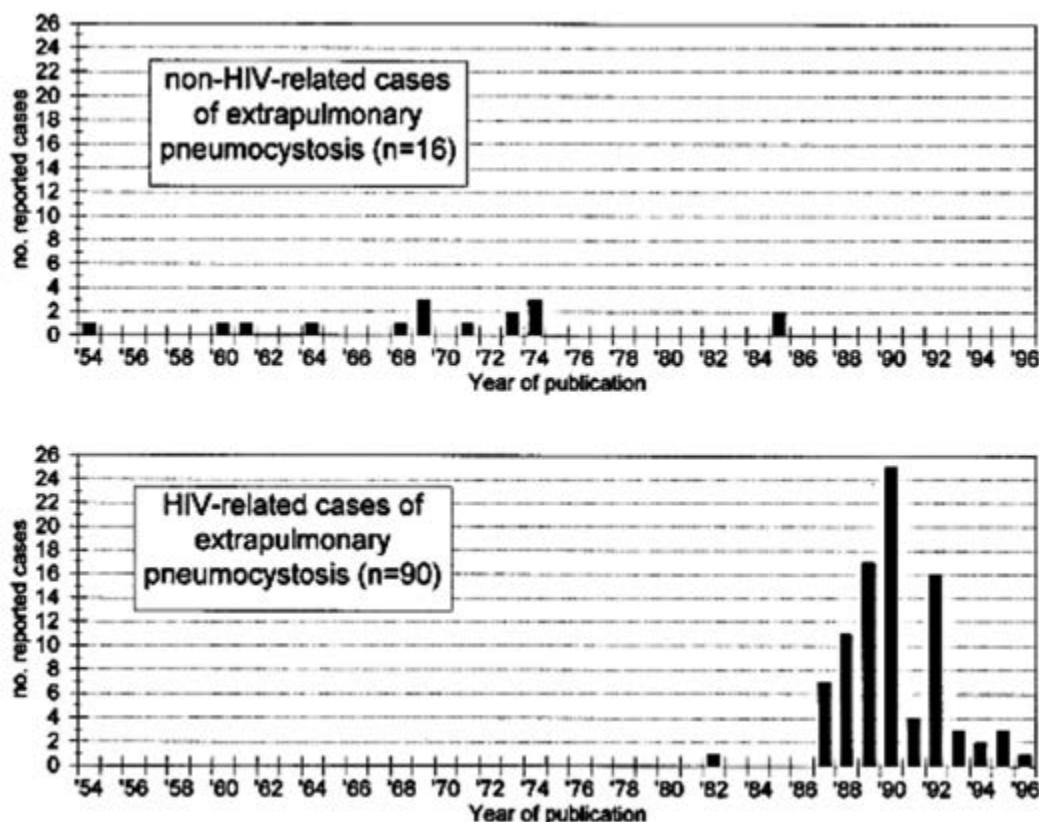


Figura 1. Casos de neumocistosis extrapulmonar antes y después del SIDA. Tomado de: Ng VL, et al. (18).

Diagnóstico de laboratorio

Pneumocystis jirovecii no ha sido obtenido en cultivo, por lo que el diagnóstico de laboratorio de la neumocistosis se basa en los estudios de laboratorio que ponen en evidencia al parásito. Los procedimientos diagnósticos deben incluir, en todos los casos, el estudio de muestras del aparato respiratorio para los exámenes microscópicos, cultivos y técnicas de biología molecular, y de sangre para hemocultivo y serología. Para el estudio microbiológico de los especímenes respiratorios, es necesario recordar que la sensibilidad diagnóstica del procedimiento es directamente proporcional a la agresividad para su obtención. Así, el esputo expectorado es la muestra menos útil, y la biopsia pulmonar a cielo abierto, la

más adecuada. Independientemente de la calidad de la muestra, hay que considerar como significativa la detección, mediante inmunofluorescencia directa, tinciones diferenciales o cultivo de microorganismos tales como *Legionella*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Aspergillus* o *Cryptococcus neoformans*. En el caso de los pacientes cuyo curso clínico no progresa rápidamente, es prudente elegir primero los procedimientos menos agresivos y recurrir, en caso necesario, los más invasivos de forma escalonada, dejando la biopsia pulmonar a cielo abierto como último recurso. Existen diferentes métodos encaminados a demostrar la presencia de *Pneumocystis* en las muestras clínicas, pero los procedimientos más

utilizados son la observación microscópica de las preparaciones teñidas con Gomori-Grocott y azul de O-Toluidina para las formas quísticas, o Giemsa modificada para las formas tróficas; la inmunofluorescencia es útil para ambas formas. Con ellos se cubre ampliamente la detección de las dos formas básicas de *Pneumocystis*.

El diagnóstico etiológico de la neumocistosis se establece por métodos microbiológicos (convencionales, moleculares) y anatomopatológicos, o la combinación de estos.

Con la coloración de Giemsa las células eucariotas parasitarias, fúngicas o del hospedero, muestran su citoplasma azul, más o menos intenso (basófilo) en función de su contenido en ribosomas y su núcleo en rojo purpura característico. Las estructuras parietales de los hongos y de las formas quísticas de *Pneumocystis* no se tiñen y aparecen como un halo claro. El diámetro va de 5 a 9 μm y en los quistes maduros en ocasiones es posible observar los 8 núcleos característicos de este parásito (**Figura 2a y 2b**). La técnica de Grocott tiñe la pared de los quistes y no permite ver los núcleos mencionados. Debido a que esta tinción, tiñe la pared del asca de un color oscuro, no es posible observar las esporas que se encuentran en su interior, sin embargo, la forma y el diámetro de estas, son característicos lo que evita confusión y permite emitir un diagnóstico de certeza de la infección.



Figura 2a. Quistes de *P. jirovecii*, la flechas señalan los quistes multinucleados característicos.

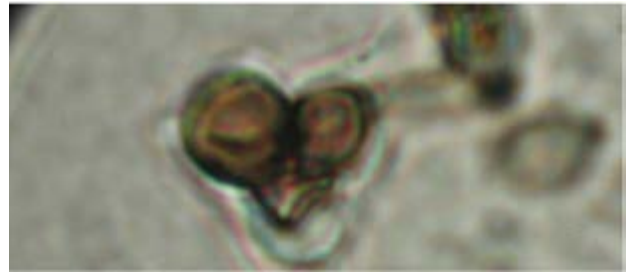


Figura 2b. Quistes de *P. jirovecii* teñidos con la técnica de Grocott, con diámetro aproximado de 8 μm con tendencia a ser redondos u ovoides.

La tinción de orthotoluidina se aplica para la detección de *Pneumocystis* y otros elementos fúngicos en líquido de lavado bronco-alveolar, esputo e improntas de tejido obtenido por biopsia. El azul de orthotoluidina reacciona con los grupos de azúcares presentes en la pared fúngica por lo que tiñe en violeta rojizo la pared fúngica. El fondo de la preparación en general es azul claro; los trofozoítos de esta especie y los elementos celulares sin pared son destruidos por el reactivo de sulfatación. El moco y otras sustancias que contienen azúcares complejos captan también el azul y se tiñen en violeta intenso. Esta tinción también es útil para teñir cortes histológicos, pero la concentración de orthotoluidina cambia.

En los lavados bronquio alveolares, es posible observar los quistes utilizando anticuerpos anti-*Pneumocystis* unidos a fluoresceína, esta técnica tiene una sensibilidad mayor a 90 %, el inconveniente es que la muestra debe ser observada en un microscopio especial para inmunofluorescencia (**Figura 3**).

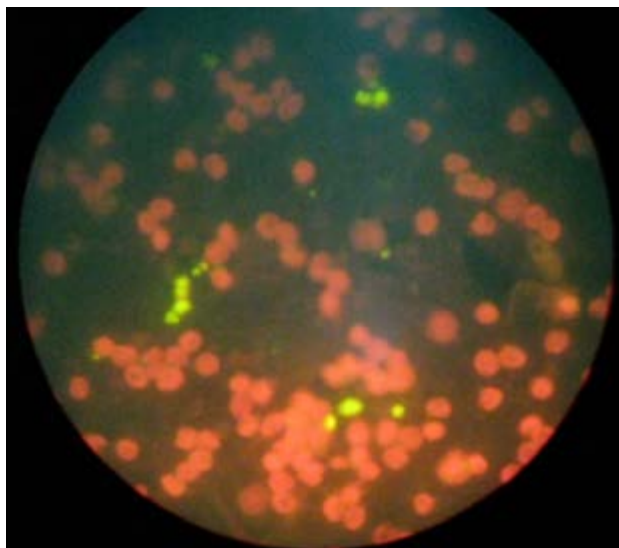


Figura 3. Lavado bronquioalveolar teñido con anticuerpos con fluoresceína, donde claramente destacan en el campo microscópico.

Histopatología

Aunque esta técnica es poco sensible cuando se obtengan fragmentos de tejido con los cortes deben realizarse la tinción habitual de hematoxilina eosina para valorar la reacción tisular y la tinción de Grocott.

Histológicamente los alveolos de los pacientes con neumocistosis están llenos de exudado eosinófilo acelular y organismos de *Pneumocystis*, en sus formas tróficas y formas quísticas. Las formas tróficas son mayoritarias; representan cerca del 95 % de la población parasitaria. Miden de 2 a 5 μm , son de forma ameboide con numerosas extensiones citoplásmicas llamadas filopodios, que permiten la interacción estrecha y la fijación a los neumocitos de tipo I. Las formas quísticas redondas, que miden de 4 a 6 μm , presentan una pared espesa e incluye 8 esporas (ocho núcleos) bien individualizadas que por ruptura del quiste libera formas tróficas (19).

Biología molecular

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es el método más sensible y específico que existe para el diagnóstico de la neumocistosis; su límite de detección es de 300 organismos/ml de muestra. Los posibles blancos incluyen la dihidropteroato-sintetasa (DHPS), dihidrofolato-reductasa (DHFR), timidilato-sintetasa, beta-tubulina, gen *cdc2*, ITS de rRNA, 5S rRNA, 18SrRNA, glucoproteína mayor de superficie (MSG), subunidad mayor del rRNA mitocondrial (mtLSUrRNA) y el rRNA 67-80 de la subunidad menor mitocondrial. La PCR anidada del mtLSUrRNA es el método molecular más sensible y específico para la detección de *P. jirovecii* en esputo, aspirado traqueal, líquido de lavado bronco-alveolar o tejido obtenido por biopsia. En pacientes con fibrosis quística (mucoviscidosis), la PCR anidada ha dado resultados de alrededor de 7 % de positividad, comparado con 0 % en las tinciones convencionales para *Pneumocystis*.

En las **Tablas 1 y 2** se muestra la sensibilidad de los diferentes especímenes y tinciones para realizar la identificación de *P. jirovecii* (4,17,20,21).

Tratamiento

El medicamento de elección para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis* es el trimetoprim-sulfametoxazol. En caso de alergia a las sulfas, el tratamiento consiste en una combinación de primaquina y clindamicina. Otro esquema alternativo es la pentamidina, atovaquona o una combinación de dapsona con trimetoprim. Los esquemas propuestos son:

Niños. Trimetoprim: 5 mg/kg/d Sulfametoxazol: 100 mg/kg/d, vía parenteral. VIH: 21 días. No VIH: 14 días.

Adultos. Trimetoprim: 20 mg/kg/d Sulfametoxazol: 100 mg/kg/d, vía parenteral. VIH: 21 días. No VIH: 14 días. (17,22)

Tabla 1. Sensibilidad de los especímenes utilizados para el diagnóstico de la neumocistosis (12)

Espécimen	Sensibilidad (%)
Biopsia pulmonar	100
Biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar	95-100
Biopsia transbronquial	88-97
Lavado broncoalveolar	79-97
Esputo inducido ¹	55-94
Lavado no broncoscópico	83-88
Lavado bronquial	79
Cepillado bronquial	39-79
Esputo ²	15-84

¹ Varía con el método de observación; ² varía con la preparación de la muestra.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de las tinciones para el diagnóstico de la neumocistosis (12)

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Impregnación argéntica	>95	>95
Azul de O-toluidina	80	>95
Giemsa y modificaciones	80	90
Papanicolau	8	90
Blanco de Calcoflúor	>90	>95
Inmunofluorescencia	>95	>95
PCR	>95	>95

Profilaxis

Para la profilaxis, el trimetoprim-sulfametoxazol es la primera elección, seguida de pentamidina en aerosol y atovaquona. Esquema propuesto:

Niños. Trimetoprim: 75 mg/m² Sulfametoxazol: 75 mg/m², vía oral, dos veces al día durante tres días consecutivos semanales

Adultos. Trimetoprim: 160 mg Sulfametoxazol: 800mg, vía oral, tres días consecutivos semanales o siete días semanales.

Adultos. Isotionato de pentamidina: 300 mg, vía aerosolizada, una vez al mes. El uso de atovaquona ha sido exitoso utilizando 750 mg diarios, en una o tres dosis.

El sulfametoxazol y la dapsona inhiben la biosíntesis de folato para la dihidrofolato-sintetasa, mientras que el trimetoprim inhibe la dihidrofolato reductasa. Por el uso amplio y frecuente, son comunes los casos de resistencia de *Pneumocystis* al sulfametoxazol, lo cual representa un problema para establecer la profilaxis. Los trastornos secundarios del trimetoprim-sulfametoxazol más comunes son rash (Stevens-Johnson, angioedema), leucopenia o pancitopenia, diarrea, aumento de la creatinina.

La atovaquona es estructuralmente similar a la ubiquinona; se une al citocromo b. Se han detectado mutaciones en el citocromo b de *Pneumocystis*, con un mayor porcentaje en los pacientes que han recibido tratamiento profiláctico en comparación con los pacientes que no la han recibido, lo cual sugiere que la resistencia a este medicamento es inducida. Los principales efectos secundarios son diarrea, dolor abdominal, cefalea, mareo.

Referencias

1. Calderón ES, de Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. *Rev Cub Med Trop*. 2011;63(2):97-116.
2. Liang MA, Ousmane H, Cissé A, Joseph A, Kovacs JA. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1-49.
3. Alvaro-Meca A, Palomares-Sancho I, Diaz A, Resino R, De Miguel AG, Resino S. *Pneumocystis* pneumonia in HIV-positive patients in Spain: epidemiology and environmental risk factors. *J Int AIDS Society*. 2015;18:19906. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.18.1.19906>.
4. Alcántara-Mojica A, Delhaes L, Ramírez-Corona F, Sánchez-Paredes E, Córdova-Martínez É, Morales-Villarreal FR, Sierra-Galván S, Hernández-Hernández F. Detección y genotipificación de *Pneumocystis jirovecii* en muestras de pacientes mexicanos VIH positivos y negativos. *Gac Med Mex*. 2019;155(4):377-385.
5. Núñez I, Crabtree-Ramirez B, Shepherd BE, Sterling TR, Cahn P, Veloso VG, Cortes CP, Padgett D, Gotuzzo E, Sierra-Madero J, McGowan CC, Person AK, Caro-Vega Y. Late-onset opportunistic infections while receiving anti-retroviral therapy in Latin America: burden and risk factors. *Int J Infect Dis*. 2022 Sep;122:469-475.
6. Dias RFG, Bento LO, Tavares C, Ranes Filho H, Silva MACD, Moraes LC, Freitas-Vilela AA, Moreli ML, Cardoso LPV. Epidemiological and clinical profile of HIV-infected patients from Southwestern Goiás State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018 Jul 19;60:e34. doi: 10.1590/S1678-9946201860034. PMID: 30043938; PMCID: PMC6056885.
7. Esteves F, de Sousa B, Calderón EJ, Huang L, Badura R, Maltez F, Bassat Q, de Armas Y, Antunes F, Matos O. Multicentre study highlighting clinical relevance of new high-throughput methodologies in molecular epidemiology of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jun;22(6):566.e9-566.e19. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.013. Epub 2016 Mar 26. PMID: 27021425.
8. Gigliotti F, Limper AH, Wright T. *Pneumocystis*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Nov 3;4(12):a019828. doi: 10.1101/cshperspect.a019828. PMID: 25367973; PMCID: PMC4292088.
9. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, Maubon D, Debourgogne A, Le Gal S, Dalle F, Leterrier M, Toubas D, Pomares C, Bellanger AP, Bonhomme J, Berry A, Durand-Joly I, Magne D, Pons D, Hennequin C, Maury E, Roux P, Azoulay É. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*. 2014 Sep;20(9):1490-7.

- doi:10.3201/eid2009.131668. PMID: 25148074; PMCID: PMC4178412.
10. Li T, Zhou J, Wang Q. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with lung cancer: a review. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2022 Apr 20;25(4):272-277. Chinese. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.101.14. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35340199; PMCID: PMC9051306.
 11. Kostakis ID, Sotiropoulos GC, Kouraklis G. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in liver transplant recipients: a systematic review. *Transplant Proc*. 2015; 46:3206-3208.
 12. Sing A, Geiger AM, Hogardt M, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage among cystic fibrosis patients, as detected by Nested PCR. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:2717-2718.
 13. Zakrzewska M, Roszkowska R, Zakrzewski M, Maciorkowska E. *Pneumocystis* Pneumonia: Still a serious disease in children. *J Mother Child*. 2021 Jan 29;23(3):159-162. doi: 10.34763/devperiodmed.20192303.159162. PMID: 33759428; PMCID: PMC8522405.
 14. Miller R. XIII. Clinical aspects of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients: 1997. *FEMS Immunol and Med Microbiol*. 1998;22:103-5.
 15. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H. Clinical and radiological features of *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis* pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med*. 2008;47(10):915-23. doi: 10.2169/internal-medicine.47.0702. Epub 2008 May 15. PMID: 18480575.
 16. Mu XD, Jia P, Gao L, Su L, Zhang C, Wang RG, Wang GF. Relationship between radiological stages and prognoses of *Pneumocystis* pneumonia in non-AIDS immunocompromised patients. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Sep 5;129(17):2020-5. doi: 10.4103/0366-6999.189068. PMID: 27569225; PMCID: PMC5009582.
 17. Tasaka S. Recent advances in the diagnosis and management of *Pneumocystis* pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020 Apr;83(2):132-140. doi: 10.4046/trd.2020.0015. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32185915; PMCID: PMC7105429.
 18. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jul;10(3):401-18. doi: 10.1128/CMR.10.3.401. PMID: 9227859; PMCID: PMC172927
 19. Chalvardjian AM, Grawe LA. 1963. A new procedure for the identification of *Pneumocystis carinii* cysts in tissue sections and smears. *J Clin Pathol*. 16: 383-384.
 20. Dei-Cas E, Fleurisse L, Aliouat EM, Bahun-Le Capon J, Cailliez JC, Creusy C. 1998. Morphological and ultrastructural methods for *Pneumocystis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 22: 185-189.
 21. Robberts FJ, Liebowitz LD, Chalkley LJ, Polymerase chain reaction detection of *Pneumocystis jirovecii*: evaluation of 9 assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 58:385-392.
 22. Jiang X, Mei X, Feng D, Wang X. Prophylaxis and Treatment of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 24;10(4):e0122171. doi: 10.1371/journal.pone.0122171. PMID: 25909634; PMCID: PMC4409297.
 23. Meyers B, Borrego F, Papanicolaou G. *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis with atovaquone in trimetoprim-sulfamethoxazole-intolerant orthotopic liver transplant patients: a preliminary study. *Liver Transpl*. 2001; 7: 750-751.

Hialohifomicosis y feohifomicosis

Patricia Manzano Gayosso

Hialohifomicosis

Es un término que acuñado por Ajello L y McGinnis MR en 1982, con la finalidad de agrupar las micosis causadas por hongos filamentosos, hialinos, cuya estructura en los tejidos fueran hifas septadas, ramificadas.

En general las enfermedades o factores predisponentes relacionados con las infecciones causadas por los diferentes hongos causantes de las hialohifomicosis son variados como neutropenia, leucemia, trasplante de médula ósea, renal, tratamiento con corticoesteroides y otros fármacos inmunosupresores, infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana (1-3).

Agentes etiológicos

Los hongos causantes de hialohifomicosis son ubicuos en la naturaleza, son considerados de baja virulencia y con capacidad para crecer a 37°C. La estructura presente en el tejido son hifas hialinas (2-8µm), septadas, con ramificaciones irregulares, formando un ángulo de 45° y 90°. En la actualidad

se ha demostrado que muchos de estos agentes presentan resistencia a los antifúngicos existentes.

Los hongos causantes son un grupo conformado por 20 géneros y 74 especies, de los cuales los hongos emergentes más importantes son: complejo *Fusarium*, *Sacroladium* (antes *Acremonium*), *Purpureocillium* (antes *Paecilomyces*), *Scopulariopsis*, *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*), *Penicillium* spp y *Geotrichum* spp. Estos hongos son sensibles a la cicloheximida (2-4).

Las diferentes características clínicas, epidemiológicas, diagnóstico y tratamiento para cada una de las hialohifomicosis descritas en este capítulo, se tratarán a continuación dependiendo del agente etiológico.

Micosis causada por el complejo de *Fusarium* (Link y Fries)

Fusarium spp. es la segunda causa de infección en pacientes inmunocomprometidos y ocasionalmente en inmunocompetentes. El 50 % de las infecciones son causadas por *F. solani*, otras de las especies menos frecuentes son *F. oxysporum*, *F. dimerum*, *F. proliferatum* y *F. verticillioides*. Estas especies se

encuentran en diversos sustratos (suelo, agua, aire, plantas, suelo, etc.). Estas especies muestran alta resistencia a los antifúngicos (3,4,6,7).

Epidemiología

Aproximadamente 232 casos se han descrito en diferentes países de América, Europa y Asia. La incidencia registrada en los años 50 fue del 5 %, con un incremento al 37 % en los 80.

Los pacientes neutropénicos y los receptores de trasplantes, principalmente hematológicos son los que presentan un mayor riesgo de infecciones invasivas por *Fusarium* spp, con dificultad para su tratamiento y alto riesgo de mortalidad (75 %). En el **cuadro 1** se muestran los factores predisponentes asociados.

Mecanismo de infección. La vía de entrada de los hongos incluye senos paranasales, vía respiratoria (31-41 %) y a través de la piel o catéteres (66.7 %). Por inhalación de los conidios, contacto con suelos, plantas, puntas de catéter, o la ingestión de alimentos contaminados con el hongo (6,7).

Formas clínicas

Las infecciones superficiales pueden ser localizadas o diseminadas en la piel y a otros órganos como pulmón, hígado, riñones, corazón, bazo, páncreas, ocular,

causando queratitis y endoftalmitis. Los signos y síntomas dependerán del órgano afectado. La diseminación a la piel se presenta en el 70 % de los casos.

Las lesiones cutáneas son polimorfas y se presentan dos o más lesiones simultáneamente. Se han clasificado en seis categorías: 1) Manchas eritematosas o grises; 2) Pápulas o nódulos eritematosos; 3) Manchas o pápulas eritematosas con necrosis central, o formación de costras sanguíneas rodeadas por un anillo eritematoso; 4) Pápulas purpúricas; 5) Vesículas y ampollas hemorrágicas; 6) Pústulas con necrosis central. Predominan en extremidades, seguidas por tronco, genitales y piel cabelluda (3,6,7).

La patogenia se caracteriza por la invasión de las hifas de *Fusarium* y obstrucción de los vasos sanguíneos de la dermis y extravasación de eritrocitos.

Diagnóstico

El diagnóstico de las hialohifomicosis dependerá de la forma clínica y los diferentes especímenes biológicos serán: sangre, exudados y fragmentos de tejido obtenidos por biopsia. Realizar un examen microscópico directo con hidróxido de potasio (KOH) para visualizar hifas hialinas, septadas, de 3-8 µm de diámetro con la típica ramificación en ángulo agudo de 45 °C. El estudio histopatológico también será de utilidad para la observación de la estructura parásita, además de infiltrado linfohistiocitario y trombosis.

Cuadro 1. Factores predisponentes asociados a hialohifomicosis por *Fusarium* spp.

Leucemia	Trasplante renal
Linfomas	Aplicación de catéteres
Neutropenia	Tratamiento con esteroides, citotóxico, antibióticos
Trasplante de médula ósea	

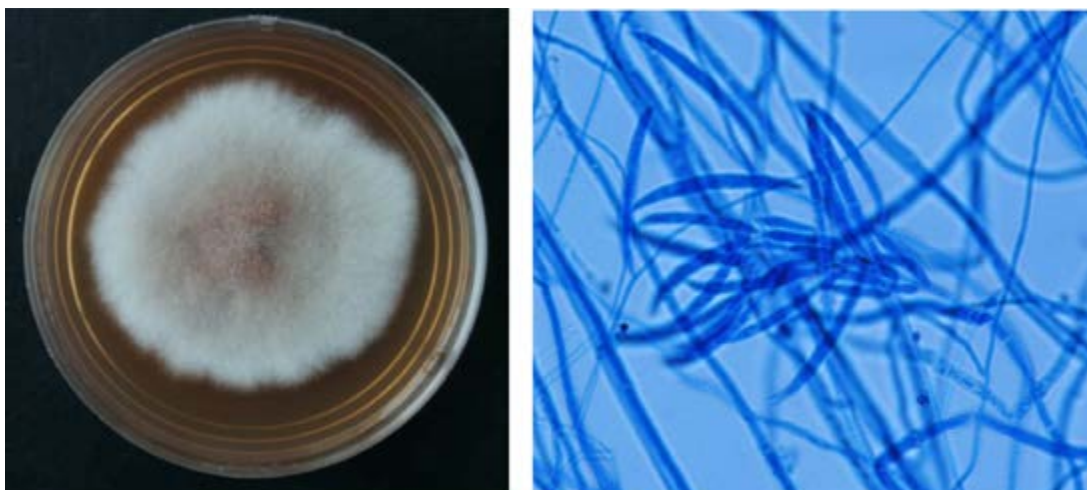


Figura 1. Izq. Aspecto macroscópico de la colonia de *Fusarium*. Der. Macroconidios fusiformes, multicelulares agrupadas en esporodoquio.

El crecimiento de *Fusarium* es rápido sobre agar dextrosa Sabouraud sin cicloheximida o en agar papa dextrosa. El aspecto de las colonias es veloso o algodonoso, de color blanco, rosa-salmón o grisáceo. Microscópicamente se observan macroconidios y microconidios fusiformes, hialinos, de 3 a 5 septos, agrupados en esporodoquio, con una célula pie en la base del macroconidio (**Figura 1**).

Tratamiento

En la infección localizada realizar limpieza quirúrgica de las úlceras. Tratamiento sistémico con drogas antifúngicas (anfotericina B, itraconazol, voriconazol). La mejor opción de tratamiento en los casos con infección invasiva es la combinación de anfotericina formulación lipídica y voriconazol. Es importante tomar en cuenta que *F. solani* es la especie que ha presentado la mayor resistencia a todos los antifúngicos (8).

Micosis causada por *Purpureocillium* (*Paecilomyces*) (Bainier)

Infección micótica causada por diferentes especies de *Purpureocillium* en pacientes inmunocomprometidos.

Agentes etiológicos

Las especies de *Purpureocillium* tienen una amplia distribución mundial, se aíslan del suelo, detritus vegetal, con frecuencia contaminan cosméticos, soluciones parenterales y alimentos. Estos hongos pueden resistir las diferentes técnicas de esterilización y tienen alta resistencia a los antifúngicos. *Purpureocillium lilacinus* (antes *Paecilomyces lilacinus*) y *P. variotii* son las dos especies que con mayor frecuencia causan infección en el humano (3,9).

Epidemiología

Aproximadamente son 160 los casos de infección invasiva por *Purpureocillium*, descritos mundialmente, donde el 50 % de los casos son formas oculares (queratitis y endoftalmitis), relacionadas al uso de

lentes de contacto, implantación de lentes y daño a la córnea. La segunda forma más común son las cutáneas. En los últimos años se ha observado un aumento de las formas invasivas a otros órganos como tejido pulmonar y senos paranasales (3,9).

Formas clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado, los signos y síntomas son inespecíficos: queratitis micótica, endoftalmitis, neumonía intersticial difusa, sinusitis, fungemia, peritonitis asociada a diálisis peritoneal continua ambulatoria, endocarditis, meningitis y osteomielitis. Las lesiones cutáneas son polimorfas, caracterizadas por nódulos eritematosos, placas infiltradas y úlceras.

Diagnóstico

En el examen microscópico del espécimen se observa hifas hialinas septadas semejantes a las de *Fusarium*. El aspecto de las colonias en agar dextrosa Sabouraud es de crecimiento rápido, de aspecto

velloso-algodonoso, de color lila y al reverso violáceo. Microscópicamente presenta hifas hialinas ramificadas, de 1.5-3 μm de ancho; conidióforos largos, fiálides de base ancha y cuello delgado y largo, crecen solas o en racimo (conidióforos verticilados). Los conidios son lisos, unicelulares, elípticos, de 2.5-3.5 μm de diámetro (**Figura 2**).

En el estudio histopatológico los cambios en la piel son la formación de granulomas en dermis media y papilar, necrosis perivascular e infiltrado inflamatorio, donde se aprecian las hifas septadas y células ovoides.

Tratamiento

Purpureocillium lilacinus es altamente resistente a la mayoría de los antimicóticos y solo es sensible a triazoles de segunda generación (voriconazol y posaconazol), solos o en combinación. *Purpureocillium variotii* es sensible a la anfotericina B liposomal a dosis de 5 mg/kg/día, pero resistente a Anfotericina B desoxicolato.

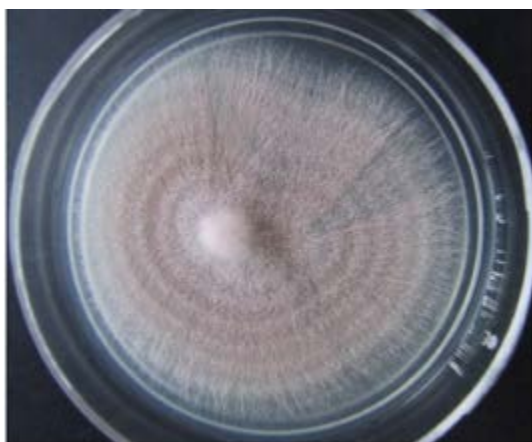


Figura 2. *Paecilomyces* sp. Izq. Colonia velloso de color lila. Der. Hifas delgadas, ramificadas, con fiálides en racimo, de base ancha con cuello delgado y largo, conidios en disposición catenulada.

Infecciones causadas por *Scedosporium* (Castellani y Chalmers)

Las infecciones por *Scedosporium* pueden afectar prácticamente cualquier órgano o tejido. Los agentes etiológicos se desarrollan formando filamentos hialinos, septados y bifurcados o dicotómicos semejantes a los observados en los casos de aspergilosis invasiva. La gravedad de la micosis es variable, existen casos primarios localizados en piel o tejido subcutáneo que generalmente tienen buen pronóstico. En cambio, la forma invasiva a cerebro, riñón, hígado, incluyendo la diseminación secundaria a piel, que en la mayoría de las veces son mortales.

La primera descripción del padecimiento fue un caso de otitis atribuido a *Petriellidium boydii* (fase teleomorfa de *Scedosporium apiospermum*) en 1889, durante más de casi dos siglos, no se hizo ninguna referencia a otras infecciones de este tipo. Sin embargo, a partir de la década de los 80 del siglo

pasado, se reportaron diversas infecciones causadas por este hongo localizadas a: el oído, Sistema nervioso central, tejido subcutáneo, ocular, senos paranasales, articulaciones y hueso. En paciente con fibrosis quística pueden presentar afección pulmonar y fungemia (2,3, 4,10,11).

Agentes etiológicos

Scedosporium apiospermum y *S. prolificans* (antes llamado *S. inflatum*) son las dos especies implicadas; ambas están formadas por hifas hialinas, sin embargo, en los cultivos crecidos durante varios meses, producen pigmento de tipo melánico originado a partir de los conidios. Los conidios se originan de células anelídicas. La diferencia morfológica de *S. prolificans* es en las células conidiógenas que son ensanchadas y en racimos dando origen a grupos de conidios; mientras que las de *S. apiospermum* son rectas y generalmente dan origen a un solo conidio (**Figura 3**).

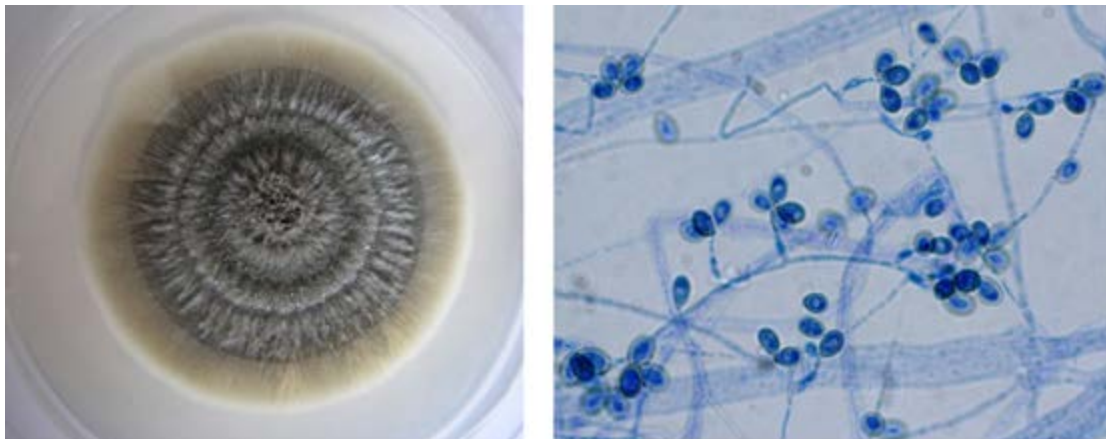


Figura 3. Izq. Aspecto macroscópico de *Scedosporium prolificans*. Der. *S. prolificans* con fiálides verticiladas y conidios en racimos. (Cortesía imagen microscópica, colección de la doctora Francisca Hernández-Hernández).

Ambas especies son saprobias y el contacto con ellos es frecuente, pero debido a su bajo poder de patógeno, el número de casos de infección por estas especies es mínimo. La mayoría están relacionados con micetoma, que es una patología completamente diferente a las infecciones invasivas por *Scedosporium*.

En diversas casuísticas aparece *S. prolificans* como más virulento. Aparentemente la mayor agresividad está relacionada a la presencia de melanina y a la producción de numerosos conidios en los cultivos.

El estado teleomorfo de *S. apiospermum*, denominado *Pseudallescheria boydii*, en este caso además de las estructuras filamentosas descritas previamente, en el cultivo se observan unos cuerpos redondos de 100 a 300 µm formados por filamentos. En el interior de estos cuerpos se desarrollan ascas con ascosporas.

Por estudios moleculares se ha demostrado que aislados tipificados originalmente como *P. boydii*, presentan gran variabilidad genética, lo que ha llevado a publicar varias especies nuevas: *Pseudallescheria angusta*, *Pseudallescheria ellipsoidea* y *Pseudallescheria fusoidea*, hasta el momento, estas nuevas especies teleomorfas, no han ocasionado modificaciones en la nomenclatura de las formas anamorfos (3,10,11).

Formas clínicas

El contacto con ambientes contaminados con *Scedosporium* spp. produce colonización secundaria en vías aéreas o de mucosas, en los pacientes con inmunosupresión leve; la invasión a otros órganos se presenta por la colonización persistente con inmunosupresión severa.

Las infecciones severas se asocian con mayor frecuencia a infección por virus de inmunodeficiencia, enfermedades granulomatosas crónicas,

leucemias, trasplantes de médula ósea, trasplantes de órganos sólidos, tratamiento con esteroides de alta potencia y antimicrobianos de amplio espectro por tiempo prolongado y cirugías de diversos tipos.

La mayoría de los casos de infecciones por *Scedosporium* afectan el pulmón, sistema nervioso central (abscesos cerebrales), tejidos blandos y huesos. Algunos casos de fungemias e invasión a ojos. Diversos pacientes han desarrollado colonización en cavidades pulmonares preexistentes, denominada "scedosporioma".

La sintomatología es inespecífica, debido a la diversidad de los órganos afectados y que no es una patología primaria. Los pacientes que cursan con esta micosis presentan alta mortalidad.

Diagnóstico

El estudio microbiológico de los especímenes por medio del examen directo con hidróxido de potasio (KOH al 15 %) o blanco de calcoflúor; frotis teñido con Gram y cortes histológicos teñidos con PAS, Grocott o hematoxilina eosina muestran la presencia de filamentos septados, bifurcados o dicotómicos, de 5 a 8 µm de diámetro, difícil de diferenciar de los de *Aspergillus* spp. o *Fusarium* spp. (**Figura 4**)

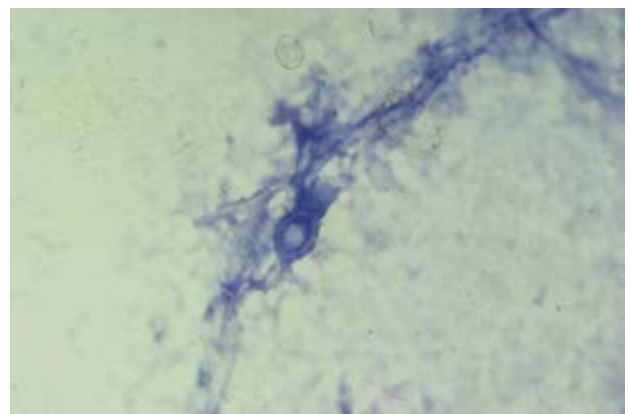


Figura 4. Corte histológico de una lesión cerebral por *Scedosporium* sp. se observa hifas septadas y una estructura ovoide, de pared gruesa, semejante a clamidoconidio.

Las muestras biológicas se siembran en medio de agar dextrosa Sabouraud con y sin antibióticos y se incuban por separado a 25 °C y 37 °C. Al cabo de 5 a 7 días se desarrollan las colonias vellosas blancas al principio y después blanco-grisáceas, el estudio microscópico muestra las anélides y conidios ovoides aproximadamente de 2 x 3 µm de diámetro (**Figura 5**).

Tratamiento

El tratamiento de estas infecciones es difícil, *S. prolificans in vitro* es resistente a la mayoría de

antifúngicos, este fenómeno es menor pero no ausente en *S. apiospermum*. En muchos casos se ha empleado anfotericina B. De los azoles la mejor respuesta se observa con voriconazol y en algunos casos se ha combinado con terbinafina, con resultado exitoso. En algunos casos se ha empleado inmuno-estimulación de células granulocíticas.

En lesiones de tejidos blandos, se debe considerar siempre la remoción quirúrgica de las áreas afectadas como una parte fundamental de la terapia.

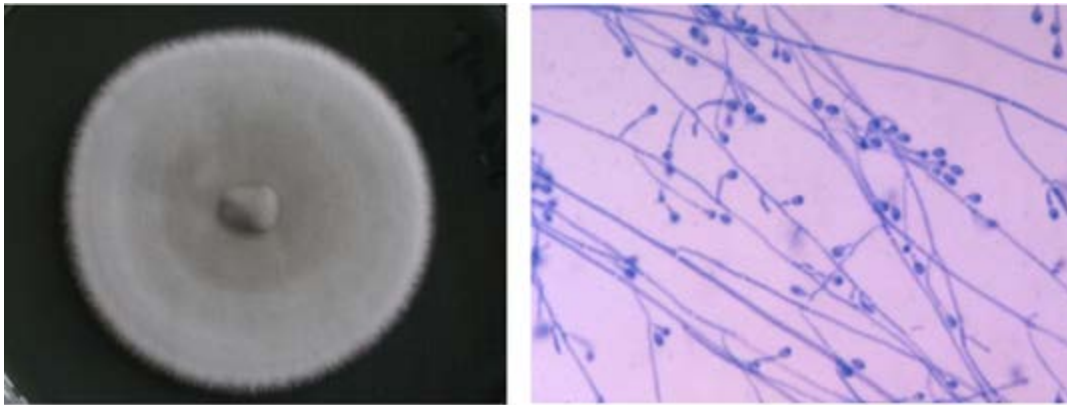


Figura 5. Izq. Cultivo en medio de Agar dextrosa de Sabouraud de *Scedosporium apiospermum*, se observa una colonia blanco-grisácea, vellosa. Der. Examen microscópico directo del cultivo teñido con azul de algodón. se observa hifas septadas, hialinos y gran número de anélides con aneloconidios ovoides.

Infecciones causadas por *Penicillium* spp.

Aproximadamente son 300 especies del género *Penicillium* que han sido descritas como causa de infección. Estas especies por lo general son consideradas hongos contaminantes y algunas de ellas son *P. chrysogenum*, *P. brevicompactum*, *P. citrinum*, *P. commune*, *P. crustaceum*, *P. purpurogenum* y *P. funiculosum*.

Las formas clínicas superficiales incluyen queratitis, otomicosis, onicomycosis. Las infecciones sistémicas incluyen endocarditis, endoftalmitis, peritonitis, pericarditis, esofagitis, etcétera. (3)

Micosis causadas por *Talaromyces marneffe* (*Penicillium marneffe*)

Durante muchos años las infecciones causadas por *Penicillium marneffe* eran consideradas una forma de hialohifomicosis. Sin embargo, actualmente la taxonomía del agente causal ha cambiado a *T. marneffe* y estas infecciones no cumplen con la definición correspondiente, ya que las estructuras parasitarias son diferentes. Debido a su importancia epidemiológica, estas infecciones están incluidas en este capítulo.

Talaromyces marneffe es el agente causal de enfermedad en individuos inmunosuprimidos.

Agente etiológico

Talaromyces marneffe es la única especie de este género que es dimórfica, dependiente de la temperatura. Otra característica sobresaliente es producción de pigmento rojo-vino en los medios de cultivo. Esta especie está restringida a algunos países del sureste de Asia, donde la infección es endémica; el hallazgo de la forma parasitaria del hongo entre los individuos de esas regiones se considera como marcador de Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (12,13).

Epidemiología

Infección relativamente frecuente en pacientes con SIDA de países como Indonesia, Hong Kong, Singapur, Tailandia, Malasia, Vietnam, Taiwan y las provincias Guangxi de China. En otros países se observa esporádicamente en los pacientes que emigran de los países antes mencionados. El primer caso en el humano fue descrito en 1973, a partir del cual en los 90 hubo un aumento de 30 a 80 casos.

En Tailandia el 25 % de los pacientes con SIDA presentaron infección por *T. marneffe*. El incremento

de la infección está muy relacionado con la exposición al agente, principalmente en la época lluviosa del año (12).

Aunque la forma de transmisión se desconoce, aparentemente se adquiere por la inhalación de los conidios, presentes en el suelo y en las ratas. La exposición a estos sustratos juega un papel determinante. Se ha demostrado que el hongo puede permanecer en estado de latencia hasta por 10 años.

Los factores de riesgo de infección son SIDA en estados avanzados ($CD4 < 200/\text{mm}^3$), antecedentes de haber fumado opio y presentar otros factores de inmunosupresión grave como cáncer o tratamientos con esteroides por tiempo prolongado.

Formas clínicas

Talaromyces marneffe ingresa al organismo y se establece en el tejido pulmonar, posteriormente se disemina por vía hematológica o linfáticas a diferentes órganos: primordialmente a la piel en el 70 %, seguido de bazo, hígado, riñones, pericardio y sistema nervioso central (SNC).

Las formas clínicas dependerán del órgano afectado y los signos y síntomas son inespecíficos como fiebre, mal estado general, linfadenopatía, hepatomegalia y anemia marcada. Las lesiones cutáneas se caracterizan por pápulas umbilicadas con necrosis central, diseminadas a la cara, tronco y extremidades.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano puede realizarse mediante dermatoscopia por la observación de necrosis central y vasos capilares deformados. Por el estudio histopatológico del tejido afectado puede evidenciarse la estructura parásita (células intracelulares), globosas o alargadas, septadas, semejantes a levaduras, de 3-5 μm de diámetro.

El desarrollo de las colonias en agar dextrosa Sabouraud son de aspecto veloso, de color marrón-rojizo y borde amarillo o blanco. El pigmento se difunde al medio. Microscópicamente son hifas septadas, hialinas, con 2-5 métulas y 2-6 fiálides con cadenas cortas de conidios.

Por el estudio histopatológico se debe hacer diagnóstico diferencial con las estructuras parásitas de los agentes de histoplasmosis y leishmaniasis visceral, patologías que afectan los órganos de Sistema retículo endotelial y pueden presentarse en las mismas áreas geográficas (13).

Tratamiento

Anfotericina B e itraconazol son los antifúngicos de utilidad en esta micosis, a las dosis mencionadas para el tratamiento de las micosis sistémicas.

Feohifomicosis

La feohifomicosis es un término que fue creado por Ajello L (1974) para describir a un grupo heterogéneo de infecciones micóticas causadas por hongos pigmentados o dematiáceos, los cuales presentan hifas y células levaduriformes en el tejido (1,2,4,14,15).

Desde los primeros años del siglo XX, se describieron algunos casos de infecciones causadas por hongos dematiáceos, como 1907 Beurmann y Gougerot reportaron el caso de un paciente con un absceso intramuscular, cuyo diagnóstico clínico inicial fue esporotricosis y tres años después asignaron al agente causal como *Sporotrichum gougerotii* (Matruchot en 1910), renombrado posteriormente como *Phialophora gougerotii* (Dante Borelli).

Guido Banti en 1911 publicó el primer caso de feohifomicosis cerebral, el hongo causal fue denominado *Torula bantiana*, el género

posteriormente fue transferido a *Cladosporium* (Dante Borelli en 1960).

Otro de los casos del sistema nervioso central fue descrito por Binford y cols en 1952 y Emmons nombró al hongo como *Cladosporium trichoides*. En los 1950 se describieron otros casos de absceso subcutáneo que finalmente en 1967, François Mariat propuso el término “phaeo-sportrichose”.

Finalmente Libero Ajello y cols., en 1974 crearon el término feohifomicosis para agrupar a las enfermedades cutáneas, subcutáneas y sistémicas que presentaban estructuras oscuras en el tejido.

Agentes etiológicos

Aproximadamente se han reportado 70 géneros y 154 especies causantes de feohifomicosis. De los más frecuentes son *Cladophialophora bantiana*, *Exophiala jeanselmei*, *Bipolaris* spp., *Ochroconis gallopava*, *Alternaria alternata*., *Phialophora* spp. y *Curvularia* spp. Estos hongos son ubicuos en la naturaleza, se aíslan del suelo, aire, plantas, detritus orgánicos. Recientemente *C. bantiana* se incluye en la lista de los hongos que deben ser manejados siguiendo las indicaciones del nivel 2 de bioseguridad (2,4,14,15).

Epidemiología

La frecuencia de estas infecciones dependerá del sitio de la infección y de la respuesta al tratamiento. En los casos diseminados se presenta una mortalidad del 70 %. Los factores de riesgo asociados a la fungemia son neutropenia, tratamiento prolongado con esteroides, hemodiálisis y cirugías cardíacas. El mecanismo de infección es por la inoculación traumáticas y por la inhalación de la estructura infectante de los hongos.

En general, las formas superficiales de estas infecciones se presentan en pacientes inmunocompetentes y son secundarias a inoculación traumática; los casos diseminados se observan en inmunosuprimidos.

Formas clínicas

Las infecciones pueden ser superficiales, subcutáneas y diseminadas a otros órganos. En el **cuadro 2** se muestran las formas clínicas y sus agentes etiológicos causales más comunes.

Superficial Onicomycosis. Es común que se afecte las uñas de los pies, las características clínicas similares a las onicomycosis por dermatofitos. Las cutáneas son polimorfas y pueden manifestarse por placas eritematosas, infiltradas, verrugosas, con escama blanca adherente (**Figuras 6 y 7**).

Subcutánea. Quiste micótico, se localiza a las áreas expuestas como una lesión firme, de aspecto quístico.

Diseminadas a otros órganos. Las manifestaciones clínicas dependerán del órgano afectado y los signos y síntomas son inespecíficos.

Cuadro 2. Formas clínicas de feohifomicosis y géneros causantes	
Forma clínica	Agente etiológico
Onicomycosis	<i>Onychocola</i> , <i>Alternaria</i>
Quiste micótico	<i>Exophiala</i> , <i>Alternaria</i>
Queratitis	<i>Curvularia</i> , <i>Bipolaris</i>
Neumonía	<i>Ochroconis</i> , <i>Rhinocladiella</i>
Sinusitis	<i>Bipolaris</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Alternaria</i>
Absceso cerebral	<i>Cladophialophora</i>
Infección diseminada	<i>Bipolaris</i> , <i>Wangiella</i>



Figura 6. Izq. Feohifomicosis superficial, lesión de aspecto cicatricial. Der. Lesión verrugosa, con descamación. (Cortesía doctor Roberto Arenas).



Figura 7. Feohifomycosis subcutánea. Placa verrugosa, infiltrada, violácea, con descamación. (Cortesía doctor Josep M Torres-Rodríguez).

Diagnóstico

En el examen microscópico directo de los especímenes biológicos se observan hifas fragmentadas y levaduras pigmentadas. En el cultivo las colonias obtenidas en agar dextrosa Sabouraud requieren de cuidadosa interpretación, debido a que es posible que los consideren hongos contaminantes. La diferenciación de los géneros y especies se hace en base al estudio morfológico de las colonias fúngicas.

En los cortes de los tejidos teñidos con H-E, se observan las estructuras parásitas pigmentadas.

Con la tinción de Fontana-Masson se tiñen fuertemente, ya que es específica para resaltar la presencia de melanina (1, 4, 14, 15).

Tratamiento

En las formas superficiales es de utilidad la combinación de itraconazol y terbinafina. En las subcutáneas itraconazol o voriconazol con resección quirúrgica. Finalmente, en los casos diseminados anfotericina B con itraconazol (14, 15).

Referencias

1. Ajello L. Hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis: two global disease entities of public health importance. *Eur J Epidemiol*. 1986; 2:243-251.
2. Anaissie EJ. Hyalohyphomycosis, En: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (Eds.) *Clinical Mycology*, New York, Churchill Livingstone, 2002: 309-324.
3. Jadish Ch. Hyalohyphomycosis. En *Medical Mycology. The Health Sciences Publisher*. New Delhi. 2018. pp. 682-706.
4. Naggie S, Perfect JR. Molds: Hyalohyphomycosis, phaeohyphomycosis, and zygomycosis. *Clin Chest Med*. 2009; 30:337-353.
5. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695-704.
6. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, Chachaty E, Bienvenu AL, *et al*. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54:4446-4450.
7. Bodey GP, Boktour M, Mays S, Duvic M, Kontoyannis D, Hachem R, Raad Issam. Skin lesions associated with *Fusarium* infection. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47:659-666.
8. Pochón J, Cisneros J, Collado-Romacho AR, Lomas-Cabezas JM, Lozano de León-Naranjo F, Parra-Ruiz J, *et al*. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:254-263.
9. Luangsa-ard J, Houbraken J, van Doorn T, Hong S, Borman A M, Hywel-Jones N L, *et al*. *Purpureocillium*, a new genus for the medically important *Paecilomyces lilacinus*. *FEMS Microbiol Lett*. 2011; 321: 141-9. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02322. x.
10. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, Buchanan W, Milanovich J, Sutton DA, Fothergill A, Rinaldi MG, SheaYR, Zaoutis T, Kottlil S, Walsh TJ. Infections Caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21:157-97.
11. Gilgado F, Cano J, Gene´ J, Guarro J. Molecular phylogeny of the *Pseudallescheria boydii* species complex: proposal of two new species. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:4930-42.
12. Huynh TX, Nguyen HC, Do MT, Odermatt-Biays, Degremont AM. *Penicillium marneffe* infection and AIDS. A review of 12 cases reported in the Tropical Diseases Centre, Ho Chi - Minh City (Vietnam). *Sante*. 2003; 13:149-153.
13. Jiang J, Meng S, Huang S, Ruan Y, Lu X. Effects of *Talaromyces marneffe* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25:233e241.
14. Jadish Ch. Phaeohyphomycosis. En *Medical Mycology. The Health Sciences Publisher*. New Delhi. 2018. pp. 271-296.
15. Sanjay G, Revankar MD. Phaeohyphomycosis. *Infect Dis Clin N Am*. 2006; 20:609-620.

SECCIÓN VI.
TEMAS SELECTOS
DE MICOLOGÍA MÉDICA

Conocimiento tradicional sobre los hongos tóxicos, micetismos y tratamiento actual

Amaranta Ramírez Terrazo, Roberto Garibay Origel, Ricardo Reyes Chilpa

Resumen

Aunque no se cuenta con estadísticas claras, las intoxicaciones por consumo de hongos representan un problema de salud pública a nivel mundial, por su complejidad su diagnóstico es considerado un desafío para las instancias médicas. La falta de estudios sobre el conocimiento local que poseen las culturas en torno a los hongos tóxicos es uno de los principales factores que impiden comprender las causas por las cuales se dan las intoxicaciones fúngicas. Se plantea que a nivel mundial existen alrededor de 100 especies tóxicas o sospechosas de toxicidad. Sin embargo, se siguen identificando nuevas especies de hongos tóxicos que muchas veces son reconocidas por la ciencia por que han tenido algún impacto a la salud de la población. Adicionalmente, en la actualidad se han reclasificado como tóxicas algunas de las especies que se consideraban comestibles.

A medida que se identifican nuevas especies tóxicas, se reconocen nuevos tipos de micetismos,

pero la descripción de los síntomas y tratamiento suelen ser insuficientes para poder dar un diagnóstico certero. La presente revisión proporciona una actualización sobre los diferentes tipos de micetismos reportados en múltiples estudios epidemiológicos a nivel mundial. Representa una síntesis sobre el conocimiento tradicional sobre los hongos tóxicos, los signos, síntomas y tratamientos aplicados para cada caso. Sin embargo, esta problemática representa un fenómeno multifactorial que aún cuenta con muchos vacíos en la información, por lo cual es urgente generar conocimiento que contribuya en la resolución de esta problemática. Se evidencia la necesidad de programas institucionales que aglutinen las diferentes fuentes de información, que permitan generar estrategias de educación, que fomenten el avance de la investigación y la recopilación de datos para proporcionar un mejor tratamiento a la población.

Introducción

Los hongos constituyen un grupo de organismos con gran diversidad de especies y formas, se estima que existen entre 1.5 y 5.1 millones de especies en el planeta (1,2). Se han descrito aproximadamente 700,000 especies, de las cuales 21,679 corresponden a hongos macroscópicos (3,4). Esto los ubica como uno de los grupos biológicos más diversos y menos explorados (5). Tradicionalmente la determinación científica de los hongos se basa en la descripción morfológica, macroscópica y microscópica, de las estructuras de reproducción sexual (esporomas) (5). En las últimas décadas los análisis filogenéticos se ha convertido en una de las principales herramientas para la delimitación de especies y el establecimiento de las relaciones entre los hongos (5,6). Por lo tanto, existe una fuerte tendencia a generar estudios de taxonomía integrativa a partir de diferentes fuentes de información (morfológica, ecológica, química, molecular, distribución geográfica, etcétera).

Para los microorganismos, como los hongos, las reacciones químicas catalizadas por enzimas son de suma importancia para su existencia, ya que les aportan los componentes elementales para su funcionamiento celular (6). Los metabolitos primarios les permiten a las células fúngicas su crecimiento y proliferación, garantizando su existencia (7); constituyendo las rutas metabólicas básicas que proporcionan los puntos de partida para las diferentes vías secundarias (6,7).

Los metabolitos secundarios, son moléculas pequeñas que no poseen una importancia vital para las células (6). En hongos se han descrito miles de metabolitos secundarios de diferente naturaleza y múltiples características. En general, se ha observado que tienden a producirse al final de la fase de crecimiento o cuando su sustrato está limitado. En

su producción están involucradas vías enzimáticas especiales, codificadas por genes específicos (7), mostrando una distribución taxonómica discontinua, su síntesis puede ser a nivel genérico, especie o incluso de cepa específica. El interés por su estudio está relacionado con su impacto en la humanidad debido a su importancia médica, alimentaria, a la salud, comercial y/o ambiental (6,7). Antibióticos, toxinas y alcaloides, son algunos ejemplos de este tipo de compuestos de los que se ha comprobado su actividad biológica antimicrobiana, inmunomoduladora, toxoide, antitumoral, antiviral, etcétera (7).

Entre la gran variedad de hongos macroscópicos hay algunos que como parte de su metabolismo producen compuestos tóxicos que tienen la capacidad de generar efectos nocivos al ser consumidos por los humanos (8). Una intoxicación fúngica o micetismos se entiende como el conjunto de malestares o síntomas causados por la ingesta de hongos silvestres o cultivados con constituyentes tóxicos presentes en el esporomas, incluso después de haber sido correctamente preparados y/o cocidos (hervido o frito) (8–10).

Diferentes autores proponen que las especies tóxicas son significativamente menos diversas que las especies que aportan algún beneficio a la humanidad (10). Boa (11) estimó que a nivel mundial se conocen 1,097 especies de hongos comestibles, 470 medicinales y 170 tóxicas. Sin embargo, el número total de especies venenosas es imposible de determinar, debido a que aún no se han analizado los componentes tóxicos de todas las especies (10).

En países en donde la recolección y consumo de hongos silvestres es parte de la tradición socio-cultural a lo largo de la historia se han reportado múltiples intoxicaciones por consumo de hongos silvestres (12–14); desde la visión institucional esto es considerado como un problema de salud pública que resulta en morbilidad y mortalidad (15–18). La

tasa de mortalidad mundial anual es desconocida, se especula que puede ser al menos 100 decesos al año, por las características del fenómeno es muy probable que esta cifra sea subestimada (18).

El impacto real de las intoxicaciones es desconocido, existen muchos vacíos en el conocimiento sobre el tema a nivel mundial. El desconocimiento de las especies y sus características biológicas, químicas y toxicológicas, así como el análisis detallado de las toxinas presentes y las consecuencias que traen a la salud de la población, representan aspectos fundamentales para generar diagnósticos y tratamientos adecuados (10,12,18). Por otro lado, los datos sobre los casos de micetismos son limitados, solo se recaban estadísticas de los hospitales de atención de tercer nivel (casos no graves) y hospitales de segundo y primer (casos graves), dejando de lado la atención médica rural, en muchos casos las personas no llegan a atenderse en las instituciones de salud (19). Aunado a esto, por la heterogeneidad de las características de los hongos tóxicos y de la epidemiología de cada caso, no se han podido generalizar estrategias diagnósticas, de atención y seguimiento de los micetismos (14,18). Por lo anterior, este capítulo tiene como objetivos: a) demostrar que el conocimiento tradicional es fundamental para evitar micetismos y entender su incidencia y b) generar una síntesis actualizada sobre la información existente a nivel mundial acerca de los micetismos y su tratamiento. La atención se centró en caracterizar los micetismos más comunes y los hongos asociados a ellos. Así como, conocer de manera general su incidencia a nivel mundial e identificar las estrategias de prevención y atención oportuna. Con ello, se contribuye en la generación de propuestas para la resolución de esta problemática en México.

Los hongos tóxicos en la historia del pensamiento occidental

Las culturas madre de las sociedades occidentales actuales plantearon las primeras clasificaciones de los hongos con base en sus propiedades comestibles o venenosas (20,21). El reconocimiento de las cualidades neurotrópicas ha permitido que, desde tiempos antiguos, culturas como la Egipcia y Griega, hayan aprendido a dosificarlas para darles un uso ritual o sagrado (20). Durante el siglo XX se ha visto su adopción por otras culturas con fines recreativos (16). A lo largo de la historia varios personajes (entre los que destacan: el Emperador Romano Claudio, el Papa Clemente VII, el emperador Carlos VI, Buda, entre otros) murieron como consecuencia por intoxicaciones accidentales u homicidio al ingerir hongos tóxicos mortales, específicamente *Amanita phalloides* (22,23).

Durante la Edad Media existía la percepción de que los hongos venenosos se originaban del aliento de las serpientes (24). Las sociedades occidentales desde el origen de su pensamiento han mirado a los hongos con recelo, su asociación con la pudrición y el hecho de que algunos eran extremadamente venenosos contribuyeron a esta actitud negativa, definida desde la etnomicología como micofobia (6,23). La distinción entre las sociedades micofílicas y micofóbicas ha sido una discusión central en el estudio de la relación hongos-humanidad (25). Siendo los eventos de micetismos un elemento cultural que genera cierto impacto en la percepción sobre los hongos, lo que alimenta el temor que se les tiene. Sin embargo, en culturas no occidentales micofílicas el conocimiento de los hongos tóxicos se fundamenta en otras formas de ver y relacionarse con la naturaleza.

Conocimiento tradicional sobre los hongos tóxicos

Diversas evidencias documentan que la relación hongos-humanidad se estableció desde los inicios de las primeras civilizaciones en China, Japón, Grecia, India, Siberia, África y América (20,26–29). Los hongos poseen características biológicas, ecológicas y metabólicas específicas; su papel dentro las culturas es en gran medida resultado de dichos atributos. El conocimiento tradicional alrededor de los hongos ha permitido que la humanidad obtenga diferentes beneficios de ellos (14,29,30). En culturas principalmente no occidentales, existe una antigua tradición por el consumo de hongos silvestres; el conocimiento sobre sus propiedades ha sido parte fundamental para su aprovechamiento (11,31–33). A pesar de que un gran número de especies aportan múltiples beneficios, otras son potencialmente dañinas (10). En este sentido, es muy probable que la construcción del conocimiento sobre las especies tóxicas tenga su origen desde el inicio de la relación de los hongos con las culturas. Al respecto existen varias hipótesis sobre cuál fue el primer uso que se le dio a estos organismos: comestible, medicinal o sagrado (11,20,23). Cabe resaltar que los hongos tóxicos no tienen un uso directo, sin embargo para que las culturas hayan podido acceder a los diferentes beneficios tuvieron que construir un cúmulo de conocimiento que les permitiera discriminar lo potencialmente dañino (14).

Aunque el estudio sistematizado sobre la relación hongos-humanidad es relativamente reciente (34), los esfuerzos por documentar los conocimientos micológicos tradicionales han sido significativos. Actualmente, se cuenta con un panorama general que permite plantear que los hongos son un recurso de alimentario, medicinal y comercial de importancia para diversas culturas alrededor del mundo

(11,29,35). Sin embargo, existen muchos aspectos que no han sido documentados. En este sentido la mayor parte de los estudios etnomicológicos a nivel mundial utilizan como modelo de investigación los recursos del entorno que tienen algún uso o que brindan algún beneficio directo, es decir los hongos comestibles (29). Por lo tanto, existe poca reflexión sobre la importancia del conocimiento tradicional asociado a los hongos tóxicos.

El aprovechamiento de hongos silvestres plantea un gran desafío y un gran riesgo para la salud pues una identificación errónea puede resultar fatal (33,36). Por lo general, los grupos originarios micófagos garantizan el aprovechamiento seguro de hongos gracias a la identificación apropiada de las especies (33). Las estrategias de los pueblos micófagos para aprovechar los hongos, sin riesgo a intoxicarse o incluso morir, son aplicadas durante la recolección al discriminar las especies tóxicas de las comestibles (29,33,36). A la hora de cocinarlas se mezclan con ingredientes que ayudan a evitar intoxicaciones, eliminar algunas toxinas o que ratifican su comestibilidad (14,33). Por último, si se llega a presentar algún micetismo el conocimiento sobre los tratamientos tradicionales es aplicado para la atención de las personas intoxicadas (14,33,37).

El origen de los hongos tóxicos es parte del conocimiento tradicional que existe alrededor de ellos, muchas veces esto se refleja en su nombre local. Tal es el caso de *Amanita muscaria*, los tzotziles en el sur de México nombran a esta especie como *yuy chauk* (yuyo de rayo), pues plantean que en el sitio donde cae un rayo nace un *yuy chauk* para que las serpientes adquieran su veneno al comerlos (38). Por otro lado, los karbi en el norte de la India consideran que las especies tóxicas se originan del vómito de animales como el león, tigre, oso, gato salvaje, serpiente y leopardo. La forma de nombrar los etnotaxa (especies tradicionales) determina su comestibilidad,

así que los nombres relacionados a cosas dañinas indican especies no comestibles (33). Se ha documentado que los hongos tóxicos no poseen una gran diversidad de nombres locales pues la mayoría son apelativos con base en el hongo comestible al que se parecen. Muchas veces este nombre permite el reconocimiento de las especies tóxicas como resultado de su comparación con la especie comestible o simplemente son señaladas con términos genéricos que hacen referencia a su cualidad tóxica (hongos malos, hongos de veneno u hongos tóxicos). Es común que dentro de este grupo se incluyan especies alucinógenas, estableciendo una percepción negativa relacionada con su uso recreativo, considerados como droga (14). Por lo menos, para Latinoamérica se han reportado 300 nombres tradicionales que hacen referencia a hongos tóxicos (39).

Los pueblos micófagos han aprendido a reconocer las características que permiten diferenciar las especies tóxicas. Criterios como el olor, sabor, cambio de color al maltrato, presencia de escamas en el píleo, coloración, velo, volva, entre otros (14,33,38), constituyen la base para la construcción de conceptos sobre los hongos comestibles en contraste con los tóxicos. Generalmente, todo lo que no entra en su concepto de comestible es considerado venenoso (36). A pesar de que el conocimiento sobre los hongos se centra en las especies comestibles, en culturas como los nahuas y tzotziles, del centro y sur de México no tienen normas generalizadas, sino criterios de contraste con su doble comestible (36,38). Aunado a esto, los tzotziles solo recolectan en los sitios que son conocidos como propios para el crecimiento de los hongos comestibles (38). El sustrato de crecimiento es otro criterio que se utiliza con frecuencia para determinar si un hongo es tóxico o no, existe la percepción de que el lugar en el que crecen les confiere propiedades tóxicas, por lo cual los hongos que crecen en el estiércol de animales

son considerados tóxicos (14,33,38). En regiones tropicales de México, no existe un conocimiento detallado sobre los hongos tóxicos. Conocen de su existencia y utilizan como criterio de reconocimiento el lugar de crecimiento, ya que solo consumen hongos que crecen en los troncos en descomposición considerando a los demás hongos como venenosos (14). En contraste, los karbi en India evitan el consumo de hongos que crecen en los árboles por la sospecha de sustancias tóxicas de los troncos (33).

Una práctica muy arraigada en casi todas las culturas micófagas es el hecho de que solo recolectan y consumen las especies que les enseñaron desde su infancia como comestibles (10,14,38). Pocas veces se atreven a experimentar el consumo de especies nuevas para su tradición cultural (8,14,37). La determinación de la toxicidad de los hongos a través del uso de ajos y/o monedas de plata es una idea generalizada a nivel mundial. Si estos se manchan de negro durante la cocción, esto es interpretado como que son tóxicos (10,40). También se cree que el cambio de coloración del agua o el arroz donde son cocidos indica toxicidad (33). Aun cuando estos criterios puedan aplicarse a ciertos taxa y hayan contribuido a regular los micetismos, no existe un criterio general que permita identificar las especies tóxicas de las comestibles (33,36). Si estos conceptos son aplicados de manera general podrían ocasionar graves intoxicaciones (14,37).

En culturas del centro de México, consideran que los hongos comestibles crecen a lado de los tóxicos sin que estos los contaminen, para que esto pase los hongos comestibles deben cocinarse con las especies tóxicas. En contraparte, en esa misma región consideran que los hongos tóxicos son tan peligrosos, que solo con el hecho de tocarlos pueden intoxicarte, incluso si tienes una herida en la mano “por ahí puede entrar el veneno” (14). Como parte de las recetas tradicionales existen diferentes

tratamientos para la preparación de algunos hongos que pueden llegar a provocar malestares estomacales, tal es el caso de *Gyromitra infula* la cual es hervida varias veces antes de poder consumirla. La literatura señala que esta especie puede ser mortal si se consume cruda (8). Para el caso de *Turbinellus floccosus* se le deben quitar las escamas de la superficie del píleo y venas del himenio, porque si no amarga o incluso puede provocar malestares estomacales. También se recomienda tratar algunas especies de *Lactarius* con vinagre para quitarles lo picoso. Existen especies como los *Geastrum triplex*, *Hypomyces lactifluorum* y *Calvatia* spp. que si se comen crudas pueden provocar problemas gastrointestinales (14). También se suele cocinar estos hongos con hiervas amargas para eliminar trazas de compuestos tóxicos, o por si hay duda acerca de su identidad (33). El caso de *Amanita muscaria* es de los más controversiales, a pesar de ser el hongo venenoso por excelencia reconocido por diferentes culturas, ha sido reportado su consumo si se le quita la cutícula y se hierva varias veces (41). La gente recomienda no mezclar el consumo de hongos con medicina, alcohol, refrescos, aguacate, lácteos, etc. porque pueden provocar indigestión (14).

Cabe resaltar que los saberes locales tienen su base en experiencias individuales que se almacenan en la memoria colectiva (39), lo que puede sugerir que cuando en una cultura se presentan eventos de micetismos estos proporcionan elementos que les permiten construir conceptos alrededor de dichos sucesos. La percepción salud-enfermedad de los pueblos no occidentales difiere con el concepto de salud institucional de la mayoría de los países del mundo (37). Para estas culturas las enfermedades son algo más complejo que solo una alteración biológica provocada por un agente externo, la salud esta relacionada con un equilibrio del cuerpo y del alma (42). En específico en Mesoamérica, la armonía entre el frío

y el calor es fundamental para estar sano, los hongos son conceptualizados como elementos fríos por ello para cocinarlos se le tienen que agregar ingredientes calientes que los equilibren, si esto no se hace pueden provocar una intoxicación (37). Los síntomas documentados por el consumo de hongos tóxicos están relacionados con malestares estomacales como inflamación y dolor de estómago (dependiendo de la cantidad que consumieron), vómito que puede ser con sangre (dependiendo el hongo que consumieron), fiebre, diarrea y en los casos más graves, sin atención médica oportuna, pueden llevar a la muerte (14).

Cuando se da un micetismo, las personas acostumbra ingerir remedios tradicionales que ayudan a mitigar las molestias (14,33,37). En la primera etapa de la intoxicación, cuando aparecen los síntomas, recomiendan el consumo de purgas (agua con sal, ajo machacado, tomar aceite de cocina, leche, jugo de limón) (14). En diferentes casos de micetismos reportados en México con frecuencia se indicó que el consumo de bebidas alcohólicas durante los primeros síntomas evitó la muerte de los involucrados, las personas mencionan que el alcohol corta el veneno (14). En el sur de México, los tzotziles plantean que tanto el *pox* como diferentes mezclas de plantas medicinales se administran con la finalidad de “cortar el efecto del hongo” y no de provocar vómito (37). En una siguiente etapa (después del vómito), se recomienda tomar infusiones de plantas medicinales con la finalidad de asentar el estómago después de la acción de las purgas y recuperar el calor perdido por el consumo de los hongos tóxicos, entre las principales plantas utilizadas son: zorrillo de monte (*Petiveria alliacea*), valeriana (*Valeriana officinalis*), ajeno (*Artemisia absinthium*) y llantén (*Plantago major*). El consumo de estos remedios no necesariamente implica que no asistan a la atención médica institucional, muchas veces cuando no se observa mejoría y los malestares incrementan, se decide

acudir a la clínica más cercana (37). En México, en diversos reportes de intoxicaciones familiares con síntomas de hepatotoxicidad, indicaron que quienes consumieron algún tipo de bebida alcohólica (mezcal, aguardiente, *pox*, pulque, etc.) en cuanto presentaron los primeros síntomas, sobrevivieron, en contraste con quienes no lo hicieron (14). Por otro lado, los korbi en la India reportan el uso de 12 remedios tradicionales para atender los micetismos, entre ellos se incluyen plantas, animales, metales y otras sustancias que son dosificadas y administradas de diferentes maneras durante las etapas de desarrollo del micetismo (33). Al respecto, no se han realizado investigaciones que describan la acción de la medicina local recomendada, este hecho podría abrir la posibilidad de evaluar la efectividad de diferentes tratamientos locales.

Desde la visión de las personas, las intoxicaciones no solo suceden por la equivocación en el reconocimiento de las especies, también las relacionan con otros aspectos naturales como sobrenaturales (37). Entre las razones de intoxicaciones reportan las siguientes: 1) no se revisan los hongos recolectados por las niñas(os), incluso dejaron que ellos los cocinaran y consumieran sin supervisión; 2) como consecuencia de la experimentación del consumo de especies nuevas; 3) producto de un castigo divino (37); 4) no se cocinó de la manera adecuada (33,36); 5) se contaminó con basura, metales pesados, agroquímicos, etc. (10,37); 5) por su relación con las serpientes venenosas; 6) son provocados a causa de una envidia, problemas relacionados con la propiedad de la tierra, herencias, etc. (37). Este último hecho ha sido reportado como una de las causas de los micetismos en todo el mundo (15).

Diversidad de especies tóxicas a nivel mundial

Las evidencias muestran que los micetismos han representado un problema a la salud de la población a lo largo de la historia en diferentes lugares del mundo (14,16–19,40,43,44). En un inicio la identificación de las especies involucradas fue el punto central de las investigaciones. Durante los siglos XIX y XX se dieron los principales avances en los métodos que permitieron la extracción, purificación y determinación estructural de los componentes químicos con múltiples efectos para otros seres vivos. Con ello, se dio un rápido impulso en el progreso de la determinación de los “ingredientes activos” que se pueden extraer de diferentes organismos. El interés por identificar los agentes químicos responsables de la toxicidad de los hongos macroscópicos data desde inicios del siglo XIX, fue hasta el siglo XX que se obtuvieron los primeros extractos etanólicos activos (6).

Las especies tóxicas son un porcentaje relativamente menor que las comestibles (10]. Diferentes autores reportan que se han identificado aproximadamente 100 especies tóxicas a nivel mundial (12,15,19,45–48). Sin embargo, existe una gran discrepancia entre las cifras propuestas (49). Los datos sobre la diversidad de especies tóxicas en diferentes países del mundo evidencian que el número de hongos tóxicos es subestimado, ya que muchos reportan la misma cifra que se ha propuesto a nivel mundial (14,49,50) (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Número de hongos tóxicos reportados a nivel mundial y en diferentes países del mundo*

Lugar	Especies tóxicas	Especies letales	Fuente
Mundo	400	---	Benjamin 1995
Mundo	170	---	Boa 2004
Mundo	150	---	Eren <i>et al.</i> 2010
Mundo	150	---	Erenler <i>et al.</i> 2016
Mundo	+100	---	Pinson y Bradley 1996
Mundo	+100	---	Cervellin <i>et al.</i> 2018
Mundo	100	+10	Kintziger <i>et al.</i> 2011
Mundo	100	---	Graeme 2014
Mundo	100	15-20	Horowitz 2015
Mundo	100	---	Díaz 2016
Mundo	100	---	Smith y Davis 2016
Mundo	100	50	Barman <i>et al.</i> 2018
Mundo	50-100	---	Pajoumand <i>et al.</i> 2005
Mundo	50-100	---	Gawlikowski <i>et al.</i> 2015
Mundo	50-100	---	Sönmez <i>et al.</i> 2015
Mundo	30-50	---	Rajaratnam y Shashirekha 2003
Mundo	----	18	Turner y Szczawinski 1997
Europa central	235	35	Schenk-Jaeger <i>et al.</i> 2012
Europa	100	---	Schmutz <i>et al.</i> 2018
Europa	32	11	Karaseva y Butvilovsky 2014
Norte América	+100	---	Broussard <i>et al.</i> 2001
China	435	---	Sun <i>et al.</i> 2017
China	421	---	Chen <i>et al.</i> 2014
Irán	50	---	Soltaninejad 2018
Japón	30	---	Gonmori y Yoshioka 2005
México	100	7-9	Ramírez-Terrazo <i>et al.</i> 2014
Nepal	45	---	Chaudhary <i>et al.</i> 2013
Noruega	60-100	---	Holsen y Aarebrot 1997
Rusia	-150	---	Vishnevsky 2017
Rusia	40	---	Suliga y Yarovova 2017
Turquía	20	---	Sönmez <i>et al.</i> 2015

Sin embargo, conocer el número total de especies tóxicas parece una labor imposible. La probabilidad de recolectar especies nuevas es muy alta e incluso es posible que muchas de ellas nunca sean observadas

por la ciencia (10). Algunas especies son reportadas como sospechosas o venenosas por algunos autores, mientras que otros las reportan como comestibles. Por lo tanto, se necesita analizar los componentes de

todos los taxa reportados como tóxicos y comestibles. El avance en las investigaciones científicas actuales ha permitido describir especies venenosas que no se habían reportado como tal previamente (10,12). Establecer la toxicidad de las especies no es algo que se pueda definir simplemente. La inocuidad de los hongos no solo depende de sus componentes químicos; depende de múltiples factores como: el tipo de toxina, su concentración, estado de desarrollo del esporoma, su procedencia geográfica, ecología, etc. (51). Es importante mencionar, que los saberes locales son facilitadores para la determinación de la comestibilidad o toxicidad de las especies, a pesar de que este criterio es construido a partir de parámetros específicos. El hecho de que las culturas determinen que un hongo es tóxico es el punto de partida para realizar la delimitación, impacto y caracterización de sus atributos químicos (14).

Tipos de micetismos en el mundo

Los micetismos provocan diferentes síndromes clínicos, pueden ser gastrointestinales, psicotrópicos, provocar daño renal e incluso la muerte por insuficiencia hepática, esto depende de la especie consumida y sus componentes químicos (8,12,15,19,48,52). En los hongos la presencia de toxinas no está relacionada con un género en específico, ya que algunos pueden producir una o más toxinas diferentes (53). Es importante mencionar que muchos tipos de micetismos presentan como etapa inicial síntomas gastrointestinales además de sus efectos tóxicos primarios (18).

El tiempo que transcurre entre la ingesta del hongo y la aparición de los primeros síntomas, generalmente gastrointestinales, es una característica que se ha utilizado para el diagnóstico y atención de un micetismo (12). Considerando que los micetismos no mortales presentan un estado de latencia breve

que puede ser de 30 minutos a seis horas, mientras que en los micetismos mortales es mayor a seis horas (latencia larga) (12,15,19,40,44). Diversas revisiones clínicas han reportado que no en todos los casos sucede así; la gravedad en la reacción y la latencia depende de la sensibilidad del paciente, la cantidad de hongos consumida (12,19,48) (a mayor cantidad mayor gravedad), la edad del esporoma, la temporada del año, su distribución geográfica, el método de cocción y la forma de preparación (15,54). Sin embargo, Pajoumand *et al.* (46) en una revisión clínica en Irán y Schumutz *et al.* (55) en Suiza documentan la relación entre el tiempo de latencia y el período de hospitalización, a latencias cortas hospitalizaciones cortas con tratamiento sintomático y a mayor latencia mayor probabilidad de hospitalización e incluso muerte por insuficiencia hepática o renal, hemólisis intravascular, rabdomiólisis o trastornos electrolíticos. Aunque el tiempo de latencia no es el único factor que determina la gravedad del micetismo es importante que sea considerado como parte de la información fundamental para construir el diagnóstico para administrar el tratamiento adecuado.

Desde el punto de vista científico, se han hecho diferentes propuestas de clasificación de los micetismos, cada una basándose en distintos parámetros (8,56,57). Una de las clasificaciones más utilizadas es la que divide los micetismos en nueve grupos basados en la sintomatología que provocan y el mecanismo de daño, definidos de acuerdo con el tiempo de latencia (8,57). Una propuesta de clasificación reciente, basada en la revisión de artículos epidemiológicos a nivel mundial, reporta la toxicidad de varias especies que se consideraban comestibles (12). Recientemente, White y colaboradores (18) plantean una nueva clasificación basada en el cuadro clínico y no en el tipo de toxina, incluyen información más detallada acerca de los micetismos reportados por primera vez por Graeme y reagrupan micetismos que antes estaban dentro de

los micetismos gastrointestinales. Además, de que replantean una estructura que permite un diagnóstico más certero y por lo tanto su atención clínica, a partir de un modelaje que establece un esquema de diagnóstico basado en los aspectos clínicos básicos. En el **Cuadro 2** se plantea una síntesis de los micetismos construida a partir de las clasificaciones realizadas por Lincoff y Mitchel (8), Bresinsky y Besl (57), Lima *et al.* (16), Graeme (12) y White (18).

La información aportada por diferentes autores en la actualidad se conocen 21 tipos de micetismos en seis grupos de acuerdo al cuadro clínico característico que provocan (3,18,58–62) (**Cuadros 2 y 3**). Uno de los micetismos más estudiados en intoxicaciones hepatotóxicas son los causados por el género *Amanita* (6,41,51,56,59,63–67) (**Figura 1**). La importancia cultural tanto de las especies comestibles

como de las tóxicas y su impacto a la salud son las principales causas de su estudio (41,56,68). El estudio de los ciclopéptidos tóxicos presentes en las amanitas de la sección *phalloideae* ha tenido un avance significativo en los últimos 30 años, gracias al desarrollo técnico en los campos de la biológica y la química. El refinamiento y adopción del HPLC, la espectrometría de masas, la PCR, los diferentes métodos de secuenciación y su combinación, ha permitido ampliar el conocimiento sobre este tipo de micetismo (6,56). Sin embargo, aún existen muchos aspectos sin comprender y los decesos relacionados con este tipo de micetismos sigue siendo un problema global (49). Por otro lado, los micetismos del subgrupo 1B provocados por otras especies del género *Amanita* han sido poco estudiados, incluso sus primeras caracterizaciones son recientes (47,69–71).



Figura 1. Especies mexicanas mortales del género *Amanita* sección *Phalloideae*. Forman parte del subgrupo 1A reportadas como responsables de hepatotoxicidad primaria por destrucción celular, daño hepático, renal y eventualmente la muerte conocido como el Síndrome faloidiano. a. *Amanita* aff. *exitialis*. b. Himenio de *Amanita* aff. *exitialis*. c. Base del estípite evidenciando la volva de *Amanita* aff. *exitialis*. d. e. f. Diferentes aspectos de la morfología de *Amanita bisporigera*. g. h. i. Diferentes aspectos de la morfología de *Amanita* aff. *suballiacea*. Fotos: a-c Mariano Torres, d-i Amaranta Ramírez Terrazo, tomadas en bosques templados del eje neovolcánico transmexicano.

Cuadro 2. Micetismos, clasificación, toxinas y hongos involucrados

Micetismo -mecanismo de daño	Toxinas	Especies
Grupo 1: Micetismo citotóxico		
Subgrupo 1A:		
Hepatotoxicidad primaria Síndrome faloidiano Destrucción celular, daño hepático, renal y muerte	Amatoxinas: Amanitina Falotoxinas Virosina Toxofalinas	<i>Amanita bisporigera</i> <i>A. brunnescens</i> <i>A. elliptosperma</i> <i>A. exitialis</i> <i>A. fuliginea</i> <i>A. hygroskopica</i> <i>A. magnivelaris</i> <i>A. ocreata</i> , <i>A. phalloides</i> <i>A. suballiacea</i> <i>A. subjunquillea</i> <i>A. tenuifolia</i> <i>A. verna</i> , <i>A. virosa</i> <i>Galerina autumnalis</i> <i>G. marginata</i> <i>Lepiota brunneoincarnata</i> <i>L. bruneolilacea</i> <i>L. castanea</i> , <i>L. helveola</i> <i>L. subincarnata</i> <i>Macrolepiota neomastoidea</i>
Subgrupo 1B:		
Nefrotoxicidad primaria temprana Síndrome proximal Insuficiencia renal aguda con hepatitis ligera	Ácido aminohexa-dienoico (AHDA)	<i>Amanita boudieri</i> <i>A. echinocephala</i> <i>A. gracilior</i> <i>A. proxima</i> <i>A. punctata</i> ("comestible") <i>A. smithiana</i> , <i>A. pseudoporfiria</i>
Subgrupo 1C:		
Nefrotoxicidad primaria tardía Síndrome orellanus Insuficiencia renal aguda	Orellaninas	<i>Cortinarius orellanus</i> <i>C. rubellus</i> <i>C. speciosissimus</i>
Grupo 2: Micetismos neurotóxicos		
Subgrupo 2A:		
Efectos psicoactivos Síndrome psilocibínico Alteración al sistema nervioso central	Psilocibina, Psilocina	<i>Conocybe</i> spp. <i>Copelandia</i> spp. <i>Gymnopilus</i> spp. <i>Panaeolus</i> spp. <i>Psilocybe caerulescens</i> <i>P. cubensis</i> <i>P. mexicana</i> <i>P. zapotecorum</i> <i>Pluteus</i> spp. Posiblemente: <i>Stropharia</i> spp.

Micetismo -mecanismo de daño	Toxinas	Especies
Subgrupo 2B:		
Acción directa de las funciones autónomas Síndrome muscarínico Alteración al sistema nervioso autónomo	Muscarina	<i>Clitocybe dealbata</i> <i>C. illudens</i> <i>Inocybe erubescens</i> <i>I. fastigiata</i> , <i>I. geophylla</i> , <i>I. lacera</i> <i>Mycena</i> spp. <i>Rubinoletus</i> spp.
Subgrupo 2C:		
Neuroexcitación del sistema nervioso central Síndrome panterínico Alteración al sistema nervioso periférico	Ácido iboténico Muscimol	<i>Amanita muscaria</i> <i>A. pantherina</i> <i>A. gemmata</i> <i>A. ibotengutak</i>
Subgrupo 2D:		
Trastornos neurológicos con efectos gastrointestinal severos	No identificada	<i>Morchella</i> spp.
Grupo 3: Micetismos miotóxicos con síndrome rabdomiólisis		
Subgrupo 3A:		
Miotoxicidad de inicio rápido	Ácido cicloprop-2-eno carboxílico	<i>Russula</i> spp. <i>R. subnigrans</i> (Ciclopropilacetil- (R) -carnitina)
Subgrupo 3B:		
Miotoxicidad de inicio lento	Poco claras Saponaceolida B y M	<i>Tricholoma terreum</i> ("comestible") <i>T. equestre</i> ("comestible"-no comprobado)
Grupo 4: Micetismos con acción metabólica y endócrina		
Subgrupo 4A:		
Patología metabólica secundaria (bloqueo de la síntesis de GABA) Síndrome gyrométrico Insuficiencia de múltiples órganos	Gyromitrinas <i>N</i> -metil- <i>N</i> - formil hidrazona <i>N</i> -metil- <i>N</i> -formilhidrazina	<i>Gyromitra ambigua</i> <i>G. gigas</i> <i>G. infula</i> <i>G. esculenta</i> <i>Cudonia circinans</i>
Subgrupo 4B:		
Reacción posterior al disulfiram Síndrome coprínico Alteración al sistema nervioso periférico	Coprina	<i>Coprinus atramentarius</i> <i>C. clavipes</i> <i>Coprinopsis atramentaria</i> <i>Lepiota aspera</i> , <i>Boletus luridus</i>
Subgrupo 4C:		
Micetismo polipórico Efectos neurológicos con impacto multiorgánico	Ácido polipórico	<i>Hapalopilus rutilans</i>
Subgrupo 4D:		
Micetismo por tricotecenos Síndrome inmunosupresor Insuficiencia de múltiples órganos (medula ósea)	Tricotecenos	<i>Podostroma cornu-damae</i>

Micetismo -mecanismo de daño	Toxinas	Especies
Subgrupo 4E:		
Hipoglucemia de efecto rápido Bloqueo de la beta oxidación de los ácidos grasos y la gluconeogénesis	Aminoácidos 2R-amino-4S-hidroxi-5-ácido hexinoico 2R- ácido amino-5-hexinoico	<i>Trogia venenata</i>
Subgrupo 4F:		
Hiperprocalcitoninemia	Desconocida	<i>Boletus satanas</i>
Subgrupo 4G:		
Disminución de las células sanguíneas Pancitopenia	Desconocida	<i>Ganoderma neojaponicum</i>
Grupo 5: Micetismos gastrointestinales		
Problemas gastrointestinales sin daño a largo plazo aparente Síndrome gastrointestinal Irritación gastrointestinal	Diversos irritantes naturales, poco explorados	<i>Agaricus xanthodermus</i> , <i>Boletus luridus</i> , <i>Chlorophyllum molybdites</i> , <i>Entoloma lividum</i> , <i>Omphalotus olearius</i> , <i>Entoloma sinuatum</i> , <i>Paxillus involutus</i> , <i>Tricholoma pardinum</i> , <i>T. pardalotum</i> , <i>Turbinellus floccuosus</i>
Grupo 6: Diversas reacciones adversas a los hongos		
Subgrupo 6A:		
Dermatitis por Shiitake Irritación de la piel	Polisacárido termolabil Lentinan	<i>Lentinula edodes</i>
Subgrupo 6B:		
Micetismo tipo eritromelalgico Hongos que causan un síndrome similar al eritromelalgico	Ácido acromélico	<i>Paralepistopsis acromelalga</i> <i>P. amoenolens</i>
Subgrupo 6C:		
Anemia hemolítica autoinmune Síndrome alérgico Reacciones de incompatibilidad inmunológica	Hemolíticas Inmunológicas	<i>Paxillus involutus</i>
Subgrupo 6D:		
Encefalopatía	Probablemente Cianuro hidrógeno (HCN) o Ácido prúsico	<i>Pleurocybella porrigens</i> <i>Grifola frondosa</i> <i>Pleurotus eringii</i> ("comestible")

Cuadro 3. Micetismos, síntomas y tratamiento

Síntomas - signos	Tratamiento	Recomendaciones
Grupo 1: Micetismo citotóxico		
Subgrupo 1A		
Latencia: 6 a 24 hrs. Fase gastrointestinal (12 a 24 hrs.): dolores abdominales, vómito y diarrea. Segunda fase de latencia (12 a 24 hrs.): cambio en la coagulación de la sangre. Se evidencian los primeros signos de daño hepático. Fase hepatorenal: se da un súbito empeoramiento acompañado de distensión del hígado, ictericia, malestar y sangrado intestinal, oliguria a anuria, y trastorno de la conciencia. Después de 4 a 7 días se da un coma hepático.	Terapia de apoyo intensivo. Balancear: electrolitos y fluidos, desórdenes de coagulación e hipoglucemia. Dosis múltiples de carbón activado (20-40 g cada 3-4 hr por 24 hr ó 50 g cada 6 hr) Succión nasoduodenal para limitar la circulación enteropática de amanotoxinas. Medicamentos: penicilina G, ceftazidime, N-acetil cisteína, rifamicina y silibinina. Trasplante de hígado incrementa la tasa de sobrevivencia.	No consumir hongos completamente blancos que presenten píleo, estípites, láminas y volva. No consumir los estadios de desarrollo temprano (huevo), si es el caso, parta el esporoma y cerciórese de que presente coloraciones amarillas-anaranjadas-rojizas en el interior del huevo.
Subgrupo 1B		
Latencia de 30min a 12 hrs. Renales: náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dolor de cabeza, debilidad, fatiga, mialgias y erupción en la piel. Segunda etapa de latencia, antes del daño renal agudo. Aumento inconsistente en las enzimas hepáticas (LFTs)	Diálisis de 9 a 180 días. Poco explorado.	No consumir especies pileadas estipitadas de color blanco-crema-amarillo pálido con muchas escamas fácilmente desprendibles en la superficie. Puede dar lugar a una confusión en el diagnóstico con un síndrome faloidiano.
Subgrupo 1C		
Latencia 4-15 días. Síntomas pre-renales: náuseas, vómito, diarrea, boca seca, anorexia, dolor de cabeza, parestesia, somnolencia, eritema de labios-lengua y dolores lumbares, articulaciones, y músculos. Signos renales de oliguria a anuria	De soporte. Atención a problemas renales. Poco explorado.	No consumir especies pileadas estipitadas de color marrón rojizo. Estos hongos son carnosos y presentan restos de un velo parcial en ápice del estípites
Grupo 2: Micetismos neurotóxicos		
Subgrupo 2A		
Latencia: 15-30 min. Físicos: cefalea, confusión, vértigo, alteración del equilibrio, debilidad muscular, bradicardia, hipotensión y entumecimiento de las extremidades. Psicotrónicos: dependiendo del estado anímico de la persona los efectos que dominan pueden ser positivos (sentimientos de felicidad) o negativos (ansiedad y depresión).	En caso grave: Diazepan (0.1 mg/kg-niños y 10 mg/kg-adultos). En caso de hiperpirexia controlarse con esponjas o trapos húmedos. Clorpromazina (50-100 mg) puede usarse para disminuir o evitar las alucinaciones.	No asumir que todos los hongos que crecen sobre estiércol de animales son psicotrónicos. Considere que los síntomas serán de acuerdo con el estado de ánimo en el que se encuentre. No consumir los hongos sin supervisión de alguien.

Síntomas - signos	Tratamiento	Recomendaciones
Liberación de inhibiciones, risas, ataques de rabia, sentimientos eróticos, alucinaciones, delirium modificación de la percepción del espacio y el tiempo. Después de 6-10 hrs. la acción del alucinógeno del hongo se termina.		
Subgrupo 2B		
Latencia: 15 min- 5hrs. Estimulación parasimpática. Salivación, lagrimeo y sudoración. Contracción de las pupilas, deslumbrado y disturbios de la visión. Disminución de la presión sanguínea, disminución del pulso y asma bronquial.	Atropina (2 mg para adultos y 0.05 mg/Kg para niños). La mayoría de las muertes ocurren en niños con enfermedad cardíaca o pulmonar.	No consumir especies pileadas estipitadas, con las láminas recurrentes, de color blanco-amarillo pálido No consumir especies pileadas con el centro umbonado, de colores claros con tonalidad moradas y olor espermático
Subgrupo 2C:		
Latencia: 30 min- 3 hrs. Intoxicación alcohólica: confusión, ataxia, fuerte excitación, visión borrosa y cansancio. Fase inicial: síntomas provocados por la muscarina: depresión, ansiedad, indiferencia o euforia. Delirio, alteración de la visión de los colores y alucinaciones. Sensación de embriaguez con agudeza mental. Temblores, calambres y espasmos musculares. Termina después de 10 a 15 hrs.	De soporte. Benzodiazepinas (0.01 mg/Kg en niños y 10mg en adultos). Anticolinérgica: fisostigmina (0.5 mg y repetir varias dosis a 2 mg, cada hora). Síntomas colinérgicos: atropina 2 mg- adultos y 50 µg (0.05 mg/kg)-niños.	No consumir especies pileadas con escamas blancas-crema-amarillo pálido estipitadas, con velo y volva. El color del píleo puede ser rojo, marrón o amarillo. Intoxicación grave potencialmente letal
Subgrupo 2D		
Latencia: no clara Gastrointestinales severos (náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal). Efectos neurológicos: mareos y ataxia (en su mayoría) Efectos no comunes: astenia, sudoración, desmayos, hipertermia o hipotermia. Efectos raros: dolor de cabeza, parestesia espasmos, somnolencia, confusión, disartria, miosis, midriasis, disfagia, alucinaciones y convulsiones.	De soporte. Poco explorado.	Los casos se asocian con consumo excesivo de colmenillas. Hervir los esporomas de las especies de <i>Morchella</i> y <i>Helvella</i>, retirar el agua y cocinar.
Grupo 3: Micetismos miotóxicos con síndrome rabdomiólisis		
Subgrupo 3A		
Latencia: 2 hrs. La mayoría de los casos se resuelven en 24 hrs. Gastrointestinales severos (náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal). Mialgias, hipertensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia y colapso cardiovascular. Se ha reportado decesos	De soporte. Poco explorado.	No consumir especies del género <i>Russula</i> si no se conoce su comestibilidad con toda seguridad

Síntomas - signos	Tratamiento	Recomendaciones
Subgrupo 3B		
Latencia: 1-3 días después del consumo consecutivo de grandes cantidades de esporomas. En su inicio: fatiga y mialgia Seguido por aumento en la debilidad, rigidez en las piernas, mioglobinuria, eritema facial, náuseas leves (no vómito) y sudoración profusa. Función renal no normal. Elevación en los niveles de potasio en sangre. Se observan alteraciones en la coagulación y en la función hepática. En casos graves: disnea, hipertermia, miocarditis aguda, insuficiencia renal, problemas cardíacos, hiperpotasemia y colapso cardíaco fatal.	De soporte. Poco explorado.	No consumir con frecuencia ni en grandes cantidades hongos de este género.
Grupo 4: Micetismos con acción metabólica y endócrina		
Subgrupo 4A		
Aparición de síntomas 4 a 12 hrs. Fase inicial gastrointestinal: agotamiento, sensación de estar hinchado, vértigo, dolor de cabeza y de estómago, vómito continuo y en ocasiones diarrea acuosa o sanguinolenta. Fase libre de síntomas. Fase hepatorenal: daño al hígado y hemólisis (ictericia, hemoglobinuria o incluso anuria y aumento en el tamaño y presión del hígado). Síntomas neurológicos: inquietud, excitación, fuerte llanto, delirio, dilatación de pupilas, calambres musculares, después de 2 a 3 días colapso circulatorio y paro respiratorio que puede provocar la muerte. Intoxicación no solo por ingesta, también por la inhalación de vapores de cocción.	Piridoxina HCL (Clorhidrato de piridoxal). Vitamina B6 (25 mg/Kg). Glucosa intravenosa Si los niveles de hemoglobina se elevan favorecer la diuresis para prevenir daño renal Diálisis si los niveles no bajan. Diazepam: 10 mg-adultos y 0.1 mg/Kg-niños Azul de metileno, ridoxina, ácido folínico y vitamina K Seguimiento de los parámetros hepáticos (TGO, TGP, DHL y bilirrubinas) y medidas de soporte.	No consumir estas especies sin cocción previa.
Subgrupo 4B		
Latencia: 15 – 30 min. Intolerancia al etanol. Enrojecimiento intenso de la cara, cuello, nuca y pecho. En casos severos se extiende a otras partes del cuerpo. Sabor metálico en la boca seguido de palpitaciones e incremento del pulso cardíaco. Algunas veces se presenta dolor de cabeza, dificultad para respirar, ansiedad, vértigo, sudoración, alteraciones al ritmo cardíaco y colapso. El paciente se recupera después de 2 a 4 hrs.	Administración de fluidos y antieméticos (metoclopramida). Arritmia cardíaca: propanolol (10-20 mg c/6 horas). Hipotensión: soluciones isotónicas. Isoproterenol (2 mg en 1000 ml de solución glucosada al 5 % = 2 µg/ml).	No tomar bebidas alcohólicas cuando consuman hongos, al menos que este seguro que la combinación no provoca ningún efecto. Generalmente hongos pileados estipitados de color marrón-oscuro-gris, crecen en jardines y presentan láminas delicuescentes.

Síntomas - signos	Tratamiento	Recomendaciones
Subgrupo 4C		
Fase inicial: gastrointestinal. Neurológicos: diplopia, visión borrosa, alteración del equilibrio desordenado, nistagmo, a veces alucinaciones visuales. Hepatotoxicidad leve Proteinuria, leucocituria y orina de color púrpura Generalmente se cura de 2-7 días.	Poco explorado.	No consumir hongos de color marrón-anaranjado de himenio poroide que crecen encima de los troncos podridos.
Subgrupo 4D		
Relacionado con consumo prolongado, días incluso semanas. Fase inicial gastrointestinal. Hipotensión. Insuficiencia renal (oliguria) Pancitopenia púrpura, descamación de la piel de las palmas, la cara y alopecia. Alteración multiorgánica, a menudo fatal.	Poco explorado.	No consumir hongos en forma de clava de color rojo brillante.
Subgrupo 4E		
Rápida caída de la glucosa Falta de aliento y dolor abdominal Problemas cardiovasculares con diarrea inicial. Síncope: 3-5 días. Recurrentes palpitaciones, taquicardia ventricular y fibrilación. Convulsiones. Casos graves muerte súbita, 2 horas ingesta.	Poco explorado.	No consumir hongos silvestres lignícolas, de aparición espontánea y abundantes, morfológicamente parecidos a <i>Pleurotus</i> spp.
Subgrupo 4F		
Síntomas gastrointestinales tempranos. Elevación de la temperatura corporal (38.5°C). 12 hrs después, niveles altos de procalcitonina (ProCT) y de proteína C-reactiva (CRP) Pasan después de 24 hrs.	Poco explorado.	No consumir hongos pileados estipitados, carnosos de coloraciones rojas intensas.
Subgrupo 4G		
Consumo prolongado de infusión Fiebre de origen desconocido Pancitopenia: anemia, leucopenia y trombocitopenia Recuperación del paciente 1-2 semanas.	Poco explorado.	Consumir productos naturistas que garanticen los componentes químicos.
Grupo 5: Micetismos gastrointestinales		
Latencia: 30 min. a 6 hrs. Gastroenteritis. Nauseas, vómito, diarrea y cólicos abdominales. En casos graves calambres musculares, alteraciones circulatorias, sudoración y salivación. Los malestares pasan después de pocos días.	De soporte.	Si es su primera vez o no está acostumbrado a comer hongos, no consuma muchos y no haga mezclas de diferentes clases.

Síntomas - signos	Tratamiento	Recomendaciones
Grupo 6: Diversas reacciones adversas a los hongos		
Subgrupo 6A		
No clara. No alergógena, Latencia: 1 a 2 días. Aparición repentina de ronchas lineales tipo latigazo (flagelado) en las extremidades, el tronco y la cara-cuello. Recuperación en unos días.	Poco explorado.	No consumir los hongos crudos.
Subgrupo 6B		
Latencia: varios días después Similar a la eritromelalgia Enrojecimiento, hinchazón y ardor en las extremidades Recuperación e semanas Acción sobre las fibras aferentes no mielinizadas	Poco explorado.	Poco explorado.
Subgrupo 6C		
Consumo repetido Reacción autoinmune Gastrointestinales: cólico abdominal, vómitos y diarrea. Síntomas asociados con la insuficiencia renal. Anemia inmunohemolítica, seguida por falla renal aguda, disfunción múltiple de los órganos. Característica típica de este síndrome es largo período de incubación. Este síndrome al igual que todas las alergias se manifiesta en los individuos sensibles a los compuestos de los hongos de este género.	De soporte. Intercambio de plasma y hemodiálisis.	No consumir hongos con en el borde del píleo enrollado.
Subgrupo 6D		
Latencia: retardada de días a semanas. Se ha documentado en pacientes con insuficiencia renal crónica Poco documentados Cólicos estomacales y coma.	No estudiado.	

En esta nueva propuesta se conservan síndromes que han sido incluidos desde las primeras clasificaciones hechas para los micetismos (8) y que han sido caracterizados de manera general. La caracterización de los síndromes “clásicos”, que fueron reubicados en otros grupos, se hizo con base en los siguientes autores: síndrome orellanus (72–74),

síndrome psilocibínico (75,76), síndrome muscarínico (77), síndrome panterínico (41,62), síndromes gyro-métrico (59), síndrome coprínico (78,79) y síndrome gastrointestinal (45,64,80–82) (**Figura 2 y 3**).

Por otro lado, se hace la propuesta de nuevos síndromes de los cuales no se contaba con información suficiente como para agruparlos en síndromes



Figura 2. Especies del género *Amanita* causantes de micetismos no mortales. a. *Amanita muscaria* b. *Amanita pantherina* c. *Amanita xylinvolve* clasificadas dentro del subgrupo 2C que produce neuroexcitación y alteración del sistema nervioso central, conocido como Síndrome panterínico. d. *Amanita* sp. sección *Lepidella* son parte del subgrupo 1B que provoca nefrotoxicidad primaria temprana, insuficiencia renal aguda y hepatitis ligera, conocido como Síndrome proximal. e. *Amanita* gpo. *rubescens* f. *Amanita* gpo. *flavoconia* especies sospechosas de toxicidad, sin embargo, no se ha comprobado. Fotos: Amaranta Ramírez Terrazo.



Figura 3. Hongos de diferentes géneros involucrados en diferentes tipos de micetismos. a. *Gyromitra infula* clasificada dentro del subgrupo 4A que, si se consume cruda, provoca patología metabólica secundaria por el bloqueo de la síntesis de GABA provocando insuficiencia de múltiples órganos conocido como Síndrome gyromítrico. b. *Morchella esculenta* clasificada dentro del subgrupo 2D que produce trastornos neurológicos con efectos gastrointestinales severos si se consume cruda. c. *Coprinus atramentarius* dentro del subgrupo 4B que presenta reacción posterior al disulfiram con alteración al sistema nervioso periférico conocido como el Síndrome coprínico. d. *Tricholoma equestre* dentro del subgrupo 3B que provoca miotoxicidad de inicio lento, de reciente documentación, no comprobado. e. *Chlorophyllum molybdites* y f. *Turbinellus floccosus* ambas especies pertenecen al grupo 5, provocan problemas gastrointestinales sin daño a largo plazo aparente, conocido como síndrome gastrointestinal. Fotos: Amaranta Ramírez Terrazo.

independientes. Tal es el caso del subgrupo 2D (**Cuadro 2**), que incluye varias especies del género *Morchella*, diversas investigaciones habían reportado la acción tóxica de especies de este género (12,83,84) (**Figura 3**). Sin embargo, su integración aún sigue en discusión debido a los pocos elementos que sustentan la presencia y acción de las toxinas. Por lo que estos micetismos se siguen considerando como eventos aislados (84).

Uno de los grupos clínicos de nuevo reconocimiento es el relacionado con los micetismos miotóxicos con síndrome rhabdomiólisis. Graeme (12) refirió como tóxico a *Tricholoma equestre*, pero los elementos clínicos en los cuales se basó no pudieron sustentar en ese momento que representaban un cuadro clínico complejo que incluye varias especies, incluso algunas de ellas reportadas como comestibles. La responsabilidad de *T. equestre* es uno de los temas más discutidos (12,16,67,85–88), se plantea que para que esta especie provoque una intoxicación se debe hacer una ingesta diaria de 4 kilos por un mes.

Además, en muchos de los casos la determinación como causante de los efectos clínicos es muy ambigua, y no se ha contado con muestras que permitan su identificación (89). La carencia de estudios que demuestren la presencia de saponaceolida B, impide confirmar su responsabilidad. Por lo que se plantea que la evidencia epidemiológica y toxicológica actual es insuficiente para considerar a *T. equestre* como una especie tóxica (87).

Sin duda, hay que poner especial atención en el estudio de esta especie, principalmente, en las regiones del mundo en donde su consumo es parte de las tradiciones locales como México (**Figura 3**).

Se propone un nuevo grupo de micetismos relacionados con toxicidad metabólica y endócrina, en él se incluye una amplia gama de síndromes y manifestaciones clínicas. La mayoría de los síndromes ya habían sido reportados, pero no habían sido agrupados (12). Los síndromes polipórico (83,90,91), por tricotenos (92–94), por hipoglucemia (95,96) y por hiperprolactinemia (50,97,98) aunque no se han presentado con frecuencia en los reportes clínicos e incluso su incidencia ha sido en países específicos en los que se distribuyen las especies hay que considerarlos en investigaciones futuras, sobre todo en regiones poco exploradas. Además, de incluirlos en las estrategias de prevención acordes a regiones con hábitats similares

a los reportados para las especies involucradas. Por último, el grupo seis que incluye síndromes que no encajan con los cuadros clínicos anteriores representa un amplio campo de investigación.

Toxinas más comunes involucradas en los micetismos

Como se indica en el **Cuadro 2** la presencia de toxinas no está relacionada con un género en específico, algunos pueden producir una o más toxinas diferentes (49,53). A continuación, se hace una descripción de las toxinas más comunes.

- Toxinas que provocan el síndrome ciclopeptídico: Amatoxinas: amanitinas (alfa-amanitina y beta-amanitina), falotoxinas (heptapéptidos cíclicos: faloidina, falloina, falisina, falicidina y falina B), virosina (polipéptido con alto peso molecular) y toxofalinas (l-amino ácido-oxidasas) (6). Son toxinas termoestables insolubles en agua, se cree que conservan su alta toxicidad incluso después de 10 años de almacenamiento de los cuerpos fructíferos. No se desnaturalizan por la cocción o las enzimas digestivas (99). Se requiere 0.1 mg de amatoxinas por kg de peso del cuerpo de un adulto para provocarle la muerte (8). La concentración de toxinas en un sombrero de *Amanita* o 15-20 de *Galerina* puede ser suficiente para causar la muerte a un adulto sano (59,64). Las amanitinas son ciclopéptidos (octapéptidos cíclicos: alfa-amanitina, beta-amanitina, gamma-amanitina, amanina y amanulina) que producen hepatotoxicidad, daño renal y afectación del sistema nervioso central. Existen diferentes tipos de amanotoxinas, la principal es α -amanitina su absorción es facilitada por un transportador presente en los ácidos biliares dependiente del

sodio, esta molécula se une a los núcleos de las células del hígado mediante la RNA polimerasa II dañando la síntesis del RNA mensajero, provocando disminución en la síntesis de proteínas y eventualmente la muerte celular. Más del 90 % de las intoxicaciones producidas por hongos se deben al consumo de especies que contienen estas toxinas (12,15,33,56,100–102). Las falotoxinas son toxinas de acción rápida que atraviesan las membranas plasmáticas y sinusoidales de los hepatocitos por un proceso mediado por un transportador presente en las sales biliares. La principal es la faloidina que interrumpe la polimerización de actina deteriorando la función de la membrana celular.

- Toxinas que provocan el síndrome gyrométrico: Giromitrina (N-metil-N-formilhidrazona) toxina termolábil, esta sustancia se hidroliza en el tracto digestivo y da como resultado acetaldehído y N-metil-N-formilhidrazina; la hidrólisis de esta última produce ácido fórmico y metilhidrazina, considerada como un agente que produce envenenamiento. Por su composición química es un líquido muy inestable, soluble en agua y termolábil. Se cree que las personas con deficiencia en la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa son más susceptibles (12).
- Toxinas que provocan el síndrome coprínico: Este síndrome está relacionado con el consumo de hongos del género *Coprinus* que contienen coprina. Esta sustancia es un aminoácido que reacciona a su metabolito primario (1-aminociclopropanol) o metabolito secundario (hidrato de ciclopropanona) que tienen un efecto similar al desulfuran, al parecer inhiben la enzima aldehído-deshidrogenasa. Los efectos adversos son provocados por el incremento del acetaldehído, los cuales ocurren si el paciente ingiere alcohol de manera conjunta o incluso durante las 48-72 horas posteriores a la

ingesta del hongo, esta sensibilidad se presenta solo con los hongos cocidos. En casos raros se ha observado, la presencia de efectos tóxicos después del consumo de café (12,59,64).

- Toxinas que provocan el síndrome colinérgico: Este tipo de intoxicación es producida por la muscarina y otros compuestos menos potentes, tienen efectos colinérgicos y son periféricos. Aislada de *A. muscaria* en 1869 (49), la L-muscarina es un alcaloide, incoloro, inodoro, soluble en agua y en alcohol; al ser una amina cuaternaria es menos eficiente para su absorción en el tracto gastrointestinal. Al estar en el cuerpo humano imita la acción de la acetilcolina en los receptores correspondientes, lo que produce una estimulación colinérgica (8).
- Toxinas que provocan el síndrome glutaminérgico panterínico: Este síndrome es provocado por un aminoácido neurotóxico, el ácido iboténico, cuando este es ingerido una porción del compuesto se descarboxila en muscimol. Siendo este más estable y potente a nivel psicoactividad. El muscimol es un agonista selectivo de los receptores GABA, presentes en el cerebro por lo que su ingesta activa la corteza cerebral y el hipocampo. El muscimol, es expulsado prácticamente intacto en la orina (8,12,41).
- Toxinas que provocan el síndrome psilocibínico: Este síndrome es provocado por la psilocibina, alcaloide soluble en agua de rápida absorción a través de la boca y el estómago. La mayor parte es absorbida en el hígado en donde se desfosforila en psilocina; la cual es degradada por la monoamino oxidasa, los inhibidores de esta enzima sostienen los efectos por más tiempo. Actúa como agonista de varios receptores de serotonina, imitando sus efectos. Los receptores serotoninérgicos funcionan con las neuronas piramidales presentes en la corteza cerebral (12).

Falsos micetismos

Según Bresinsky y Besl [57] un falso micetismo es aquel problema de salud generado a partir de la ingesta de un hongo que contiene un tipo de sustancia específica en combinación con un agente externo. Ejemplo de ello, es el caso de las toxinas que provocan los síndromes coprínico y paxillus no producen ningún daño por si solas, necesitan ser desencadenadas a partir de su combinación con un agente externo al hongo (alcohol y alergénicos). Incluso en el caso del síndrome causado por *Paxillus* no es calificado como una intoxicación si no como una alergia a los alimentos. Otro falso micetismo es la intolerancia a los hongos, por algunas personas (como *Agaricus bisporus*) son sensibles a los componentes de esta especie, tales individuos muestran alteraciones gastrointestinales (53). Aunado a lo anterior, los hongos pueden causar una serie de efectos al cuerpo humano que no necesariamente corresponden con un micetismo. Los falsos micetismos no describen el nivel de riesgo, solo se pueden dar indicios de su causa (57):

- Consumo excesivo: Los hongos son de difícil digestión. Existen personas con mala digestión que pueden ser afectadas incluso con pequeñas cantidades.
- Envenenamiento psicossomático por hongos: Sobre todo por el temor de haber consumido un hongo venenoso. Se suele presentar inquietud, aceleración del ritmo cardiaco, sudoración, náuseas e incluso vómito.
- Hongos en mal estado: Resultado del estado de desarrollo del cuerpo fructífero y los daños causados por larvas de insectos o producto de la mala conservación. Los hongos (macroscópicos) son atacados fácilmente por otros hongos (microscópicos) y bacterias, el consumo de hongos en este estado puede provocar malestares, debido a los

metabolitos microbianos tóxicos o por las toxinas derivadas de la descomposición de proteínas.

- Absorción de sustancias tóxicas: Algunos hongos comestibles se pueden volver tóxicos por la absorción de pesticidas, herbicidas, metales pesados, entre otros contaminantes que se acumulan en el micelio y en los cuerpos fructíferos (10,53).

Los tipos de intoxicación que se enlistaron anteriormente también pueden terminar en envenenamiento.

Esquema de tratamiento y atención general para los micetismos

La clasificación y caracterización de los micetismos planteada en el presente documento (**Cuadro 3**) muestra que, aunque la etapa de latencia no es un factor que ayude a dar un diagnóstico certero, permite aproximarse al síndrome a tratar. Los síntomas gastrointestinales son una característica que comparten muchos micetismos, esto puede deberse a que es parte del síndrome o consecuencia de síndromes mixtos (40). Sin embargo, el diagnóstico puede ser complicado, ya que el consumo muchas veces no es referido espontáneamente o no se le da la debida importancia (54). Se recomienda que cuando un paciente presente malestares gastrointestinales acompañados de niveles sanguíneos, hepáticos y/o renales alterados hay que considerar que se trata de una intoxicación provocada por consumo de hongos (19,55). En ese caso es importante investigar en la literatura los síntomas característicos de cada síndrome. Además, es de suma importancia documentar el mayor número de información de manera sistematizada sobre el micetismo a tratar.

Para ello se propone el uso de un formato único que incluya los diferentes datos (**Anexo 1**): sexo, edad, tipo de hongo (caracterizarlo), nombre común,

temporada (fecha), lugar de recolección, método de cocción, síntomas antes de llegar al hospital, período de latencia (horas), información clínica y de laboratorio, intervención terapéutica, tiempo de hospitalización, evolución del paciente y resultado final (recuperación completa, recuperación parcial con complicaciones o muerte) (15,46,66,103,104). A partir de estos formularios se podrían construir bases de datos que detallen múltiples variables provenientes de los archivos hospitalarios con información completa que permitan generar estadísticas certeras sobre la incidencia, caracterización y tratamientos de los síndromes.

Diversos autores plantean que el tratamiento debe ser dirigido por los síntomas y no por la identificación de los hongos (15). Sin embargo, para el pronóstico y diagnóstico adecuado es importante relacionar los síntomas, los hongos consumidos, la historia del paciente, la aparición de los síntomas y la clínica básica (48). Si se sospecha de una intoxicación por ciclopéptidos hay que implementar terapias más agresivas (55). A continuación, se presenta una síntesis de las acciones recomendadas, integradas en un esquema de atención y tratamiento de los casos de micetismo.

Tratamiento sintomático y de soporte (12,40):

- Rehidratación intravenosa con fluidos isotónicos, reemplazo de fluidos, corrección de la alteración de los electrolitos y de la coagulopatía (104).
- Administración de antieméticos: medicamentos que contribuyen a eliminar la emesis, náuseas y cinetosis (12).
- Apoyo sintomático: omeprazol, metoclopramida, butilescopolamina, vitamina K, etcétera. (55).

Medidas para la eliminación de toxinas (40):

- Administración de carbón activado: Absorbe las toxinas contribuyendo en su eliminación, aunque su efectividad está relacionada con la frecuencia de vómito y considerar la sensibilidad del paciente (12).
- Administración de diuréticos: Medicamentos que ayuden a eliminar las toxinas a través de los desechos orgánicos del paciente.

Empleo de tratamiento o antídotos (40):

- Determinación de las especies: Para poder administrar un tratamiento apropiado se debe determinar las especies responsables (12). En este sentido se recomienda colaborar con micólogos que ayuden a establecer la identidad taxonómica del o de los hongos responsable (66). Se ha documentado que la identificación correcta de los hongos ayuda a disminuir la tasa de mortalidad (55). Esta determinación se podrá realizar mediante el uso de técnicas micológicas o moleculares (PCR-DNA) a partir de muestras de restos de los esporomas, del guiso y de desechos orgánicos humanos (6,55,56).
- Detección de toxinas: Otra estrategia que ayuda a garantizar la administración de un tratamiento adecuado es la utilización de técnicas de detección de toxinas a partir de restos de hongos, del guiso o de orina (HPLC, RIA, ELISA, EPLC, LS; MS; MS) (12).
Cabe señalar que a pesar de que este esquema de atención y tratamiento general puede ser la base para la atención a esta problemática alrededor del mundo, se recomienda que los protocolos se adecuen a la realidad sociocultural de cada región en donde se presenten casos.

Incidencia de micetismos alrededor del mundo

Los micetismos son un fenómeno global con un alto potencial de morbilidad y mortalidad (17). Se han reportado casos de micetismos en 40 países alrededor del mundo (14,15,106–109,17,37,49,50,54,81,100,105). La incidencia varía notablemente entre los distintos rincones del mundo, esto es en función de las tradiciones, estilo de vida, factores nutricionales y la aparición de hongos silvestres (49). Países en donde las tradiciones culturales le asignan un papel importante a los hongos, las tasas de micetismos son mayores en comparación con países micofóbicos (12,16,49).

En general, la mortalidad anual promedio mundial por micetismo se estima en 200-250 personas (49). Es difícil determinar las tasas de morbilidad y la mortalidad anual (49), a nivel global es poco frecuente que los centros de información toxicológica mencionen directamente los micetismos (54). Aunado a esto, la mayoría de los médicos desconocen un protocolo de diagnóstico y atención específico (37), por lo cual se evidencia la necesidad de generar estrategias que permitan formar a médicos y enfermeras para hacer una admisión y un diagnóstico oportuno y preciso que les permita administrar el tratamiento adecuado y con ello disminuir la mortalidad (46).

Estados Unidos (12,19), España (40), Suiza (55), entre otros, son de los pocos países del mundo que cuentan con instituciones gubernamentales, organizaciones académicas y civiles o instancias privadas que atiendan y concentren la información alrededor de los casos de micetismos que permitan conocer cifras un poco más certeras sobre la incidencia de micetismos por país y a nivel mundial. Incluso, en instituciones especializadas en Estados Unidos (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, Asociación Micológica Norteamericana), plantean que sus estadísticas están subestimadas, ya que

generalmente solo incluyen los micetismos mortales y no se hace una separación estadística por los diferentes tipos de micetismos (19).

En Estados Unidos las instancias encargadas de monitorear las intoxicaciones plantean que la incidencia de micetismos al año en los últimos 20 años ha sido entre 50 y 100 casos; mientras que en países europeos el número se duplica (19). La mayoría de estos son del tipo gastrointestinal, sin consecuencias graves y en muy pocos casos se ha identificado la especie responsable (103). En el caso de los micetismos mortales, la mayoría de los decesos son provocados por *Amanita phalloides* o especies de ese mismo género que contienen amatoxinas (14,18,44,110). La identificación fiable de la causa de la intoxicación se ve obstaculizada por el hecho de que rara vez son determinados los hongos. La vinculación con micólogos permite un incremento en el número de especies reconocidas. Los porcentajes de identificación están por debajo del 10 % en lugares como Estados Unidos y China (49), países con mayor infraestructura e información sobre este fenómeno. En contraste, en países en donde no se pone atención en esta problemática, al tener muchos vacíos en la información es difícil establecer estadísticas claras (14,37,66,105,106).

A lo largo de la historia se han reportado casos (79) de micetismos masivos, relacionados con diferentes especies: *Cortinarius caperatus* en Polonia (73), *Amanita exitialis* en China (111), *Amanita* spp. secc. Phalloideae en México (14,37,106,112), *Lepiota brunneioncarnata*, *Hypholoma fasciculare* y *Coprinopsis atramentaria* en Irán, aunque los informes oficiales responsabilizaron a *Amanita virosa* (79).

China es uno de los países con mayor número de muertes al año (49). Nepal (113), Turquía (107), Tailandia (111) e Irán (79) son países con las tasas de mortalidad más altas. A pesar, de que en México las estadísticas sobre la incidencia de micetismos

no son claras y los datos existentes son subestimados, debido a que la información epidemiológica los agrupa en intoxicaciones del tipo no bacterianas o existe confusión en los diagnósticos (37), es el país de América con mayor incidencia de micetismos (14,66) En estados como Chiapas se ha reportado que la tasa de mortalidad por consumo de especies mortales del género *Amanita* es mayor a 50 % (37,112). En Australia (114), Canadá (111,115), EE. UU. (83,1169 y Suiza (55) presentan tasa de mortalidad muy bajas e incluso nulas su sistema de atención de emergencias ha contribuido en la reducción de la incidencia. En el caso específico de Suiza, la implementación de centros de verificación de las especies ha permitido que la cultura por la afición a la recolección de hongos silvestres haya crecido, en lugares en donde se distribuye una gran variedad de hongos establecen centros en los cuales hay personas especialistas voluntarias que ayudan a verificar las especies recolectadas por los visitantes, garantizando el consumo seguro de las especies (55). Los datos sobre los reportes de micetismos en África (117) y Sudamérica (118) no permite generar estadísticas confiables.

¿Por qué se dan los micetismos?

Las principales causas por la que se dan los caos de micetismos son debido a la ingesta pediátrica no intencional, la equivocación en el reconocimiento durante la recolección, ingesta por personas que intentan suicidio u homicidio y el consumo intencional en busca de efectos alucinógenos (14–16,40). La visión institucional, de micólogos y médicos, generaliza que las intoxicaciones se dan por ignorancia o desconocimiento preciso de las especies, responsabilizando a los pacientes por malas prácticas en la recolección o incluso por usar procesos tradicionales para eliminar las toxinas, planteando como

principal estrategia de prevención la prohibición del consumo de hongos silvestres (14,110,112). Hecho que sin duda pone en riesgo las prácticas tradicionales alrededor del consumo de hongos silvestres, lo que puede llevar al incremento en la incidencia de los casos (14,37,112). A pesar de que la mayoría de los reportes de micetismos a nivel mundial están relacionados con el consumo de especies silvestres existen reportes sobre el consumo de especies cultivadas (48).

Cabe resaltar que las intoxicaciones en Estados Unidos y Europa están más relacionadas con la recolección de hongos por aficionados. En Europa en las últimas décadas se ha observado un incremento en la incidencia el cual se ha relacionado con la gran afluencia de migrantes que se ven obligados a buscar este recurso sin conocerlo bien, esto como estrategia de sobrevivencia alimenticia para solventar su mala economía (18). Por otro lado, en muchos casos México se ha documentado que las intoxicaciones no son comprendidas por las personas, aseguran que los involucrados eran recolectores especialistas que se dedicaban a juntar y comercializar los hongos, actividad que habían dedicado toda su vida, por lo cual no se explican la confusión si ellos bien que los conocían. Por lo que, se la adjudican a percepciones locales que van desde la transformación de las especies comestibles en tóxicas hasta aspectos relacionados con castigos divinos, producto del desperdicio de los hongos comestibles cuando son abundantes (37). Por ello, es importante que la atención médica incluya la sensibilización y reconozca los saberes locales como otros esquemas de concebir el proceso salud enfermedad, a partir de su reconocimiento podría ayudar a identificar elementos culturales que ayuden a comprender el fenómeno y siente las bases para la generación de estrategias de prevención y atención adecuadas a los diferentes contextos en los cuales se dan los micetismos.

Consideraciones finales

A lo largo del texto, es claro que el problema sobre los micetismos a nivel mundial es muy complejo y va en aumento; involucra muchos aspectos que tienen que ver con tres amplias esferas: la de las especies tóxicas (biología, ecología, biogeografía, genética, etc.), la de las personas (sensibilidad, aspectos socioculturales, factores de riesgo, razones de las intoxicaciones, etc.) y la de la atención médica (conocimiento y capacitación, infraestructura, sensibilidad, etcétera).

Existen micetismos que han sido considerablemente estudiados y otros de reciente o esporádica documentación. Cabe señalar que el avance de las investigaciones ha sido en gran medida gracias al desarrollo y adopción de diferentes técnicas moleculares, tanto para análisis químicos como de DNA. Sin embargo, se evidencia la importancia del conocimiento local y los datos clínicos generados en instituciones de salud. En estos espacios es posible documentar gran cantidad de información que nos permita tener más elementos sobre los micetismos y la problemática asociada a ellos. Es evidente que la determinación de la especie involucrada y /o de la toxina es fundamental para administrar el tratamiento adecuado según su naturaleza.

También es claro, que las características asociadas a los micetismos dependen de la tradición cultural alrededor del consumo de hongos. Se observa que los países con mayor patrimonio micocultural, son aquellos que tienen la tasa de mortalidad más altas. Evidenciando, que a pesar de que existe un cúmulo de saberes locales que ha permitido a las culturas aprovechar este recurso a lo largo de la historia, su transformación e incluso erosión ha contribuido en la incidencia de los micetismos en comunidades originarias. La hipótesis central plantea que las personas se confunden y recolectan especies tóxicas,

en lugar de comestibles. Sin embargo, el tratamiento culinario, la forma de cocción, el almacenamiento post corte, el consumo abundante y constante, la combinación con alcohol u otros alimentos, la acumulación de agentes nocivos en los hongos durante su crecimiento (como metales pesados, pesticidas, sustancias radioactivas, etc.) y el uso intencional de especies tóxicas mortales y psicotrópicas son otros factores que pueden influir en que una persona se intoxique o no.

Se siguen encontrando nuevos hongos tóxicos. Algunas de las especies que han sido documentadas como comestibles, son relacionadas con casos de intoxicaciones. Esto nos indica que estamos lejos de generar un listado final sobre los hongos tóxicos distribuidos en el mundo. Conforme se identifican especies tóxicas nuevas, se abre la posibilidad a la generar preguntas alrededor de esta con un gran potencial para su investigación. El avance en el conocimiento científico alrededor de los hongos tóxicos genera la base para la aplicación de nuevas estrategias que permitan una mejor atención de los pacientes. La propuesta de clasificación de los micetismos que se documenta aquí, permite identificar de manera fácil las características principales que posibilitan llegar a establecer un diagnóstico de manera certera y rápida. Su agrupación con base en el cuadro clínico y mecanismo de daño brinda la posibilidad de generar una estrategia organizada para la atención del paciente. Sin duda, llegar a un diagnóstico certero es muy complicado, aunque se ha comprobado que el tiempo de latencia no debe utilizarse como patrón es importante considerarlo, ya que el tratamiento el tratamiento de soporte y eliminación de las toxinas es fundamental para las primeras etapas de la intoxicación.

A partir del panorama que se presentó, se evidencia la necesidad de generar en cada país instituciones especializadas que brinden la posibilidad de atender, educar y aumentar la investigación sobre

los micetismos. Aunado a esto, es necesario generar y aplicar protocolos de atención que considere las diferentes etapas del micetismo, así como las características socioculturales de los pacientes.

Otro aspecto de gran relevancia es el relacionado con la prevención. Para ello, se necesitan plantear diversas herramientas que permita ayudar a las personas conocer las especies comestibles de la región, así como las tóxicas con las que se pueden confundir. En lugares en donde existe una antigua tradición por su consumo, se deben establecer acciones que permitan conservar y fortalecer los saberes locales que han permitido que las culturas aprovechen de los múltiples beneficios que aportan. Además, es necesario considerar las concepciones locales acerca de este fenómeno para proponer estrategias de prevención con bases

culturales propias que respondan a las realidades de los pueblos. En países como Suiza las estrategias de prevención y de atención oportuna ha resultado ser muy eficientes para la reducción e incluso eliminación de la muerte por micetismos.

Agradecimientos

Agradecemos al proyecto PAPIME-PE213419 “Repositorio digital multimedia para la determinación de hongos comestibles y tóxicos de México” por el apoyo económico brindado para la ejecución de la presente investigación. Además, al CONACyT por otorgar la beca para la primera autora, así como al Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México por apoyar la investigación de la cual se desprende el presente capítulo.

Anexo 1. Cuestionario para casos de intoxicación por consumo de hongos silvestres

Nombre: _____ Género: _____ Edad: _____
Escolaridad: _____ Ocupación: _____

Casos de intoxicación

Datos del hongo y su recolección

1. ¿Qué hongo comió (nombre común en español y lengua originaria)?
2. ¿Cómo era? (forma, color, olor, sabor, ornamentación, etc.)
3. ¿En dónde crecía? (en la tierra, en el pasto, en troncos, etc.)
4. ¿En qué tipo de vegetación crecía?
5. ¿Cuándo se recolectó?
6. ¿Cómo lo preservó hasta el momento en el que lo cocinó?
7. ¿Quién lo recolectó?
8. ¿Con qué hongo lo confundió?

Forma de consumo

1. ¿Cómo lo comió?
2. ¿En dónde y cómo se cocinó? (utensilios, procedimiento de cocción e ingredientes anexo)
3. ¿Qué utensilios utilizó para comer el hongo?
4. ¿Con qué acompañó los hongos? (tortilla, pan, algún complemento diferente)
5. ¿Qué bebió? (agua, café, té, alcohol, etc.)
6. ¿Sobró algo del hongo del guiso, dónde está?

Síntomas

1. ¿Cuánto tiempo después de haberlo comido empezó a sentirse mal?
2. ¿Qué síntomas tuvo? (descripción clara, detallada y precisa)
3. ¿Cambio su forma de ser? (comportamiento)
4. ¿Qué hizo cuando se empezó a sentir mal?
5. ¿Tomó algún remedio-medicina?
6. ¿Comió algo más?

Referencias

- Hawksworth, D.L. *Mycol. Res.* 2001;105: 1422-32.
- O'Brien, H.E. *et al.* Fungal community analysis by large-scale sequencing of environmental samples. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005;71: 5544-50.
- Müller, G.M. and Schmit, J.P. Fungal biodiversity: What do we know? What can we predict? *Biodivers. Conserv.* 2007;16: 1-5.
- Müller, G.M. *et al.* Global diversity and distribution of macrofungi. *Biodivers. Conserv.* 2007;16: 37-48.
- Webster, J. and Weber, R. *Introduction to Fungi*, Third. Cambridge University Press. 2007.
- Walton, J. *The cyclic peptide toxins of amanita and other poisonous mushrooms.* 2018.
- Deacon, J. *Fungal Biology*, 2018, (4th ed) Blackwell, 2006.
- G. Lincoff, D.M. *Toxic and Hallucinogenic Mushroom Poisoning*, Van Nostrand Reinhold Company, 1977.
- Montoya Adriana, Méndez-Espinoza Claudia, Flores-Rivera Rodrigo, Kong Alejandro, E.-T.A. (2007) *Hongos tóxicos de Tlaxcala libro.pdf*, Instituto Nacional de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias, Universidad Autónoma de Tlaxcala.
- Turner, N. and Szczawinski, A. (1992). *Common Poisonous Plants and Mushrooms of North America*, 84.
- Boa, E. (2005). *Los hongos silvestres comestibles: Perspectiva global de su uso e importancia para la población*, FAO.
- Graeme, K.A. (2014). Mycetism: A Review of the Recent Literature. *J. Med. Toxicol.* 10, 173-189.
- Ramírez-Terrazo A, Garibay-Origel R, Reyes-Chilpa R, Casas A, Méndez-Espinoza C. (2023). Alternativas para la atención oportuna de las intoxicaciones por consumo de hongos en México, *Gac. Med. Mex.* 159(4), 309-321.
- Ramírez-Terrazo, A. *et al.* (2014). Una mirada al conocimiento tradicional sobre los hongos tóxicos en México. In *La etnomicología en México, estado del arte.* (1ra ed) (Moreno-Fuentes, A. and Garibay-Orijel, R., eds), pp. 116-145, Red de Etnoecología y Patrimonio Biocultural (CONACyT)-Universidad Autónoma de Hidalgo-Instituto de Biología (UNAM)-Sociedad Mexicana de Micología-Asociación Etnobiológica Mexicana, A. C.-Grupo Interdisciplinario para el Desarrollo de la Etnomicología.
- Eren, S.H. *et al.* (2010). Mushroom poisoning: Retrospective analysis of 294 cases. *Clinics* 65, 491-496.
- Lima, A.D.L. *et al.* (2012). Poisonous mushrooms; a review of the most common intoxications. *Nutr. Hosp.* 27, 402-408.
- Chan, C.K. *et al.* (2016) Mushroom poisoning in Hong Kong: a ten-year review. *Hong Kong Med. J. = Xianggang yi xue za zhi* 22, 124-130.
- White, J. *et al.* (2018). Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification. *Toxicon* 157, 53-65.
- Smith, M.R. and Davis, R.L. (2016). Mycetismus: A review. *Gastroenterol. Rep.* 4, 107-112.
- Samorini, G. (2012). *Mushroom effigies in world archaeology: from rock art to mushroom-stones.*
- Moreno-Fuentes, Á. (2007). Un acercamiento a la clasificación de los hongos. In *La sistemática, base del conocimiento de la biodiversidad*, pp. 95-102.

22. Rey Bueno, M. (2008). *Historia de las hierbas mágicas y medicinales*, Ediciones Nowtilus S. L. Doña.
23. Kendrick, B. (2011). Fungi and the History of Mycology. *eLS*. DOI: 10.1002/9780470015902.a0002320.pub2
24. Garibay-Orijel, R. (2000). *La etnomicología en el mundo pasado, presente y futuro*. Universidad Nacional Autónoma de México.
25. Ruan-Soto, F. *et al.* (2013). Evaluation of the degree of mycophilia-mycophobia among highland and lowland inhabitants from Chiapas, Mexico. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 9.
26. Lowy, B. (1971). New records of mushroom stones from Guatemala. *Mycologia.* 63, 983-993.
27. Guzmán, G. (2011). El uso tradicional de los hongos sagrados: pasado y presente. *Etnobiología.* 9, 1-21.
28. Akers, B.P. *et al.* (2011). A Prehistoric Mural in Spain Depicting Neurotropic Psilocybe Mushrooms? *Econ. Bot.* 65, 121-128.
29. Yamin-Pasternak, S. (2011). Ethnomycology: Fungi and Mushrooms in Cultural Entanglements. In *Ethnobiology* (E. Anderson, Deborah Pearsall, Eugene Hunn, N. T., ed), pp. 420, John Wiley & Sons, Inc.
30. Garibay-Orijel, R. *et al.* (2012). Women care about local knowledge, experiences from ethnomycology. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 8.
31. Guissou, K.M.L. *et al.* (2008). Declining wild mushroom recognition and usage in Burkina Faso. *Econ. Bot.* 62, 530-539.
32. Garibay-Orijel, Roberto, Ruan-Soto, Felipe, & Estrada-Martínez, E. (2010). El conocimiento micológico tradicional, motor para el desarrollo del aprovechamiento de los hongos comestibles y medicinales. In *Hacia un desarrollo sostenible del sistema de produccion-consumo de los hongos comestibles y medicinales en Latinoamérica: avances y perspectivas en el siglo XXI*. (Martínez-Carrera, D., ed), pp. 243-270.
33. Hansepi, P. and Teron, R. (2018). Eschewing poisons: An ingenious wisdom of foraging macrofungi by Karbi ethnic group in North East India. *Curr. Sci.* 115, 1328-1333.
34. Ruan-Soto, F. (2007). 50 años de etnomicología en México. *Lacandonia*, 97-108.
35. Martínez-Carrera Daniel, Curvetto N., Sobal M., Morales P., M. V. (2010). *Hacia un Desarrollo Sostenible del Sistema de Producción-Consumo de los Hongos Comestibles y Medicinales en Latinoamérica: Avances y Prespectivas en el Siglo XXI*, Red Latinoamericana de Hongos Comestibles y Medicinales.
36. Ramírez-Terrazo, A. (2017). *Importancia cultural y conocimiento local de los hongos no comestibles*. Universidad Nacional Autónoma de México.
37. Ruan-Soto, F. (2018). Intoxicaciones por consumo de hongos silvestres entre los tsotsiles de Chamula, Chiapas, México. *Soc. y Ambient.* DOI: 10.31840/sya.v0i17.1838
38. Ruan-Soto, F. (2018). Recolección de hongos comestibles silvestres y estrategias para el reconocimiento de especies tóxicas entre los tsotsiles de Chamula, Chiapas, México. *Sci. Fungorum* 48, 1-13.
39. Durkheim, É. (2012). *Las formas elementales de la vida religiosa*, Instituto de Ecología, A. C.
40. Piqueras-Carrasco, J. (2014). Mushroom poisoning, an update. *Rev. Esp. Med. Leg.* 40, 19-29
41. Michelot, D. and Melendez-Howell, L.M. (2003). Amanita muscaria: Chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. *Mycol. Res.* 107, 131-146.

42. Bautista Gonzalez, J. A. (2013). *Conocimiento tradicional de hongos medicinales en seis localidades diferentes del país*. Universidad Nacional Autónoma de México.
43. Graeme, K.A. (2014). *Mycetism: Una revisión de la literatura reciente*.
44. Erden, A. *et al.* (2013). Acute liver failure caused by mushroom poisoning: A case report and review of the literature. *Int. Med. Case Rep. J.* 6, 85-90.
45. Gawlikowski, T. *et al.* (2015). Edible mushroom-related poisoning: A study on circumstances of mushroom collection, transport, and storage. *Hum. Exp. Toxicol.* 34, 718-724.
46. Pajoumand, A. *et al.* (2005). A retrospective study of mushroom poisoning in Iran. *Hum. Exp. Toxicol.* 24, 609-613.
47. Diaz, J.H. (2016). Mistaken Mushroom Poisonings. *Wilderness Environ. Med.* 27, 330-335.
48. Sönmez, B.M. *et al.* (2015). Acil servise başvuran mantar zehirlenmesi olgularının demografik ve klinik özellikleri. *J. Clin. Anal. Med.* 6, 469-472.
49. Govorushko, S. *et al.* (2019). Poisoning associated with the use of mushrooms: A review of the global pattern and main characteristics. *Food Chem. Toxicol.* 128, 267-279.
50. Schenk-Jaeger, K.M. *et al.* (2012). Mushroom poisoning: A study on circumstances of exposure and patterns of toxicity. *Eur. J. Intern. Med.* 23, e85-e91.
51. Pérez-Silva, Evangelina y Herrera-Suárez, T. (1991). *Iconografía de Macromicetos de México I Amanita*, Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México.
52. McIlvaine, C. and M.R.K. (1973). *One Thousand American Fungi*, Dover.
53. Ammirati, J.F., Traquair, J.A., Horgen, P.A. (1985). *Poisonous Mushrooms of the Northern United States and Canada*, University of Minnesota Press.
54. Sánchez, D.R. *et al.* (1999). Los micetismos y su relevancia en medicina. *Rev. Iberoam. Micol.* 16, 121-125.
55. Schmutz, M. *et al.* (2018). Mushroom poisoning: a retrospective study concerning 11-years of admissions in a Swiss Emergency Department. *Intern. Emerg. Med.* 13, 59-67.
56. Cai, Q. *et al.* (2014). Multi-locus phylogeny of lethal amanitas: Implications for species diversity and historical biogeography. *BMC Evol. Biol.* 14, 1-16.
57. Bresinsky, Andrea. and Besl, H. (1990). *A colour atlas of poisonous fungi: a handbook for pharmacists, doctors, and biologists*, Wolfe Pub.
58. Pomilio, A.B. *et al.* (2019). Micetismos: Parte 2: Síndromes con sintomatología demorada y latencia muy larga. *Acta bioquímica clínica Latinoam.* 53, 79-107.
59. Wong, J.H. and Ng, T.B. (2006). Toxins from Basidiomycete Fungi (mushroom): Amatoxins, Phallotoxins, and Virotoxins. In *Handbook of Biologically Active Peptides* pp. 131-135.
60. Gonmori, Kunio and Yoshioka, N. (2005). Mushroom toxins. In *Drugs and poisons in humans: a handbook of practical analysis* (Suzuki O, W. K., ed), pp. 469-480.
61. Puschner, B. (2012). Mushroom toxins. In *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Second Edi. pp. 1140-1151, Elsevier Academic Press Inc.
62. Marinov, P. *et al.* (2018). Mushrooms Intoxications. *J. IMAB - Annu. Proceeding (Scientific Pap.* 24, 1887-1890.

63. Kervégant, M. *et al.* (2013). Phalloides syndrome poisoning after ingestion of lepiota mushrooms. *Wilderness Environ. Med.* 24, 170-172.
64. Diaz, J.H. (2018). Amatoxin-Containing Mushroom Poisonings: Species, Toxidromes, Treatments, and Outcomes. *Wilderness Environ. Med.* 29, 111-118.
65. Kantola, T. *et al.* (2009). Early molecular adsorbents recirculating system treatment of Amanita mushroom poisoning. *Ther. Apher. Dial.* 13, 399-403.
66. Méndez-Navarro, J. *et al.* (2011). Hepatotoxicity from ingestion of wild mushrooms of the genus amanita section phalloideae collected in Mexico City: Two case reports. *Ann. Hepatol.* 10, 568-574.
67. Rodríguez-Maldonado, M.G. *et al.* (2008). Intoxicación por hongos: A propósito de un niño con falla hepática. *Rev. Mex. Pediatría* 75, 171-174.
68. Sánchez-Ramírez, S. *et al.* (2015). In and out of refugia: Historical patterns of diversity and demography in the North American Caesar's mushroom species complex. *Mol. Ecol.* 24, 5938-5956.
69. Varvenne, D. *et al.* (2015). Amatoxin-containing mushroom (*Lepiota brunneoincarnata*) familial poisoning. *Pediatr. Emerg. Care.* 31, 277-278.
70. Yilmaz, I. *et al.* (2014). Clinical importance of toxin concentration in Amanita verna mushroom. *Toxicon.* 87, 68-75.
71. Zhou, Z.Y. *et al.* (2012). Evidence for the natural toxins from the mushroom *Trogia venenata* as a cause of sudden unexpected death in Yunnan Province, China. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 51, 2368-2370.
72. Dinis-Oliveira, R.J. *et al.* (2016). Human and experimental toxicology of orellanine. *Hum. Exp. Toxicol.* 35, 1016-1029.
73. Anantharam, P. *et al.* (2016). Improved tissue-based analytical test methods for orellanine, a biomarker of cortinarius mushroom intoxication. *Toxins (Basel).* 8, 1-16.
74. Hedman, H. *et al.* (2017). Long-term clinical outcome for patients poisoned by the fungal nephrotoxin orellanine. *BMC Nephrol.* 18, 14-18.
75. Singer R, Smith AH. Mycological investigation on teonanacatl, the Mexican hallucinogenic mushroom II. A taxonomic monograph of *Psilocybe*, section *Caerulescentes*. *Mycologia.* 1958;50:262-303.
76. Kosentka, P. *et al.* (2013) Evolution of the Toxins Muscarine and Psilocybin in a Family of Mushroom-Forming Fungi. *PLoS One* 8.
77. George, P. and Hegde, N. (2013) Muscarinic toxicity among family members after consumption of mushrooms. *Toxicol. Int.* 20, 113-115.
78. Cassidy, N. *et al.* (2011) Mushroom poisoning in Ireland: The collaboration between the National Poisons Information Centre and expert mycologists. *Clin. Toxicol.* 49, 171-176.
79. Soltaninejad, K. (2018). Outbreak of mushroom poisoning in Iran: April-May, 2018. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 9, 152-156
80. Silva, E.P. and Herrera, T. *Micetismo Gastrointestinal en Mexico.* 15.
81. Ahishali, E. *et al.* (2012). Approach to mushroom intoxication and treatment: Can we decrease mortality? *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 36, 139-145.
82. Leudang, S. *et al.* (2017). DNA-based identification of gastrointestinal irritant mushrooms in the genus *Chlorophyllum*: A food poisoning case in Thailand. *J. Heal. Res.* 31, 41-49.

83. Perisetti, A. *et al.* (2018). Mushroom Poisoning Mimicking Painless Progressive Jaundice: A Case Report with Review of the Literature. *Cureus*. 10.
84. Saviuc, P. *et al.* (2010). Can morels (*Morchella* sp.) induce a toxic neurological syndrome? *Clin. Toxicol.* 48, 365-372.
85. Brandão, José Luís, Pinheiro, J., Pinho, D., Silva, Correia da, Fragoso, G., Costa, M. I., Silva, A. (2011). Intoxicação por cogumelos em Portugal. *Acta Med Port*, 24(S2), 269-278.
86. Beatriz, A. *et al.* (2019). *Micetismos*. Parte 3: Síndromes tempranos gastrointestinales.
87. Rzymiski, P. and Klimaszuk, P. (2019). Comment on "Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification." *Toxicon*. 159, 63-64.
88. White, J. *et al.* Reply to Rzymiski and Klimaszuk regarding comment on "Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification". *Toxicon*, 160. (2019). Elsevier, 59.
89. Klimaszuk, P. and Rzymiski, P. (2018). The Yellow Knight Fights Back: Toxicological, Epidemiological, and Survey Studies Defend Edibility of *Tricholoma equestre*. *Toxins (Basel)*. 10.
90. Kraft, J. *et al.* (1998). Biological effects of the dihydroorotate dehydrogenase inhibitor polyporic acid, a toxic constituent of the mushroom *Hapalopilus rutilans*, in rats and humans. *Arch. Toxicol.* 72, 711-721.
91. Villa, A.F. *et al.* (2013). Tender Nesting Polypore (*Hapalopilus rutilans*) poisoning: Report of two cases. *Clin. Toxicol.* 51, 798-800.
92. Saikawa, Y. *et al.* (2001). Toxic principles of a poisonous mushroom *Podostroma cornu-damae*. *Tetrahedron*. 57, 8277-8281.
93. Kim, H.N. *et al.* (2016). Two cases of incidental *Podostroma cornu-damae* poisoning. *Clin. Exp. Emerg. Med.* 3, 186-189.
94. Park, J. (2016). A giant magnetoresistive reader platform for quantitative lateral flow immunoassays. *Sensors Actuators, A Phys.* 250, 55-59.
95. Shi, G.Q. *et al.* (2012). Hypoglycemia and death in mice following experimental exposure to an extract of *Trogia venenata* mushrooms. *PLoS One* 7, 3-7.
96. Shi, G.Q. *et al.* (2012). Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, *Trogia venenata*, in rural yunnan province, China. *PLoS One*. 7.
97. Kretz, O. *et al.* (1991). Characterization of bolesatine, a toxic protein from the mushroom *Boletus satanas* Lenz and its effects on kidney cells. *Toxicology*. 66, 213-224.
98. Patočka, J. (2018). Bolesatine, a Toxic Protein from the Mushroom *Rubroboletus satanas*. *Mil. Med. Sci. Lett.* 87, 14-20.
99. Broussard, C.N. *et al.* (2001). Mushroom poisoning-from diarrhea to liver transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* 96, 3195-3198.
100. Syed, V.A. *et al.* (2009). Scenario of mushroom poisoning in a tertiary care hospital. *J. Nepal Med. Assoc.* 48, 296-300.
101. Karvellas, C.J. *et al.* (2016) Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America. *Liver Int.* 36, 1043-1050.
102. Rahmani, F. *et al.* (2015). Acute hepatorenal failure in a patient following consumption of mushrooms: A case report. *Iran. Red Crescent Med. J.* 17, 1-4.
103. Brandenburg, W.E. and Ward, K.J. (2018). Mushroom poisoning epidemiology in the United States. *Mycologia*. 110, 637-641.

104. Schmutz, M. *et al.* (2018). Mushroom poisoning: a retrospective study concerning 11-years of admissions in a Swiss Emergency Department. *Intern. Emerg. Med.* 13, 59-67.
105. Pérez-Moreno, Jesús; Pérez-Moreno, Alicia; Ferrera-Cerrato, R. (1994). Multiple fatal mycetism caused by *Amanita virosa*. *Myvopathologia*. 125, 3-4.
106. Pérez-Moreno, J. and Ferrera-Cerrato, R. (1995). A review of mushroom poisoning in Mexico. *Food Addit. Contam.* 12, 355-360.
107. Yardan, T. *et al.* (2010). Wild mushroom poisonings in the Middle Black Sea region in Turkey: Analyses of 6 years. *Hum. Exp. Toxicol.* 29, 767-771.
108. Durukan, P. *et al.* (2007). Poisoning from wild mushrooms in Eastern Anatolia region: Analyses of 5 years. *Hum. Exp. Toxicol.* 26, 579-582.
109. Chaudhary, S. *et al.* (2013). Clinical profile and outcome of patients presenting with mushroom poisoning in a tertiary care center of eastern Nepal. *J. Nepal Med. Assoc.* 52, 543-548.
110. Patowary, B. (1970). Mushroom Poisoning-an overview. *J. Coll. Med. Sci.* 6, 56-61.
111. Parnmen, S. *et al.* (2016). Molecular identification of poisonous mushrooms using nuclear ITS region and peptide toxins: A retrospective study on fatal cases in Thailand. *J. Toxicol. Sci.* 41, 65-76.
112. Ruan-Soto, F. *et al.* (2011). Intoxicaciones mortales por consumo de hongos: una cadena de errores. *Eco Front. Rev. cuatrimestral de Divulg. la Cienc.*
113. Adhikari, M.K. *et al.* (2006). Ethnomycological Knowledge on Uses of Wild Mushrooms in Western and Central Nepal. *Our Nat.* 3, 13-19.
114. Robert, D.M. *et al.* (2013). *Amanita phalloides* poisoning and treatment with silibinin in the Australian capital territory and New South Wales. *Med. J. Aust.* 198, 43-47.
115. Berch, S.M. (2017). The Death Cap mushroom (*Amanita phalloides*) moves to a native tree in Victoria, British. *Botany*. 95 (4), 435-440.
116. Smith, M.R. and Davis, R.L. (2016). Mycetismus: one revision. 4, 107-112.
117. Tagwireyi, D. *et al.* (2016). Pattern and Epidemiology of Poisoning in the East African Region: A Literature Review. *J. Toxicol.* 2016, 8789624.
118. Matamoros, M. (2019). *Micetismo: Reporte de dos casos fatales y revisión bibliográfica.*

Biología molecular aplicada a la micología médica

Rogelio de Jesús Treviño Rangel

Introducción

El diagnóstico temprano de infecciones fúngicas, incluida la identificación precisa del hongo causante y, cuando sea posible, de la resistencia antifúngica, es fundamental para el manejo adecuado del paciente y la mejora de los resultados.

Si bien el cultivo y la microscopía siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico micológico, la sensibilidad y la especificidad de dichos métodos son limitadas; los cultivos son lentos (hasta cuatro semanas) y dependen de que la muestra contenga elementos fúngicos viables. Están surgiendo hongos con resistencia antifúngica adquirida clínica y ambientalmente, y es posible que se pasen por alto especies crípticas con resistencias intrínsecas. Por lo tanto, existe la necesidad de sistemas de diagnóstico más sensibles y específicos para infecciones fúngicas, no solo para detectar directamente patógenos fúngicos en muestras clínicas, sino también para una detección más rápida de la resistencia a los antifúngicos.

Las técnicas de diagnóstico molecular se han incorporado al espectro de herramientas propias de la microbiología clínica, en primer lugar, como una opción que supera las dificultades de detección de organismos no cultivables o de difícil/lento desarrollo *in vitro*, pero, además, con la ventaja frente a las técnicas basadas en el cultivo, de la mayor rapidez de obtención de resultados.

El diagnóstico molecular se basa principalmente en dos grandes pilares: la hibridación y los métodos de amplificación de los ácidos nucleicos. Estos métodos permiten aumentar la sensibilidad y la rapidez de la detección fúngica y, además, identificar al patógeno sin necesidad de cultivarlo. Adicionalmente, una clara ventaja de los métodos de detección de ácidos nucleicos frente al cultivo es la posibilidad de detección de patógenos en muestras de pacientes que están recibiendo terapia antifúngica, ya que la viabilidad del hongo no es imprescindible para el diagnóstico.

Técnicas de extracción

La preparación de la muestra puede tener un impacto muy significativo en la sensibilidad y reproducibilidad del método diagnóstico. En general, el método de preparación de la muestra debe liberar el ADN intracelular, rompiendo la pared de la célula fúngica, la membrana citoplasmática y la membrana nuclear. Además, debe concentrar las moléculas diana del ADN que puedan estar presentes en pequeñas cantidades y debe eliminar los restos de proteínas, contaminantes, posibles inhibidores y otros materiales extraños, sin que se degrade el ácido nucleico (1).

Existe una gran diversidad de protocolos y técnicas de extracción. Las diferencias entre ellos se centran fundamentalmente en el método de ruptura de estructuras celulares. En este sentido, no todos los hongos presentan las mismas necesidades, ya que mientras que algunos se lisan de manera sencilla con un choque osmótico y detergentes, otros precisan de la combinación de varias estrategias para poder exponer el material genético. En general, los mecanismos de ruptura y lisis de pared y membranas pueden ser de tres tipos: mecánico, osmótico y enzimático o bioquímico, pudiéndose combinar entre ellos.

A pesar de tanta variedad, existen protocolos ya estandarizados de uso muy frecuente para una gran cantidad de hongos. Entre los protocolos de extracción caseros, el publicado por White y col. es uno de los más populares (2). Por otra parte, entre los estuches comerciales de extracción, Microbial DNA Isolation Kit (Mo Bio Laboratorios, E.U.A.) y QIAmp DNA Mini Kit (QIAGEN, E.U.A.) son fiables, aunque de costo elevado. Actualmente se dispone también en el mercado de extractores automatizados de ácidos nucleicos, el MagNA Pure 24 (Roche Diagnostics, Alemania) y QIAcube (QIAGEN, E.U.A.) son los representantes por excelencia.

En caso de no disponer de un protocolo estandarizado, algunos detalles prácticos pueden ayudar a elegir entre los disponibles. Un aspecto importante es el tipo de muestra (con o sin inhibidores) y la cantidad de que se dispone de la misma.

En general los métodos de biología molecular no requieren de grandes cantidades de muestra, pero en ocasiones hay que tenerlo en cuenta para elegir métodos con alto rendimiento (3). Por otra parte, es muy importante valorar la presencia de la diana a detectar. Algunos métodos de extracción suponen una pérdida importante de ADN, o una dilución sustancial de este durante el procesado de la muestra.

Cuando la técnica molecular elegida incluye la amplificación de la diana, el problema es menor que si se han elegido técnicas de hibridación u otras que no multiplican la secuencia a detectar. Las dianas que están presentes en un alto número de copias a lo largo del genoma del hongo originan menos problemas en este sentido.

Si además se utilizan técnicas de amplificación de estas, el efecto de pérdida de ADN asociado a la extracción es menor. Por último, es imprescindible tener en cuenta las peculiaridades del hongo a detectar, especialmente la posible presencia de estructuras celulares que limiten la efectividad de la extracción, como por ejemplo la presencia de cápsula. Algunos protocolos de extracción requieren combinar más de un método de lisis celular para garantizar esta ruptura.

La eficacia diagnóstica de los distintos métodos moleculares dependerá en gran medida de la técnica de extracción adoptada. En términos generales, los métodos de extracción deben seguir protocolos universales y, si es posible, deben estar comercializados. Además, se debe intentar mejorar su capacidad de concentración y purificación de los ácidos nucleicos mediante procesos de automatización o mediante tratamientos específicos (sonicación, congelación, etcétera).



Figura 1. Representación esquemática de la secuencia de ADN que codifica ARN ribosomal fúngico (tomado de Wickes & Wiederhold (8).

Habitualmente, la ruptura de las estructuras celulares fúngicas se realiza mediante diferentes métodos: mecánicos, involucran tratamientos como la sonicación, congelación, agitación con micro perlas de vidrio, etc.; químicos, precisan de la utilización de detergentes o agentes químicos (SDS, Tritón X-100, urea, etc.); y finalmente, los métodos enzimáticos, en los cuales se emplean desde luego enzimas para facilitar la ruptura de estructuras fúngicas (lisozima, proteinasa K, quitinasa, etc.).

Además de la ruptura de la pared y otras estructuras, todos los protocolos deben incluir agentes que precipiten y “limpien” de restos celulares la muestra. Para ello, lo más frecuente es aplicar la denominada “extracción fenólica” que, después del sistema que corresponda de ruptura de estructuras celulares, permite obtener una muestra de ácido nucleico limpia y en cantidad suficiente.

Selección de la molécula diana

Las moléculas empleadas como blanco para el desarrollo e implementación de protocolos para el diagnóstico de infecciones fúngicas incluyen tanto genes mitocondriales como nucleares, de una o múltiples copias (1). En general, los métodos de diagnóstico molecular que utilizan genes multicopia ofrecen mejores resultados que aquellos que emplean genes con una sola copia. La diana multicopia más utilizada son los genes ribosómicos. De un modo práctico, pueden considerarse las dianas ribosómicas y las no ribosómicas

como dos categorías diferenciadas para valorar los distintos métodos de detección de hongos.

Entre las dianas no ribosómicas se incluyen las secuencias que codifican: a) proteínas funcionales, como el citocromo P450 (4) y b) proteínas estructurales (gen de la actina o proteínas ribosómicas) (5). También se han utilizado como dianas secuencias que amplifican telómeros de genes mitocondriales (6) y secuencias no específicas y arbitrarias que se emplean para hibridación y amplificación aleatoria por PCR (7).

Por otra parte, la región genómica más frecuentemente utilizada para detectar ADN fúngico e identificar especies, es la que incluye el complejo ribosomal (genes 18S, 5.8S y 28S) (Figura 1). Estos genes contienen secuencias conservadas comunes a todos los hongos y también, dominios variables y regiones espaciadoras internas (ITS), altamente variables.

Las secuencias conservadas se pueden emplear para detectar infección fúngica, mientras que las variables se pueden utilizar para la identificación de las especies implicadas. Esta región, además, se encuentra en el genoma en un alto número de copias, lo que garantiza la sensibilidad del método de detección.

Técnicas de amplificación y detección

Las técnicas de amplificación utilizan como base la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Ésta consiste en la localización de secuencias específicas del genoma por complementariedad de bases y, una vez halladas, la polimerasa las copia múltiples veces

amplificando su presencia y, por tanto, su señal. El producto de PCR, también conocido como “amplificación”, se suele detectar mediante electroforesis en gel de agarosa, teñido con un agente intercalante del ADN, habitualmente bromuro de etidio.

La PCR amplifica una región específica del genoma mediante la utilización de cebadores o “iniciadores”. Diferenciándose entre las que usan cebadores específicos (búsqueda orientada) y aquellas que usan cebadores universales para detectar cualquier tipo de ADN fúngico en la muestra clínica. En el primer caso, un resultado positivo en la PCR ya indica el género o especie fúngica; en el segundo, solo indica la presencia de un hongo en la muestra, pero sin conocer su especie. Posteriormente, para identificar la especie se puede elegir entre una amplia gama de técnicas moleculares, cada una de ellas con sus respectivas ventajas e inconvenientes.

Entre las principales técnicas moleculares de amplificación podemos mencionar las siguientes:

- **PCR punto final (convencional).** Amplificación con una pareja de cebadores específicos de género o especie, dependiendo del objetivo del protocolo.
- **PCR anidada.** Esta técnica incorpora una segunda pareja de cebadores para una segunda ronda de amplificación en la que se utiliza como diana el producto amplificado en la primera PCR. Una modificación de esta técnica es la denominada “PCR-semianidada”, en la que la segunda PCR mantiene uno de los cebadores de la primera y añade uno nuevo que acorta la región amplificada y detecta fragmentos más específicos, generalmente especie-específicos. La PCR anidada posee una elevada especificidad y sensibilidad; sin embargo, debido a esta última, se incrementa el riesgo de falsos positivos, ya sea por contaminación cruzada o ambiental.
- **PCR múltiple (o multiplex).** En esta técnica, varias parejas de cebadores se utilizan en una misma PCR. Este método ha sido ensayado en identificación de hongos filamentosos (9) y diferentes especies de *Candida* (10,11).
- **PCR con posterior hibridación con sondas específicas.** Se trata de una PCR con cebadores universales seguida de hibridación con sondas de oligonucleótidos especie-específicas. Este método ha sido empleado en la identificación de varios patógenos fúngicos (12).
- **PCR en tiempo real.** Con esta técnica, la recolección y el análisis de datos se producen al mismo tiempo que la reacción de amplificación. Para ello, al mismo tubo de reacción se añaden marcadores de ADN o sondas fluorescentes; de esta forma, durante la amplificación se mide la aparición de ciertos componentes y así es posible recoger y analizar los datos en tiempo real. Con esta técnica no hay transferencia de muestras, no se añaden nuevos reactivos ni tampoco se utiliza el gel de agarosa para ver los resultados, por lo que se minimiza el problema de contaminaciones. La cantidad de ADN diana inicial determina el incremento de fluorescencia que se va obteniendo en cada ciclo de amplificación. Uno de los sistemas más utilizados en los laboratorios clínicos es el *LightCycler* (Roche Diagnostics, Alemania).

Diagnóstico molecular de infecciones fúngicas

Los avances en las tecnologías de diagnóstico molecular sin duda alguna han mejorado el panorama para el diagnóstico y la identificación de hongos, permitiendo una variedad de pruebas para el diagnóstico y/o detección de infecciones fúngicas en pacientes en riesgo, con tiempos de respuesta rápidos y cubriendo una amplia

gama de micosis. El aumento de la experiencia con los ensayos de PCR para detectar directamente hongos en muestras clínicas con estudios de validación clínica ha colocado a estos tipos de ensayos bien encaminados

a convertirse en una rutina en los laboratorios clínicos. Algunos ejemplos de pruebas moleculares comercialmente disponibles y de utilidad en Micología Médica se enlistan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Lista de algunas pruebas moleculares disponibles comercialmente para la detección de patógenos fúngicos

Producto	Fabricante (ubicación)	Técnica molecular	Molécula diana	Especie (s) fúngica (s)
Affigene <i>Aspergillus</i> tracer	Cepheid (Rolling Meadows, IL, E.U.A.)	PCR tiempo real	NE	<i>Aspergillus</i> spp.
artus® <i>Aspergillus</i> diff. RG PCR	Qiagen (Düsseldorf, Alemania)	PCR tiempo real multiplex	NE	<i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. flavus</i>
AsperGenius® Species	PathoNostics B.V. (Maastricht, Países Bajos)	PCR tiempo real multiplex	28S ADNr	Complejo <i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>Aspergillus</i> spp.
AspID	OlmDiagnostics (Newcastle, Reino Unido)	PCR tiempo real multiplex	NE	<i>Aspergillus</i> spp., <i>A. terreus</i>
FungiPlex® <i>Aspergillus</i>	Bruker Daltonik GmbH (Bremen, Alemania)	PCR tiempo real multiplex	NE	<i>Aspergillus</i> spp. (<i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i>)
LightCycler Septifast	Roche Diagnostics (Mannheim, Alemania)	PCR tiempo real multiplex	Región ITS	<i>A. fumigatus</i> y <i>Candida</i> spp.
Magicplex Sepsis Real-Time Test	Seegne (Seúl, Coreal del Sur)	PCR tiempo real multiplex	NE	<i>A. fumigatus</i> y <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. tropicalis</i>)
CandID® y AurisID®	OlmDiagnostics (Newcastle, Reino Unido)	PCR tiempo real multiplex	NE	<i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. tropicalis</i> , <i>C. auris</i>
FilmArray Blood Culture Identification Panel (require hemocultivo positivo)	BioFire Diagnostics (Salt Lake city, Utah, E.U.A.)	PCR tiempo real multiplex	NE	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. tropicalis</i>
FungiPlex® <i>Candida</i>	Bruker Daltonik GmbH (Bremen, Alemania)	PCR tiempo real multiplex	NE	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> y <i>C. krusei</i>
T2Candida	T2 Biosystems (Lexington, MA, E.U.A.)	Resonancia magnética T2	Región ITS2	<i>C. albicans</i> / <i>C. tropicalis</i> , complejo <i>C. glabrata</i> / <i>C. krusei</i> y complejo <i>C. parapsilosis</i>

MucorGenius®	PathoNostics B.V. (Maastricht, Países Bajos)	PCR tiempo real multiplex	NE	Pan-Mucorales: <i>Rhizopus</i> spp., <i>Mucor</i> spp., <i>Lichtheimia</i> spp., <i>Cunninghamella</i> spp. y <i>Rhizomucor</i> spp.
PneumoGenius®	PathoNostics B.V. (Maastricht, Países Bajos)	PCR tiempo real multiplex	Subunidad ribosómica mayor y mutaciones 165 (Thr55Ala) y 171 (Pro57Ser) en gen <i>fas</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
PneumoID®	OlmDiagnostics (Newcastle, Reino Unido)	PCR tiempo real multiplex	NE	<i>Pneumocystis jirovecii</i>

PCR: reacción en cadena de la polimerasa, ITS: espaciador transcripcional interno, NE: no especificado.

La amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR es el método más ampliamente extendido para el diagnóstico molecular directo de patógenos fúngicos en especímenes clínicos (1). Es importante tener en cuenta que las contaminaciones y los falsos positivos son frecuentes, particularmente con hongos que causan infecciones oportunistas y que además son contaminantes habituales del laboratorio, como *Rhizopus*, *Aspergillus*, *Penicillium*, etc. Por ello, las técnicas de amplificación cuantitativas, como la PCR en tiempo real, están desplazando a los métodos basados en la PCR convencional, ya que la primera presenta varias ventajas entre las que destacan, la posibilidad de introducir puntos de corte para la interpretación de los resultados, aumentando la especificidad de la técnica, así como la automatización de la amplificación, visualización e interpretación de los resultados.

La estandarización de pruebas moleculares para la detección de *Aspergillus* permite sólidas comparaciones entre laboratorios y, de hecho, se ha incluido como biomarcador para aspergilosis invasiva en ensayos clínicos. Ensayos moleculares que detectan directamente *Candida* spp. en hemocultivos

tienen un buen potencial para usarse junto con otros biomarcadores fúngicos para estimar la probabilidad de infección.

Se prevé que a medida que otros ensayos específicos de género/especie avancen hacia la estandarización, también desempeñarán un papel más importante en los diagnósticos de rutina, al igual que los ensayos moleculares que permiten la detección simultánea de patógenos y sus principales marcadores de resistencia.

Métodos moleculares

Algunos de los métodos moleculares más relevantes que se han venido empleado en el campo de la Micología Médica son los que se describen a continuación:

- **PCR.** Es una técnica básica de biología molecular que consiste en la replicación exponencial *in vitro* de una molécula de ADN, genómico o complementario, por medio de ciclos repetidos realizados a tres distintas temperaturas. En cada uno de estos ciclos las moléculas de ADN

se amplifican de manera exponencial. La longitud del amplicón la determina los cebadores, de cuyo diseño depende el éxito de la reacción. Los cebadores deben ser específicos, no formar estructuras secundarias ni hibridaciones inespecíficas entre ellos u alguna otra región de la hebra de ADN.

- **RFLP (fragmentos de restricción de longitud polimórfica).** En esta técnica, el ADN genómico es escindido con una endonucleasa de restricción que corta con determinada frecuencia para dar como resultado un polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción dependiente de secuencia (13). Esto se puede visualizar separando los fragmentos generados mediante electroforesis en gel de agarosa. Los patrones de bandeo resultantes muestran variaciones entre cepas como resultado de la naturaleza polimórfica de las secuencias de los sitios de restricción o como resultado de deleciones e inserciones en los tramos de ADN entre los sitios de escisión. El análisis de restricciones es rápido, fácil y económico, pero los patrones obtenidos pudieran llegar a ser complejos y, por lo tanto, difíciles de comparar.
- **AFLP (polimorfismo de longitud de fragmento amplificado).** Se trata de una técnica de identificación de huellas dactilares de ADN basada en PCR (*DNA fingerprinting*) (14). Brevemente, el procedimiento comienza con la digestión del ADN genómico mediante dos endonucleasas de restricción seguido de la ligadura de adaptadores a los extremos de los fragmentos de restricción. Posteriormente, tiene lugar la amplificación de los fragmentos mediante PCR utilizando dos cebadores complementarios a las secuencias del sitio de restricción y del adaptador. Para reducir la cantidad de amplicones resultantes, normalmente se añaden de uno a tres nucleótidos selectivos a los

extremos 3' de los cebadores. Luego, se amplifica un subconjunto de fragmentos de restricción que albergan una secuencia complementaria a la extensión del cebador adyacente al sitio de restricción. Finalmente, los fragmentos amplificados se separan mediante electroforesis en gel y se analizan. Un perfil típico de AFLP representa entre 50 y 100 bandas, lo que aumenta en gran medida el poder discriminatorio y facilita su uso en estudios epidemiológicos. Sin embargo, el gasto y la experiencia necesarios desalientan su uso rutinario.

- **Secuenciación.** La forma más precisa de comparar cepas o clonas es secuenciar sus genomas completos. Desde luego, este enfoque es un tanto impráctico para el uso rutinario. En lugar de ello, se pueden amplificar partes de un gen fúngico seleccionado y comparar las secuencias resultantes (15). Sin embargo, centrarse en un solo fragmento variable difícilmente proporcionará datos suficientes para la tipificación de cepas y, por lo general, es adecuado únicamente para la identificación de especie. Incluir más locus en la secuenciación y la comparación consecutiva puede aumentar el poder discriminatorio. A la fecha, el uso más complejo y prometedor de la secuenciación con fines de tipificación está representado por el enfoque de tipificación de secuencias multilocus (MLST). Este se centra en el polimorfismo de nucleótidos de fragmentos internos de varios genes constitutivos, donde cada combinación de alelos única determina un tipo de secuencia de cepa. Los fragmentos de los genes constitutivos se amplifican primero mediante PCR y luego se secuencian. Este enfoque tiene muchas ventajas: proporciona resultados inequívocos, portátiles y fáciles de estandarizar. Se puede lograr una reproducibilidad absoluta entre laboratorios, permitiendo realizar estudios epidemiológicos globales.

Referencias

1. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 465-484.
2. White TJ, Bruns T, Lee S, Taylor S. Amplifications and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics, p. 315-322. En: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ (Eds.) *PCR Protocols: A guide to methods and applications*. San Diego, Academic Press, Inc, 1990.
3. Ferrer C, Colom F, Frases S, Mulet E, Abad JL, Alio JL. Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S ribosomal DNA typing in ocular infections. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 2873-2879.
4. Khan ZU, Mustafa AS. Detection of *Candida* species by polymerase chain reaction (PCR) in blood samples of experimentally infected mice and patients with suspected candidemia. *Microbiol Res.* 2001; 156: 95-102.
5. Kan VL. Polymerase chain reaction for the diagnosis of candidemia. *J Infect Dis.* 1993; 168: 779-783.
6. Nosek J, Tomaska L, Rycovska A, Fukuhara H. Mitochondrial telomeres as molecular markers for identification of the opportunistic yeast pathogen *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 1283-1289.
7. Liu D, Coloe S, Baird R, Pedersen J. Application of PCR to the identification of dermatophyte fungi. *J Med Microbiol.* 2000; 49: 493-497.
8. Wickes BL & Wiederhold NP. Molecular diagnostics in medical mycology. *Nat Commun.* 2018; 9: 5135.
9. Luo G, Mitchell TG. Rapid identification of pathogenic fungi directly from cultures by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 2860-2865.
10. Chang HC, Leaw SN, Huang AH, Wu TL, Chang TC. Rapid identification of yeasts in positive blood cultures by a multiplex PCR method. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 3466-3471.
11. Fujita SI, Senda Y, Nakaguchi S, Hashimoto T. Multiplex PCR using internal transcribed spacer 1 and 2 regions for rapid detection and identification of yeast strains. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 3617-3622.
12. Wahyuningsih R, Freisleben HJ, Sonntag HG, Schnitzler P. Simple and rapid detection of *Candida albicans* DNA in serum by PCR for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3016-3021.
13. Trtkova J, Raclavsky V. Molecular-genetic approaches to identification and typing of pathogenic *Candida* yeasts. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006; 150: 51-61.
14. Vos P, Hogers R, Bleeker M, Reijans M, van der Lee T, Hornes M, Frijters A, Pot J, Peleman J, Kuiper M, Zabeau M. AFLP: a new technique for DNA fingerprinting. *Nucleic Acids Res.* 1995; 23: 4407-4414.
15. Chen SCA, Halliday CL, Meyer W. A review of nucleic acidbased diagnostic tests for systemic mycoses with an emphasis on polymerase chain reaction-based assays. *Med Mycol.* 2002; 40: 333-357.

Herramientas para el diagnóstico micológico en medicina veterinaria

Carolina Segundo Zaragoza

Introducción

Las micosis son enfermedades de distribución mundial, causadas por hongos patógenos que afectan al hombre y a los animales. La relevancia de las micosis en los animales radica en el carácter zoonótico de estos procesos infecciosos y de las pérdidas económicas que se derivan al afectar a animales dedicados a la producción. La mayoría de los hongos se encuentran en la naturaleza y se estima que en el mundo existen alrededor de 1.5 millones de especies, de las cuales solo se han descrito aproximadamente 400 especies fúngicas patógenas al hombre y a los animales (1-2).

En general, los hongos son cosmopolitas, por lo que su presencia en una lesión no necesariamente los implica como patógenos primarios (3), razón por la que el conjunto y uso adecuado de herramientas diagnósticas son útiles para realizar un diagnóstico certero y oportuno. Entre los métodos de diagnóstico de las micosis se incluyen: 1) Clínico (signos y

síntomas), 2) Micológico (aislamiento e identificación del agente causal), 3) Histopatológico (daño en tejidos y morfología del hongo involucrado), 4) Inmunológico (detección de anticuerpos y antígenos fúngicos) y 5) Molecular (estudio de los ácidos nucleicos) (4).

En micología veterinaria, además de la identificación y diagnóstico de los hongos patógenos de importancia veterinaria, se estudia la respuesta inmune y la fisiopatología de las infecciones fúngicas en los animales, así como la epidemiología, prevención, control y su erradicación. Además de las micosis, en Micología Veterinaria el estudio de los hongos productores de micotoxinas es de suma importancia, debido al elevado grado de contaminación que producen en los alimentos destinados para el consumo de los animales (5).

Las micosis en los animales se clasifican en: Micosis superficiales, cutáneas y sistémicas (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Principales micosis que afectan a los animales domésticos

Micosis	Especie animal afectada	Género y especie de hongo	Manifestación clínica
Dermatomicosis	Gatos, perros	<i>Microsporum canis</i>	Micosis superficial en tejido queratinizado
	Bovinos	<i>Trichophyton verrucosum</i>	
	Cerdos de Guinea	<i>Arthroderma benhamiae</i>	
	Gatos, perros, conejos, roedores (ratones, chinchillas)	<i>Arthroderma vanbreuseghemii</i>	
	Equinos	<i>Trichophyton equinum</i> <i>Microsporum equinum</i>	
	Erizos	<i>Trichophyton erinaceii</i>	
	Mono, aves, perros	<i>Trichophyton simii</i>	
	Pollos	<i>Trichophyton gallinae</i>	
	Roedores, topillos	<i>Microsporum persicolor</i>	
	Cerdos	<i>Microsporum nanum</i>	
	Equinos, monos	<i>Trichophyton bullosum</i>	
Aspergilosis	Perros y gatos	<i>Aspergillus felis</i> <i>Aspergillus udagawae</i> <i>Aspergillus viridinutans</i>	Infecciones sinusal, broncopulmonares y diseminadas
	Rumiantes	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Neumonía micótica, gastroenteritis, placentitis, abortos y mastitis
	Equinos	<i>Aspergillus</i> spp	Infección de la bolsa gutural, Queratomicosis y neumonías
	Mamíferos marinos	<i>Aspergillus</i> spp	Infección pulmonar primaria o secundaria crónica por estrés fisiológico o inmunosupresión
Mucormicosis	Rumiantes	<i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizomucor</i> , <i>Lichteimia</i> (<i>Absidia</i>), <i>Apophysomyces</i> , <i>Cunninghamella</i> y <i>Saksenaea</i>	Mucormicosis respiratoria, gastrointestinal o sistémica. Aborto
	Caballos		Sistema respiratorio y gastrointestinal, diseminación sistémica a múltiples órganos, infección en piel ocasional
	Cerdos		No común, lesiones en pulmones, tracto gastrointestinal y nódulos linfáticos
	Perros y gatos		Enteritis, infección sistémica
	Diversas especies aviares		Raros reportes de órganos respiratorios y tracto gastrointestinal
	Delfines, visón y focas		Casos raros afección respiratoria e intestinal

Micosis	Especie animal afectada	Género y especie de hongo	Manifestación clínica
Candidiasis	Aves	<i>Candida</i> spp	Candidiasis oral y gastrointestinal
		<i>Candida albicans</i>	Candidosis pulmonar, cutánea y miocarditis
		<i>Candida guilliermondii</i>	Infección articular
		<i>C. albicans</i> y <i>Candida glabrata</i>	Peritonitis
		<i>Candida albicans</i> <i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i>	Dermatitis, otitis externa
	Perros	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i>	Tracto urinario (candiduria, cistitis)
		<i>Candida albicans</i> <i>Candida</i> spp	Candidiasis diseminada, endoftalmitis, pericarditis, espondilitis
		<i>C. albicans</i>	Queratitis
	Gatos	<i>Candida</i> spp	Neumonía
		<i>C. parapsilosis</i>	Rinitis granulomatosa
		<i>C. albicans</i>	Tracto urinario, granuloma intestinal, pio tórax
		<i>Candida</i> spp	Candiduria, cistitis, candidiasis diseminada
	Rumiantes (bovinos)	<i>Candida albicans</i> <i>Candida catenulata</i> <i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida kefyr</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida maltosa</i> <i>Candida rugosa</i> y otras	Mastitis
	Alpacas, llamas, guanaco	<i>C. albicans</i>	Candidiasis diseminada
	Camellos	<i>Candida</i> spp	Dermatitis
	Ovejas		Candidiasis diseminada

Micosis	Especie animal afectada	Género y especie de hongo	Manifestación clínica
	Caballos	<i>Candida</i> spp	Queratitis, artritis, Candidosis oral, candidosis gastroesofágica
		<i>Candida parapsilosis</i>	Endocarditis
		<i>Candida albicans</i>	Candidosis sistémica
		<i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida kefyr</i>	Aborto
	Cerdos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis mucocutánea
Criptococosis	Perros y Gatos	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>grubii</i>	Tracto respiratorio bajo Granulomas subcutáneos Infección diseminada Sistema nervioso central
	Rumiantes	<i>C. gatti</i>	Mastitis
	Caballos		Infección respiratoria
Coccidioidomicosis	Perros	<i>Coccidioides immitis</i> <i>Coccidioides posadasii</i>	Infecciones respiratorias y diseminadas
Histoplasmosis	Mamíferos (incluyendo el humano)	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	Infección pulmonar y sistémica
	Humanos y otros primates	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	Linfadenopatías Infección diseminada en piel e hígado
	Equinos (caballos, mulas y burros) Perros Gatos Tejones Humano	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>farcinosum</i>	Afección en piel y en sistema linfático subcutáneo
Paracoccidioidomicosis	Perros Armadillos	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Paracoccidioides lutzii</i>	Micosis sistémica
Blastomicosis	Perros Humanos Gatos y caballos (ocasional)	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	
Chitridiomicosis	Ranas Salamandras Sapos	<i>Batrachochytrium dendrobatidis</i> (Bd)	Infección letal en la piel
Síndrome de nariz blanca	Murciélagos	<i>Pseudogymnoascus destructans</i> (Pd)	Afecciones severas en las membranas de las alas

Tomado y adaptado de: Moriello *et al.* (2017) y Seyedmousavi *et al.* (2018).

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico de una micosis puede realizarse mediante la observación directa y el aislamiento del agente causal, método que permite confirmar la presencia de algunos hongos. Por su parte, la histopatología es una herramienta excelente, sobre todo en casos donde los hongos son de difícil aislamiento o que hasta la fecha no han sido cultivables. La inmunología, es una herramienta muy útil en casos de una micosis sistémica, que permite la detección de anticuerpos y antígenos circulantes en el animal. Por lo que se refiere al estudio de los ácidos nucleicos mediante diversos métodos moleculares, se ha logrado conocer un mayor número de géneros y especies de hongos que causan daño a los animales y al humano (3,6,7,8).

Diagnóstico micológico

La mayoría de los agentes causales de micosis se pueden identificar por métodos micológicos, que incluyen: observación directa del agente causal; aislamiento del hongo involucrado; y la identificación basada en características morfológicas y fisiológicas (9).

Observación microscópica directa. Se basa en la observación de estructuras del hongo involucrado directamente en la(s) muestra(s) clínica(s) obtenidas de la zona de lesión en los animales. Para realizar la observación de la muestra, se requiere utilizar sustancias aclarantes, como el hidróxido de potasio (KOH) al 20 o 40 % (**Figura 1**) o con tinciones de Gram y azul de lactofenol (10).

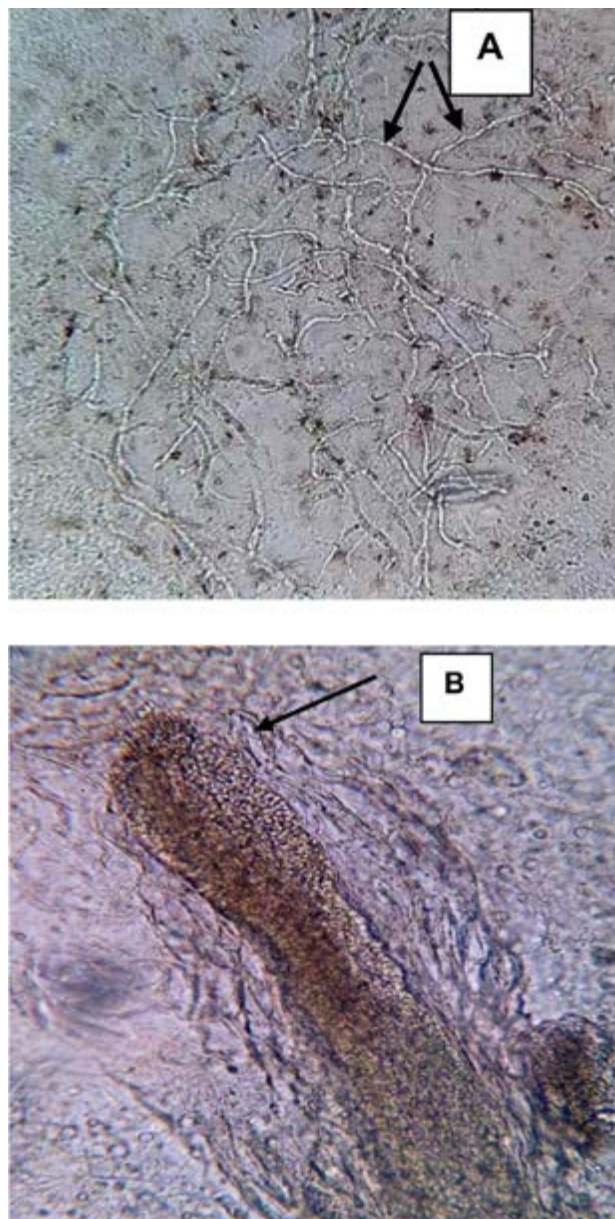


Figura 1. Examen directo con hidróxido de potasio al 20 %. A) Muestra de piel con presencia de gran cantidad de hifas características de los dermatofitos. B) Muestra de pelo cubierto con conidios, por la disposición a lo largo del pelo, se le conoce como "sábana de esporas". 40X.

Aislamiento de los hongos levaduriformes y filamentosos se realiza, utilizando medios como: agar dextrosa Sabouraud (SDA), SDA adicionado con antibacterianos como cloranfenicol, gentamicina, entre otros y cicloheximida (**Figura 2**), medio de Niger, agar dextrosa Papa (ADP), entre los más comunes (10). El tiempo de incubación y la temperatura dependerán del hongo involucrado. En general para hongos filamentosos, la temperatura promedio oscila entre 25° y 30 °C, mientras que para los hongos levaduriformes de 30 °C a 37 °C. Algunos géneros micóticos, se consideran termo tolerantes, por lo que en ocasiones es necesaria su incubación a 40 °C.



Figura 2. Siembra de muestras clínicas por la técnica de punto aislado. En una placa de Petri con agar dextrosa Sabouraud adicionado con cloranfenicol y cicloheximida, se colocaron las escamas de piel de un équido en siete puntos aislados. Después de 15 días de incubación a 30°C, se observó el desarrollo de *T. mentagrophytes*.

La identificación, en el caso de hongos filamentosos, se basa en características macroscópicas y microscópicas. La tinción de azul de lactofenol (**Figura 3**), los micro cultivos (10) seriados y el cultivo en medios que favorezcan la esporulación, son útiles para la identificación de hongos filamentosos hasta nivel de género y especie.

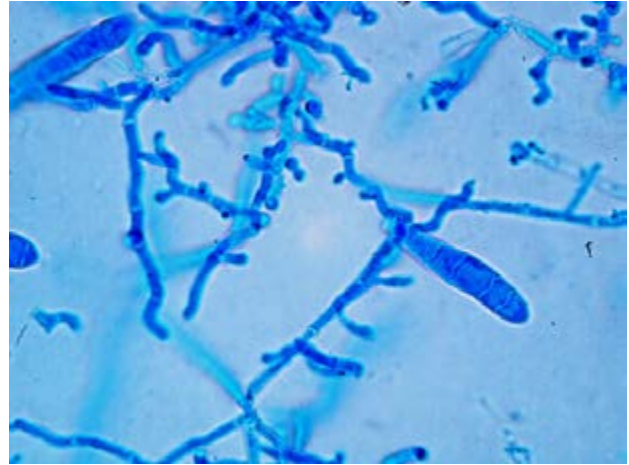


Figura 3. Tinción con azul de lactofenol. De un cultivo de *T. mentagrophytes* se realizó la tinción, y se observaron micro y macroconidias características de este dermatofito. 40X

Por lo que se refiere a las levaduras, además de las características macroscópicas (**Figura 4**) y microscópicas (**Figura 5**), es necesario incluir pruebas bioquímicas como: reducción de nitratos, fermentación y asimilación de carbohidratos (**Figura 6a y b**), producción de ureasa (**Figura 7**), entre otras.

El diagnóstico inmunológico es útil principalmente en casos de micosis sistémicas o invasivas. Aun cuando los hongos estimulan tanto la respuesta inmune celular y humoral, esta última es la base de diversos métodos inmunológicos para el diagnóstico de micosis, además del desarrollo de vacunas (8).



Figura 4. Cultivo de levaduras en SDA con 48 h de incubación a 37°C. Las colonias se observan de color blanco de consistencia cremosa y bordes lisos.

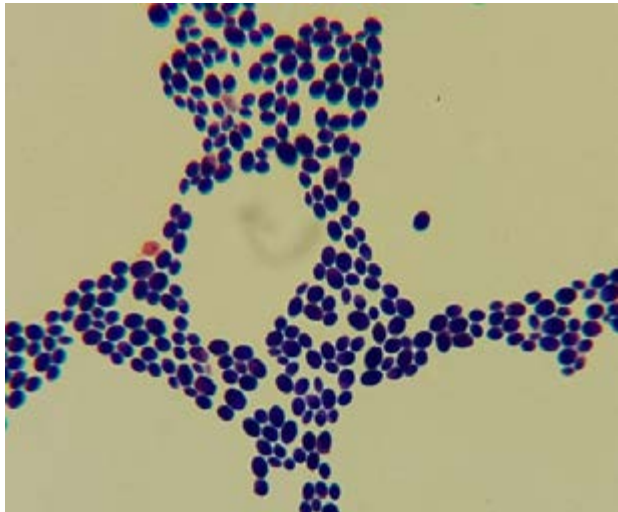


Figura 5. Tinción de Gram. Los blastoconidios de *C. glabrata* se tiñen de grampositivos, al microscopio se observan de color morado y forma ovalada. 100X

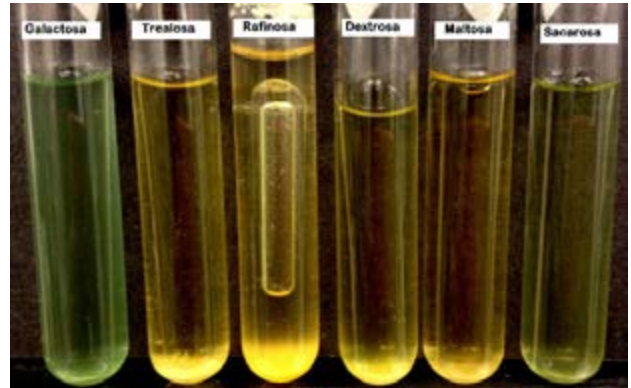


Figura 6a. Prueba de fermentación de carbohidratos (utilización del carbohidrato por vía anaerobia). La prueba se realizó con colonias de levaduras de *C. tropicalis* desarrolladas en SDA con 48 h de desarrollo a 37°C. Los tubos en color verde, son negativos a la fermentación del carbohidrato, mientras que los de color amarillo y con formación de burbujas por la producción de CO_2 son positivos a la prueba.



Figura 6b. Arriba. Prueba de fermentación de carbohidratos (utilización del carbohidrato por vía anaerobia). La prueba se realizó con colonias de levaduras de *C. tropicalis* desarrolladas en SDA con 48 h de desarrollo a 37°C. Los tubos en color verde son negativos a la fermentación del carbohidrato, mientras que los de color amarillo y con formación de burbujas por la producción de CO_2 son positivos a la prueba.

Abajo. Prueba de asimilación de carbohidratos (utilización del carbohidrato por vía aerobia). La prueba se realizó con colonias de levaduras de *C. tropicalis* desarrolladas en SDA con 48 h de desarrollo a 37°C. Los tubos en color rojo son negativos a la asimilación del carbohidrato, mientras que los de color amarillo son positivos a la prueba.



Figura 7. Producción de ureasa. La prueba se realizó en caldo urea, utilizando un cultivo de *C. neoformans* var. *neoformans*. La producción de la enzima, es negativa cuando no hay variación de color en el medio, en caso de que el hongo la presente el medio cambia a color rojo magenta.

Diagnóstico inmunológico

En un proceso sistémico, es factible detectar en el suero de los pacientes, los antígenos fúngicos, así como los anticuerpos producidos contra ellos, de tal modo que las pruebas inmunodiagnósticas, están encaminadas a la detección de cualquiera de estas moléculas circulantes en el animal (6).

Algunos de los ensayos más comunes para el diagnóstico de micosis sistémicas o invasivas, incluyen:

- c)** Pruebas de inmunodoble difusión en gel (11), útil para:
 - Aspergilosis
 - Histoplasmosis
 - Coccidioidomicosis (**Figura 8**)
- d)** Fijación de complemento (11), para:
 - Coccidioidomicosis
- e)** Inmunoabsorción ligado a enzimas también conocido como **ELISA** (11-13) por sus siglas en inglés (enzyme-linked immunosorbent assay), para:

- Candidosis/Candidiasis
- Aspergilosis

- f)** Aglutinación con partículas de látex para (14):
 - Criptococosis

- g)** Pruebas intradérmicas, para:
 - Coccidioidomicosis en perros
 - Dermatofitosis en animales domésticos

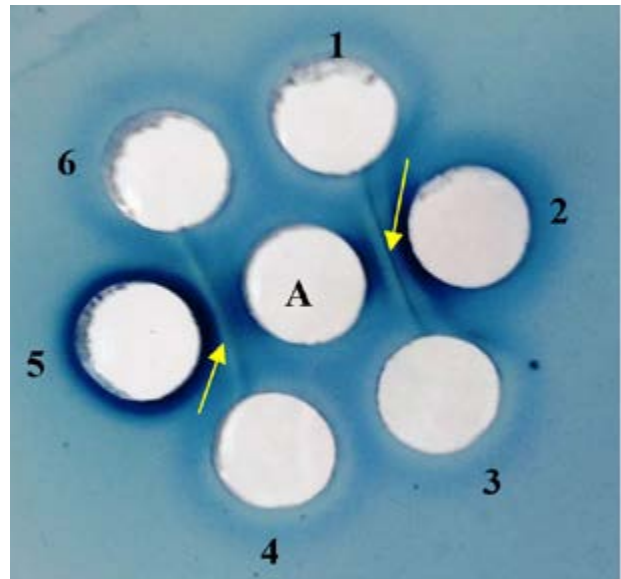


Figura 8. Prueba de inmuno-doble difusión para *Coccidioides immitis*. Se utilizó gel de agar purificado al 1 %, en el pozo central se encuentra el antígeno (extracto crudo) y en los pozos externos sueros de perros con sospecha de coccidioidomicosis. Los sueros 2 y 5 son positivos al observarse la banda de identidad antígeno-anticuerpo.

Diagnóstico histopatológico

Es útil en hongos de difícil aislamiento, desarrollo lento o en aquellos que hasta la fecha no han sido cultivables. Las diversas tinciones utilizadas en histopatología permiten observar la morfología de los hongos y el daño al tejido afectado, favoreciendo el diagnóstico de las micosis en patología veterinaria (15,16).

En el caso de las micosis en animales, el análisis histopatológico es de especial relevancia, ya que, en muchos de los casos clínicos, las muestras no llegan al laboratorio de micología para el aislamiento del agente y gracias a la histopatología, son casos que no pasan desapercibidos (15).

Entre las tinciones histopatológicas utilizadas para la adecuada visualización de hongos en tejidos, se encuentran:

Tinciones de rutina, útil en algunos casos micóticos, ejemplo de este tipo de tinciones, es la de hematoxilina eosina (15) (HE), y en micología es muy útil para dermatofitos (**Figura 9**), tejido dañado por especies del género *Aspergillus* (**Figura 10**), y mucorales. Una desventaja, es que no permite detectar a la mayoría de los hongos patógenos.

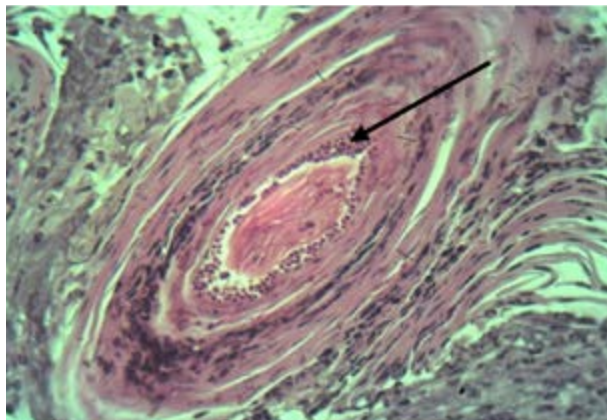


Figura 9. Corte histopatológico de un folículo piloso teñido con HE, mostrando gran cantidad de microconidios características de dermatofitos. 40X. Foto: Cortesía Gilberto Chávez Gris.

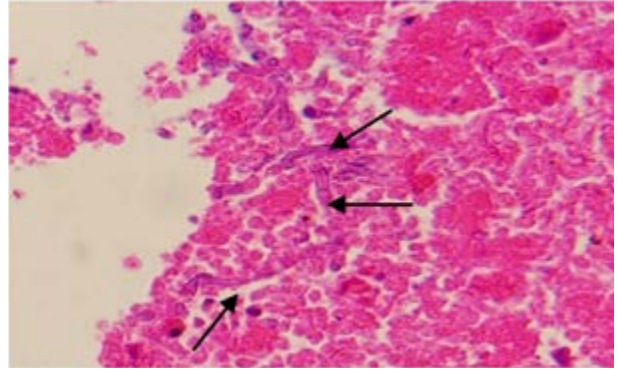


Figura 10. Corte histopatológico de placenta teñida con HE, se observan hifas septadas compatibles con *Aspergillus fumigatus*. Foto: Cortesía Irma Eugenia Candanosa Aranda.

Tinciones especiales, estas tinciones son muy útiles, porque permiten la observación morfológica del hongo además de evaluar la reacción tisular. Ejemplos de estas tinciones son: a) Ácido Peryódico de Schiff (PAS), b) Gridley, c) Gomori-Grocott, d) Mucicarmín de Meyer (15).

Las micosis que pueden ser evaluadas mediante técnicas histopatológicas se describen en el **Cuadro 2**.

Cuadro 2. Principales micosis en animales diagnosticadas mediante técnicas histopatológicas

Micosis	Géneros y especie de hongos	Lesiones y tinción utilizada
Dermatofitosis		HE. Las lesiones se restringen al estrato córneo de la epidermis, a los folículos pilosos, piel y uñas.
Seudomicetoma dermatofítico	<i>Microsporum</i> spp y <i>Trichophyton</i> spp	PAS y Gomori Grocott. Daño en la dermis y tejido subcutáneo, provocando lesiones nodulares, en ocasiones con formación de fístulas que producen exudado en el cual se pueden encontrar gránulos blanquecinos.
Micetoma eumicético	<i>Pseudoallescheria</i> spp o <i>Curvularia</i> spp.	PAS. Lesiones subcutáneas, semejantes a las del pseudomicetoma dermatofítico
Feohifomicosis	70 especies diferentes de hongos ambientales	PAS. Lesiones macroscópicas ulcerativas o nodulares. La diferencia con el micetoma es la ausencia de gránulos en las lesiones.
Infecciones por <i>Malassezia</i>	<i>M. pachydermatis</i>	PAS. Problemas en piel de perros con pelo corto y escaso, observándose lesiones en la epidermis y en los folículos pilosos.
Aspergilosis	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. terreus</i>	PAS, Gomori Grocott y Gridley. Las lesiones son a nivel respiratorio, aunque estos hongos también se han visto involucrados en problemas digestivos, placentitis, mastitis y abortos bovinos y ovinos, entre otros.
Zigomicosis	<i>Absidia</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> y <i>Rhizomucor</i> <i>Basidiobolus</i> y <i>Conidiobolus</i>	HE y Gomori Grocott. Problemas digestivos y abortos.
Candidiasis	<i>Candida</i> spp	HE, Gram, PAS y Gomori Grocott. En tejidos dañados se pueden observar los blastoconidios, pseudohifas e incluso hifas verdaderas.
Criptococosis	<i>Cryptococcus</i>	PAS y Mucicarmín de Mayer. En tejidos se puede visualizar la levadura con un halo sin color que corresponde a la cápsula, esta última puede ser teñida y observada con la tinción de Mucicarmín de Mayer.
Blastomicosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	HE. Lesiones respiratorias, cutáneas o diseminadas.
Esporotricosis	<i>Sporothrix schenckii</i>	PAS. Estos hongos levaduriformes pleomórficos pueden ser observados con PAS y Grocott.
Coccidioidomicosis	<i>Coccidioides immitis</i>	HE y PAS. Esférulas son de gran tamaño y fácilmente visibles con PAS.
Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	PAS y Gomori Grocott. Visualización en las células fagocíticas.
	<i>Pneumocystis carinii</i>	Gomori-Grocott. En las lesiones pulmonares se observan los organismos esféricos, basófilos de 3 y 8 µm

Tomado de: Pérez, et al. 2000

Diagnóstico molecular

La identificación de los hongos por métodos fenotípicos y bioquímicos conlleva una serie de pruebas que toma varios días, por lo que las herramientas moleculares, son una adecuada alternativa, al reducir el tiempo del diagnóstico (17).

Las nuevas estrategias para la detección de hongos causantes de micosis, en particular las de carácter invasivo, incluye las herramientas moleculares, las cuales se basan en estudios de biomarcadores que se encuentran en sus ácidos nucleicos, el ácido desoxirribonucleico (ADN) y ribonucleico (ARN) de los hongos (11,17).

La utilidad de los métodos moleculares en el diagnóstico de las micosis incluye:

- c. Detección directa de los ácidos nucleicos de los hongos patógenos.
- d. Identificación de cultivos positivos a nivel de género y especie.
- e. Corroborar la identificación mediante características macroscópicas, microscópicas y bioquímicas.
- f. Tipificación molecular y análisis filogenéticos.
- g. Identificación rápida de mecanismos de resistencia antifungal.

Entre las técnicas moleculares que se han descrito para la identificación de hongos a nivel de género y especie, se encuentran:

- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).** Es una técnica que permite obtener *in vitro* un gran número de copias de fragmentos específicos de ADN, basándose en un principio muy sencillo: la utilización de mecanismos similares a los empleados por la propia célula

en la replicación del ADN durante la división celular (6,11,17,18).

- **Análisis del polimorfismo del ADN amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD).** Denominada también por otros autores AP-PCR (Arbitrarily Primed PCR) o DAF (DNA Amplification Fingerprinting) se basa en la amplificación simultánea de múltiples fragmentos de ADN nuclear mediante PCR. Los perfiles obtenidos mediante RAPD pueden permitir la diferenciación de los ADNs a nivel de especie, o incluso a nivel de individuo (6,11,17,18).
- **PCR en tiempo real.** Es una técnica que combina la amplificación y la detección en un mismo paso, al correlacionar el producto de la PCR de cada uno de los ciclos con una señal de intensidad de fluorescencia. Posee características importantes como alta especificidad, rango amplio de detección (de 1 a 10⁷ equivalentes genómicos de la secuencia blanco) y rapidez en la visualización del producto, ya que no es necesario realizar una electroforesis posterior (6,11,17,18).
- **Sondas de Hibridación.** Las moléculas de ADN o ARN sintético son muy empleadas como “sondas” en Ingeniería genética, para detectar, vía hibridación del ácido nucleico, las secuencias específicas de ADN o ARN (6,11,17,18).
- **Polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).** Esta técnica permite diferenciar distintos microorganismos mediante el análisis de patrones de bandas, derivados de la ruptura de sus respectivos ADNs. Estos patrones, conocidos como perfiles de restricción del ADN, se originan por la actividad de las enzimas endonucleasas de restricción (6,11,17,18).

- **Análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción de regiones amplificadas por PCR (PCR-RFLP).** Consiste en el uso combinado de la técnica de RFLP y la técnica de PCR. De esta manera, se amplifican fragmentos de ADN específicos mediante PCR y posteriormente se tratan con enzimas de restricción, que los cortan en fragmentos más pequeños (6,11,17,18).
- **Microarreglos.** Un microarreglo de ADN (también denominado DNA chip, oligonucleótido DNA chip o gene chip) consiste en múltiples fragmentos de ADN complementario (cada uno de los cuales representa un gen diferente) adheridos a un soporte físico concreto (vidrio, plástico). Los microarreglos de ADN incluyen entre 9,000 y 40,000 fragmentos de ADNc (genes) por cm² (6,11,17,18).
- **Espectrometría de masas.** La tecnología MALDI-TOF MS (matrix assisted laser desorption ionization-time of flight-mass spectrometry/desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo), basada en el espectrómetro de masas, es una técnica que permite la identificación de hongos filamentosos y levaduriformes, mediante el análisis de sus proteínas, principalmente de origen ribosomal. El espectro de masas obtenido es específico para cada género y especie (6,11,17,18).

Algunos ejemplos de hongos en los que se han utilizado herramientas moleculares para su identificación son: *Aspergillus/Penicillium* sp, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp, *Coccidioides immitis*, *Complejo Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia* spp, *Mucor* spp, *Pneumocystis jirovecii*, *Pseudoallescheria/Scedosporium*, *Saccharomyces cerevisiae* (6,11,17,18,19).

Conclusión

La identificación de los hongos debe ser integral, de tal modo que las observaciones y resultados obtenidos de todas las herramientas diagnósticas, permitan su certera y rápida identificación, en particular de aquellos que ponen en riesgo la producción y la salud de los animales. Por lo que entre más alternativas para su diagnóstico e identificación se desarrollen, será en beneficio del bienestar animal y de la micología veterinaria.

Agradecimiento

Trabajo financiado por el Programa de Apoyo a Proyectos para la Innovación y Mejoramiento de la Enseñanza. PAPIIME PE 205522. DGAPA.UNAM.

Referencias

- Mueller GM, Schmit JP. Fungal biodiversity: what do we know? What can we predict? *Biodivers Conserv*. 2007; 16: 1-5. DOI 10.1007/s10531-006-9117-7.
- López M. Ecología de los hongos patógenos para el hombre, *Revista Mexicana de Micología*. 2005; 21: 85-92.
- Pérez J y Carrasco L. Diagnóstico histopatológico de micosis en patología veterinaria, *Rev Iberoam Micol*. 2000; 17: S18-S22.
- Blanco JL, García ME. Presente y futuro del diagnóstico inmunológico de las micosis animales, *Rev Iberoam Micol*. 2000; 17: S23-S28.
- Seyedmousavi S, Bosco S, Hoog S, Ebel F, Elad D, Gomes R, Jacobsen I, Jensen H, Martel A, Mignon B, Pasmans F, Piecková E, Rodríguez A, Singh K, Vicente V, Wibbelt G, Wiederhold N, Guillot J. Fungal infections in animals: a patchwork of different situations, *Medical Mycology*. 2018; 56: S165-S187.
- Bajinka O, Terzi Y, Ucar F. The development of diagnostics tools and techniques in the isolation and detection of fungal pathogens, *J Infect Dis Med*. 2017; 2 (3): 119. doi: 10.4172/2576-1420.1000119.
- Schmitt B, Henderson L. Diagnostic tools for animal diseases, *Rev Sci Tech Off Int Epiz*. 2005; 24 (1): 243-250.
- Blanco JL, García ME. Immune response to fungal infections. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2008; 125: 47-70.
- Gadea GI, Cuenca EM, Martín ME, Pemán GJ, Pontón J, Rodríguez TJL. Procedimientos de diagnóstico microbiológico de las micosis y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. *Enferme Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 (5): 336-40.
- Arenas R., Torres E. *Micología Médica*, 6ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2019.
- Kozel RT and Wickes B. Fungal diagnostics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4:a019299
- Blanco JL y García ME. Presente y futuro del diagnóstico inmunológico de las micosis animales. *Rev Iberoam Micol*. 2000; 17: S23-S28.
- Richardson MD and Page IA. *Aspergillus* serology: Have we arrived yet? *Medical Mycology*. 2017; 55: 48-55.
- Brandao R, Martins LMS, Monte SJH. *Fungal Pathogenicity*. Editorial Intech Open. 2016. DOI: 10.5772/60789. eBook (PDF) ISBN: 978-953-51-5431-0. Chapter Synthetic Peptides as an Alternative Tool for the Diagnosis of Cryptococcosis.
- Pérez J, Carrasco L. Diagnóstico histopatológico de micosis en patología veterinaria. *Rev Iberoam Mycology*. 2000; 17: S18-S22.
- Mayayo E. Diagnóstico histopatológico de las micosis, *Rev Iberoam Micol*. 2004; 21: 1-9.
- Wickes, B.L., Wiederhold, N.P. Molecular diagnostics in medical mycology. *Nat Commun*. 9, 5135 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07556-5>
- Kiraz N. Molecular techniques for clinical diagnostic mycology. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2015; 72(3): 263-72.
- Kidd ES, Chen SC-A, Meyer W, Halliday CL. A new age in molecular diagnostics for invasive fungal disease: Are We ready? *Frontiers in Microbiology*. 2020; 10: 1-20.

Micosis en animales y su transmisión al humano

Sofía Méndez Rivera

El término de “micosis” hace referencia a una infección causada por algún hongo. Se trata, por tanto, de un concepto etiológico. Las micosis pueden estar producidas por hongos diversos tipos de hongos tanto levaduriformes como filamentosos (1,2).

Tanto en la medicina veterinaria como en la medicina humana se trata de un grupo de infecciones de importancia debido a diversas razones, primero porque se tratan de organismos ampliamente distribuidos en la naturaleza por lo que su eliminación es imposible, además de que su presencia en individuos clínicamente sanos es común, cuando las condiciones del individuo y el ambiente los favorecen, se pueden tornar como patógenos (1,3).

Siguiendo los lineamientos de las primicias de la micología médica, podemos decir que las afecciones que puede mostrar un mismo hongo va a ser amplio y variado, como es el caso de la aspergilosis; en los animales va a depender de la especie y el sitio anatómico que este afectado; en aves por ejemplo, este hongo puede encontrarse causando problemas a lo largo del todo tracto respiratorio, en coanas, pulmones o sacos aéreos; en bovinos puede causar

problemas de abortos micóticos; o en los perros problemas de rinitis micótica. Esto se puede complicar con los diagnósticos diferenciales o métodos diagnósticos que se oferten en la región, ya que existe la dificultad de relacionar clínicamente al individuo, la presentación de la infección, la incidencia de la infección en la región, etcétera (4).

Finalmente, una problemática importante en medicina veterinaria que dificulta la prevención de estas infecciones es la ausencia casi total de vacunas y el tratamiento, ya que la cantidad de fármacos antifúngicos disponibles para animales es muy reducida; además de que no todos pueden ser utilizados con éxito en ellos ya sea por la dosis o la toxicidad de estos sobre determinados organismos (3,5).

Desafortunadamente en Medicina veterinaria todavía en muchos casos las micosis son consideradas por los clínicos como infecciones de poca relevancia, ya que algunas no comprometen la vida animal o la producción de alimentos (4).

Pero antes de abordar las micosis en animales y su transmisión al humano, debemos entender algunos términos importantes de las zoonosis, ya que

la mayoría de las micosis en animales van a tener un comportamiento zoonótico, y por lo tanto una relativa relevancia dentro de la salud pública (6).

La salud pública la podemos definir como aquella actividad encaminada a mejorar la salud de las poblaciones humanas. Sus actividades deben ser encaminadas a un aumento de expectativa de vida del hombre, mediante la promoción de la salud, la prevención y el control de enfermedades, la mejora en la producción y sanidad de alimentos y la protección del ambiente. (7,8)

La salud pública en medicina veterinaria va a hacer referencia a aquellas áreas de la Salud Pública en las que la medicina veterinaria tiene un interés especial y por tanto el veterinario, a este nivel, trabajará en aquellas actividades en las que sus conocimientos puedan contribuir directamente en la solución de problemas de salud y enfermedad de la especie humana (8).

Debemos recordar que las zoonosis van a ser aquellas enfermedades infecciosas que son transmitidas bajo condiciones naturales entre los animales y el hombre. También se consideran todas aquellas infecciones en las que los animales juegan un papel epidemiológico importante en su transmisión y conservación (8). Por lo tanto, desde hace un par de años se pretende llevar a cabo el término “Una Sola Salud”, donde se engloba la salud del medio ambiente, los animales y el hombre (9). (Figura 1)

Las zoonosis se pueden clasificar con base en su epidemiología, por lo que se clasifican de acuerdo con su reservorio, vía de transmisión, agente etiológico y presentación. Con base en su reservorio podemos tener las siguientes clasificaciones (10,11,12,13):

Antropozoonosis: infecciones transmitidas al hombre por los animales, el agente causal en su curso evolutivo se ha adaptado a una especie animal puede existir en esa especie en una cadena de infección ininterrumpida (10).



Figura 1. Triada “Una Sola Salud”. Tomada de (9).

Zoonosis de transmisión directa: Son infecciones que se transmiten de forma natural de los animales vertebrados al hombre y viceversa, que para su transmisión requieren solo la presencia de un hospedero vertebrado para mantener el patógeno (10,12).

Una transmisión directa se puede dar por:

- Contacto directo: con fluidos corporales o lesiones.
- Aerosoles: tos o estornudo.
- Ingestión: de agua o alimentos contaminados.

En las zoonosis de transmisión indirecta se involucran a varios vehículos que pueden ser vivos o inertes, son capaces de transmitir la infección entre animales o humanos infectados a humanos o animales susceptibles respectivamente. Dentro de estas zoonosis encontramos a las ciclozoonosis, metazoonosis y saprozoonosis, las cuales se explican brevemente a continuación (12):

Ciclozoonosis	• Para su transmisión requieren de dos o más hospedadores vertebrados para mantener al agente patógeno.
Metazoonosis	• Requieren de un hospedador vertebrado y uno invertebrado para mantener al agente infeccioso.
Saprozoonosis	• El agente infeccioso se mantiene en fomite, favorecido por condiciones ambientales.

Las micosis en los animales tienen presentaciones diferentes a las micosis en humanos, pues mientras que en medicina veterinaria un patógeno puede comportarse como primario, en medicina humana puede ser considerado como un oportunista.

Dentro de las micosis comunes que se presentan en animales se mencionan a las dermatofitosis, otitis micótica, infecciones por *Nannizia* (nanniziopsis), rinitis micótica, criptococosis, aspergilosis, coccidioidomycosis. Con relativa menos frecuencia se presentan en México la mastitis micótica, esporotricosis, hialohifomicosis, zigmicosis, histoplasmosis, etcétera.

Dermatofitosis

La dermatitis micótica o dermatomycosis es una de las causas frecuentes de los problemas de la piel de los animales domésticos, además de los problemas ocasionados por bacterias y parásitos (13).

La dermatofitosis afecta a los animales de todas las edades, razas y sexos; sin embargo, los animales jóvenes de menos de dos años están predispuestos a contraer la infección; esto debido a un retraso en el desarrollo de la inmunidad. Otros factores que intervienen y que están relacionados con estas infecciones son la edad del animal por las diferencias

en las propiedades bioquímicas y las secreciones de la piel, así como el estado fisiológico del animal y el ambiente en el que se encuentra, ya que no es lo mismo un animal que vive en una granja, en un patio o en un departamento (13). (Figura 2)



Figura 2. Bovino con lesiones cutáneas provocadas por *T. verrucosum*.

Este tipo de afecciones son importante, no tanto por su gravedad, ya que nunca van a comprometer la vida del animal, su importancia radica en su carácter zoonótico. Anteriormente solo se consideraban tres especies las que conformaban al grupo de los dermatofitos; actualmente el grupo consta de siete géneros diferentes, las especies involucradas con los animales son: *Trichophyton equinum*, *T. mentagrophytes*, *T.*

erinacei, *T. verrucosum*, *T. terrestre*, *Nannizzia nana*, *Nannizzia gypsea*, *Lophophyton gallinae* y *Microsporum canis*; este último es responsable de cerca del 90 % de las dermatofitosis diagnosticadas tanto en gatos como en perros (13,14).

Es una alteración mucho más frecuente en gatos que en perros, constituyendo además la principal fuente de infección para el hombre. Un aspecto importante en el caso de los felinos es que se ha demostrado que los gatos son portadores sanos y que realmente deben ser considerados como reservorio del hongo, tanto para el hombre como para otros animales que convivan con ellos, pero ellos también pueden llegar a presentar la infección (13,14).

Otitis micótica. Se presenta especialmente en perros y es ocasionada por *Malassezia pachydermatis* la cual es una levadura que forma parte de la microbiota normal de la piel de los mayoría de las animales y del pabellón auricular de los caninos. En determinadas circunstancias puede comportarse como un patógeno oportunista; generalmente esto sucede cuando hay un problema previo de otitis bacteriana, la cual no recibe el tratamiento adecuado y se deja la ventana abierta a que *M. pachydermatis* aumente su población volviéndose un problema. cuando se presenta este problema generalmente es en caninos, y suele tratarse con diversos antifúngicos. Es importante llegar a la resolución de la infección, ya que si se convierte en una otitis crónica puede llegar a formarse un otomastoma, el cual debe ser intervenido quirúrgicamente para su resolución, además de requerir tratar el problema micótico (15). Los problemas de otitis micótica están estrechamente relacionados con una predisposición de raza, sobre todo aquellas que tienen orejas pendulantes con poca ventilación, en el caso por ejemplo de perros que cuentan con varios pliegues en la piel también se pueden llegar a presentar problemas de dermatitis micótica provocada por *M. pachydermatis*. Actualmente existen ya más especies

reconocidas en otras especies animales como caballos, conejos, psitácidos, etc., que producen también problemas de dermatitis. Las especies son: *M. nana*, *M. caprae*, *M. equina*, *M. cuniculi*, *M. brasiliensis* y *M. psittaci* (16).

Criptococosis

Infección cuya presentación del cuadro clínico y su incidencia varía dependiendo de la especie afectada y el lugar en donde se encuentre (ubicación geográfica). De acuerdo con la literatura, su incidencia es mayor en los climas cálidos. Suelen afectar diversos órganos, principalmente a nivel de SNC. En la literatura se describen alteraciones a nivel de ojos, aparato respiratorio principalmente a nivel de los senos paranasales, ganglios linfáticos y piel (17). Como en casi todas las micosis, se trata generalmente de un cuadro crónico, de forma que cuando aparecen los primeros síntomas el proceso suele estar ya bastante avanzado y por tanto el pronóstico no suele ser muy favorable, por lo que el diagnóstico debe ser oportuno. Es una alteración de gran importancia por su frecuencia en los gatos, mucho más que en los perros, que cursa en forma de rinitis cuando el proceso es primario, y de forma sistémica, con alteraciones principalmente del SNC y con afectación importante de ganglios linfáticos, particularmente cuando es secundaria a la infección por el virus de la inmunodeficiencia felina (18,19). Realmente es tal la asociación entre ambas enfermedades, que siempre se recomienda realizar un análisis para la detección de inmunodeficiencia felina cuando se detecta un caso de criptococosis en gato. Las especies involucradas son *Cryptococcus gatti* y *C. neoformans*, los cuales provocan una lisis ósea del tabique nasal de los felinos y puede llegarse a confundir el diagnóstico con una neoplasia de células escamosas, por

lo que, como se mencionó anteriormente, se debe buscar un diagnóstico rápido, veraz y oportuno (20). (Figura 3)



Figura 3. Gato infectado con *Cryptococcus neoformans*, donde se puede observar la lesión muy avanzada de la espalda por lisis ósea.

Aspergilosis

Enfermedad ocasionada por cualquier miembro del género *Aspergillus* (22). Afecta a todo tipo de mamíferos y aves tanto de producción como silvestres en vida libre y cautiverio, en las que se presenta de forma aguda o crónica con elevada mortalidad (23). En perros principalmente de razas mesocefálicas o dolicocefálicas, la micosis se concentra en cavidad nasal y senos paranasales; sin embargo, puede extenderse hasta sistema nervioso central. En los equinos, *Aspergillus* spp. afecta con frecuencia la bolsa gutural invadiendo las arterias y venas que recorren esta estructura anatómica, ocasionando hemorragias profusas debido a la ruptura de los vasos sanguíneos (24). La aspergilosis pulmonar, predomina en delfines en cautiverio en los que la inmunosupresión, así como enfermedades virales son factores predisponentes (22).

Para el diagnóstico oportuno y certero de la aspergilosis se requiere el empleo de múltiples

herramientas que incluyan biología molecular, serología, imagenología, cultivo y tipificación, que reducirán resultados falsos positivos o negativos. Asimismo, es necesario el desarrollo de pruebas de susceptibilidad a quimioterapéuticos para asegurar el tratamiento adecuado debido a que esta afección compromete la vida del paciente (25).

La rinitis alérgica es una infección cuyo primer, y muchas veces único signo, es la epistaxis intermitente, en un proceso frecuentemente confundido con algún tipo de neoplasia, patología con la que es necesario hacer diagnóstico diferencial. Si no se realiza un diagnóstico oportuno, el hongo se va desarrollando y empezará la lisis de los cornetes nasales, llegando a penetrar en senos paranasales, finalizando con el deceso del animal debido a la invasión de diferentes órganos, principalmente el SNC. Esta patología, cuando es diagnosticada de forma precoz, tiene un buen pronóstico; sin embargo, si este diagnóstico se realiza tardíamente, el pronóstico suele ser fatal, aun instaurando un tratamiento antifúngico correcto. La rinitis micótica afecta a los caninos y se ha descrito como agente etiológico principal de estos procesos a *Aspergillus fumigatus* (25).

En caballos *Aspergillus* se ha reportado como causante de aborto, placentitis, endometritis, queratomycosis, aspergilosis diseminada y granulomas subcutáneos.

En la aspergilosis de bolsas guturales el principal agente causal es *Aspergillus nidulans*; si no es detectada a tiempo se desarrolla una erosión de la arteria carótida la cual está contigua a las bolsas guturales, produciendo hemorragias que llegan a ser fatales para el animal. Los nervios que se encuentran en la base del cráneo pueden verse afectados, causando a veces parálisis faríngea y efectos secundarios neurológicos (24).

La aspergilosis nasal o sinusal es rara; presenta granulomas localizados. Los signos clínicos que

presentan son: descarga nasal unilateral, ocasionalmente se complica con una epistaxis intermitente (25).

La aspergilosis en aves se presenta como una alteración cada vez más frecuente en las aves en cautiverio y menos frecuente en aves de cría intensiva; en este último caso se relaciona con situaciones de estrés y mala higiene. Uno de los factores importantes para el desarrollo de esta infección en las aves es la temperatura de las aves que oscila en los 40 °C y la presencia de sustrato enmohecido que pueden iniciar el proceso, no solo como fomite del agente, sino también por contener pequeñas cantidades de micotoxinas, cuyo principal efecto sería la inmunodepresión. Las micotoxinas no solo están presentes en la cama sino también en el alimento. Hay que destacar que esta alteración en las aves no plantea excesivos problemas diagnósticos, al ser muy características las placas fúngicas que aparecen en la coana y sacos aéreos (25).

La aspergilosis adquiere una gran importancia cuando se trata de animales silvestres en cautiverio y que tienen un elevado valor ecológico en la mayoría de los casos; además, aquellos animales utilizados como mascotas no convencionales como es el caso de las aves utilizadas en la cetrería o simplemente como compañía como es el caso de los psitácidos. En estos casos el diagnóstico suele efectuarse post-mortem o en fases muy avanzadas de la enfermedad, cuando ya no hay solución al proceso. Cuando el diagnóstico de estos procesos es precoz, el pronóstico suele ser favorable; tanto es así, que por ejemplo determinados autores mantienen que el crecimiento de una sola colonia de *Aspergillus* a partir de muestras de siringa recomienda el inicio de tratamiento antifúngico en cualquier caso (24,25).

La cría petrificada es una enfermedad presente en todo el mundo causada por *Aspergillus fumigatus* y con menor frecuencia *Aspergillus flavus*, por lo menos en México. Ambos son hongos saprófitos.

La cría petrificada afecta a las larvas, así como a las abejas adultas. La infección es oral por ingestión (de una abeja a otra por intercambio de néctar) o por limpiar la colmena, los hongos son capaces de desarrollarse también en la superficie del cuerpo de las abejas, causándoles daño desde el exterior (23).

La cría petrificada afecta cría operculada y no operculada. Al inicio, las larvas aparecen blancas y esponjosas. Después se vuelven amarillas (*A. flavus*) o verdosas-marrones (*A. fumigatus*), momificadas y con consistencia dura. La apariencia es muy parecida a las larvas afectadas por cría yesificada (*Ascosphaera apis*). Se pueden observar cambios comportamentales en abejas adultas: agitación, debilidad, parálisis, incapacidad para volar lejos de la colmena y alteraciones morfológicas con abdomen distendido y subsecuente momificación (23).

En México no existen reportes acerca del aborto micótico. Sin embargo, en Europa se reporta que existe un importante porcentaje de abortos en el ganado vacuno que actualmente permanecen sin diagnosticar. Sin embargo, la dificultad del diagnóstico es grande, debido sobre todo a que la toma de muestras en estos procesos presenta dificultades, principalmente por la forma en la que mantiene al ganado, lo que en muchos casos impide corroborar la sospecha de aborto micótico, entre otras cosas por la posibilidad de contaminación fúngica del feto posterior al aborto, que generalmente suele ser durante la noche. Son tres los tipos de hongos implicados en estos procesos, los géneros son: *Aspergillus* spp., principalmente *A. fumigatus*, *Candida* spp. y los Zygomycetos (26,27).

En los bovinos es donde se han realizado los estudios más completos sobre la patogenia de las aspergilosis y podemos destacar la relación de estos procesos con el posterior desarrollo de aspergilosis sistémica en las madres o el hecho de que si bien el primer síntoma suele ser el aborto, la entrada del hongo en la madre se produce por vía digestiva (26).

Coccidioidomicosis

La especie principalmente afectada son los caninos, y frecuentemente es asintomática (28). La enfermedad diseminada puede ocurrir con o sin un antecedente de enfermedad respiratoria o signos pulmonares concurrentes. Esta forma puede desarrollarse meses o años después de la infección primaria. Los signos clínicos varían según el sitio y

pueden estar acompañados de signos no específicos, como fiebre persistente o fluctuante, depresión, anorexia y pérdida de peso (29).

Coccidioides spp. se disemina, principalmente a los huesos, en especial a los de las extremidades, causando cojera y dolor. También afecta nódulos cutáneos supurantes, ganglios linfáticos, piel, tejidos subcutáneos, SNC, corazón, hígado, bazo, riñón, ojos, testículos y glándula prostática (30).

Referencias

1. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos, *Elsevier: Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:33–39.
2. Abarca ML. Taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial, *Rev Iberoam Micol*. 2000;17:S79-S84.
3. García ME, Blanco JL. Principales enfermedades fúngicas que afectan a los animales domésticos. *Rev Iberoam Micol*. 2000;17(Suppl), S2-S7.
4. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 2017. McGraw-Hill.
5. Diego Alastrue S, Martín Burriel I, Moreno Burgos B. Aspergilosis en rapaces. Estudio clínico-lesional, microbiológico y genético de los aislamientos. *ZAGUAN*. 2016. Repositorio Institucional de Documentos, Univ Zaragoza.
6. Mahendra Pal. (2005). Importance of zoonoses in public health. *Indian J Animal Sci*. 2005;75:586-591.
7. Hafez HM, Hauck R. (2015). Zoonoses with public health relevance in poultry. Zoonoses-infections affecting humans and animals. En Sing A. (Ed.) Zoonoses affecting humans and animals. Focus on public health aspects. *Springer. Germany*. p 103-123.
8. Zoonosis. OPS/OMS. Paho.org. (citado el 20 de abril de 2022]. <https://www.paho.org/es/temas/zoonosis>
9. Una sola salud. Who.int. (citado el 22 de abril de 2023]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/one-health>
10. Vargas García RE, Galindo CM. Aspectos epidemiológicos de las zoonosis. Unam.mx. (citado el 22 de mayo de 2022]. Disponible en: http://www.zoonosis.unam.mx/contenido/publicacion/archivos/libres/ASPECTOS_EPIDEMIOLOGICOS_DE_LAS_ZOONOSIS.pdf
11. WHO. Zoonotic disease: emerging public health threats in the Region (Internet]. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. (citado el 2 de octubre

- de 2022]. <https://www.emro.who.int/fr/about-who/rc61/zoonotic-diseases.html>
12. Chomel BB. Zoonoses. Pathogenesis. Zoonoses. Nih.gov. (citado el 22 de abril de 2024). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149995/pdf/main.pdf>
 13. Chermette R, Ferreira L, Guillot J. Dermatophytoses in animals. *Mycopathologia*. 2008. 166:385-405.
 14. Neves JJA, Paulino AO, Vieira RG, Nishida EK, Coutinho SDA. (2018). The presence of dermatophytes in infected pets and their household environment. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2018;70:1747-1753.
 15. Velegraki A, Cafarchia C, Gaitanis G, Iatta R, Boekhout T. *Malassezia* infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS pathogens*. 2015;11, e1004523.
 16. Bond R, Guillot J, Cabañes FJ. *Malassezia* yeasts in animal disease. *Malassezia and the Skin: science and clinical practice*. 2010. 271-299.
 17. Refai, M., El-Hariri, M., & Alarousy, R. Cryptococcosis in animals and birds: a review. *Eur J Acad Essays*. 2017;4:202-223.
 18. Lester SJ, Malik R, Bartlett KH, Duncan CG. Cryptococcosis: update and emergence of *Cryptococcus gattii*. *Vet Clin Pathol*. 2011;40:4-17.
 19. Cryptococcosis. Cornell University College of Veterinary Medicine. 2017 (citado el 30 de abril de 2022). <https://www.vet.cornell.edu/departments/cornell-feline-health-center/health-information/feline-health-topics/cryptococcosis>
 20. Researchgate.net. (citado el 22 de abril de 2022). https://www.researchgate.net/profile/Aden-Giro-2/publication/355685039_Review_on_Cryptococcus_Disease/links/6179e7de3c987366c3f4c2e2/Review-on-Cryptococcus-Disease.pdf
 21. Seyedmousavi S, Guillot J, Arné P, De Hoog GS, Mouton JW, Melchers WJ, Verweij PE. (2015). *Aspergillus* and aspergillosis in wild and domestic animals: a global health concern with parallels to human disease. *Med Mycol*. 2015;53:765-797.
 22. Arastehfar A, Carvalho A, Houbraken J, Lombardi L, Garcia-Rubio R, Jenks JD, et al. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basics to clinics. *Stud Mycol (Internet)*. 2021;100(1):100115–100115. <https://www.ingentaconnect.com/contentone/wfbi/sim/2021/00000100/00000001/art00001?crawler=true&mimetype=application/pdf>
 23. Foley K, Fazio G, Jensen AB, Hughes WO. The distribution of *Aspergillus* spp. opportunistic parasites in hives and their pathogenicity to honey bees. *Vet Microbiol*. 2014;169:203-210.
 24. Dobiáš R, Jahn P, Tóthová K, Dobešová O, Višňovská D, Patil R, Havlíček V. Diagnosis of Aspergillosis in Horses. *J Fungi*. 2023;9:161. doi: 10.3390/jof9020161.
 25. Tell LA. (2005). Aspergillosis in mammals and birds: impact on veterinary medicine. *Med Mycol*. 2005; 43(Suppl 1):S71-S73.
 26. Arastehfar A, Carvalho A, Houbraken J, Lombardi L, Garcia-Rubio R, Jenks JD, et al. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basics to clinics. *Stud Mycol* 2021;100:100115–100115. <https://www.ingentaconnect.com/contentone/wfbi/sim/2021/00000100/00000001/art00001?crawler=true&mimetype=application/pdf>

27. Nguyen PD, Currie PD. Guidelines and best practices in successfully using zebrabow for lineage tracing multiple cells within tissues. Thomson TestJournalforArticleNumber.:100059. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/99174411/j.mycmed.2019.10092320230227-1-pgqc-jn-libre.pdf?1677483356=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DSimultaneous_detection_of_AspERGILLUS_ni.pdf&Expires=1713766390&Signature=Bwn-goyts-ee-L8tYwNHony1uAB7Yjk7oO81kgt5P-NkQ7xcfMgESMDihQksO4OGuMV3t6KUVlf6~yeXTD7IlsQ3krS6xLvCOTBblZw7WZZYQVbkcrI-LODDj9IoEEqQShHOsdBA5l5T6uDLui7-e7R-JIoOuUxqB7LVV~nSfhtX8qFcRVjK5VQo-c9U4q3-s-uLAuDmSptfDpQY~sMiDIX5A9rAaU-6xDojEGL-qoiqQlzzGUV-PfxAlDp8Vs9UIhgDnl-6Si54iVUvBMfbjehucchkBYblLTyMS-uJkQfpU-8pZ~7pYXljKyWv65ye72GOIR4pks2eNEaw-dKFgV3bkedagrQ_&Key-Pair-Id=APKA-JLOHF5GGSLRBV4ZA
28. Barker BM. Coccidioidomycosis in animals. En Emerging and epizootic fungal infections in animals. 2018. *Springer International Publishing*. Arizona. p. 81-114.
29. Crum NF. Coccidioidomycosis: A contemporary review. *Infect Dis Ther*. 2022;11:713–42. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-022-00606-y>
30. Ferguson AJ, Thompson GR, Bruyette D, Sykes JE. The dog as a sentinel and animal model for coccidioidomycosis. *Med Mycol*. 2024 (citado el 22 de abril de 2024);62(1):myad139. <https://academic.oup.com/mmy/article-abstract/62/1/myad139/7499730?login=false>

Micosis oculares

Virginia Vanzzini Zago

Introducción: Las micosis oculares u oculomicosis han afectado al ser humano desde tiempos inmemoriales, la descripción de estas se inicia en 1913 con una panoftalmitis descrita por Dimmer (1).

En la Estados Unidos de América, en 1958, los tres primeros casos de queratomicosis asociados a endoftalmitis fueron descritos por Haggerty y Zimmerman (2) en pacientes de África, entre 1933 y 1952, en los que histológicamente se mostró invasión micótica de epitelio corneal, estroma y endotelio con penetración a vítreo. A partir de entonces se ha notado un incremento en los informes de casos nuevos, los mismos autores describen una frecuencia de un caso cada 11,329 individuos, el uso de esteroides tópicos y lentes de contacto ha sido relacionado con una mayor incidencia actual.

En México el Dr. Machado describió las primeras oculomicosis en 1950 (3) El Dr. Gómez-Leal en 1969 publicó dos muy interesantes artículos sobre micosis sistémicas que secundariamente invadieron el globo ocular que fueron coccidioidomicosis, esporotricosis y mucormicosis (4,5), en la misma publicación encontramos trabajos sobre micosis oculares del Dr. Sadi de Buen y el Dr. González-Ochoa. (6,7)

Las micosis oculares afectan conjuntiva, córnea, retina, vítreo, orbita y párpados con lesiones de progresión lenta que a continuación describiremos.

Conjuntiva: Las conjuntivitis micóticas más frecuentemente observadas son causadas por *Candida albicans* y otras especies, se presentan con lagrimeo, edema, ingurgitación de vasos y con frecuencia pseudo-membranas blanquecinas. Los síntomas son ardor y sensación de arenilla por la formación de folículos y papilas.

Se han observado principalmente en dos etapas de la vida, (8) en los recién nacidos, en edades escolares (9) y en adultos mayores con alguna falla del sistema inmune, se cree provienen de la contaminación de un foco localizado en otra zona del organismo, (vagina, o mucosa oral) son de evolución crónica y pueden causar úlceras en la córnea.

El tratamiento con antibiótico no modifica su curso, un frotis y cultivo de esta secreción puede revelar la presencia de levaduras que al cultivo se identifican como *Candida*, se han aislado de estas lesiones *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y otras, que posteriormente deben recibir tratamiento con antimicóticos tópicos.

Micosis de la córnea o queratitis micótica

Son úlceras corneales que se originan generalmente por un traumatismo, con un material vegetal o contaminado con tierra, que contienen las esporas provenientes del medio ambiente. Las que no tienen origen traumático se han explicado por la presencia ocasional de esporas en la conjuntiva demostrado por cultivos, en individuos en medios rurales, ante el epitelio corneal intacto las esporas se eliminan con el lagrimeo, sin mayores consecuencias; sin embargo cuando existen factores que alteran la integridad del epitelio corneal como traumatismo, lágrima irregular, ojo seco, uso de corticosteroides tópicos, uso de lente de contacto contaminado, o cirugías previas en la córnea, pueden presentarse infecciones micóticas aún sin entrada de tierra o materiales extraños.

Pueden desarrollarse en cualquier zona de la córnea, centrales o paracentrales. Tienen bordes irregulares de formas plumosas, el infiltrado inflamatorio compuesto por fibrina y leucocitos polimorfonucleares es denso en la parte inferior inmediata a la úlcera, puede llegar a estroma y aún a membrana de Descemet (**Figura 1**) formando pliegues en la misma por retracción.

En las lesiones con más de un mes o dos de evolución se forma en el lugar del infiltrado un acumulo denso de fibrina, al tocarlo con la espátula de Kimura para la recolección de la muestra para el estudio de laboratorio, da la sensación de un tejido fibroso rígido, es generalmente de color blanco y puede estar firmemente adherida al iris formando sinequias anteriores. Se observa generalmente edema en toda la córnea e hipopión en los casos avanzados, se observan también lesiones satélites hasta en 41 % en algunas series informadas, estas lesiones se encuentran alejadas o muy cercanas a la zona de infiltrado, son sitios de la córnea en los que se inicia un punto de crecimiento del hongo en zonas distantes de la infección inicial.

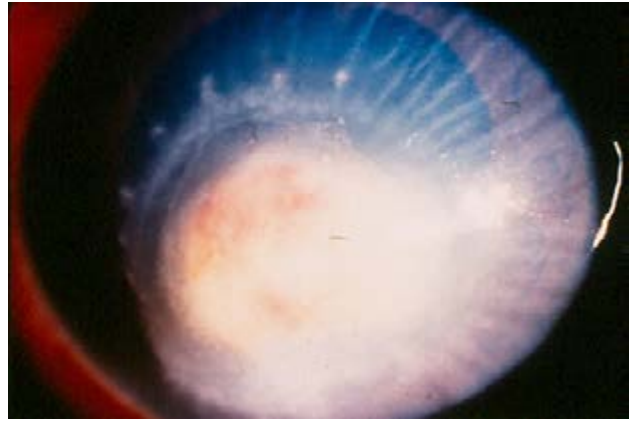


Figura 1. Úlcera corneal causada por *Fusarium solani*.

En las queratomicosis causadas por *Candida* los bordes son regulares y el edema corneal es discreto, no se observan lesiones satélites distantes, el infiltrado es denso y está en la zona inmediata por debajo de la lesión epitelial.

Las queratomicosis son indoloras o presentan dolor moderado en 60 % de los casos; se inician en un 30 a 80 % según la serie informada con traumatismos contaminados con materia orgánica vegetal, también se ha referido como antecedente de inicio el uso de lentes de contacto contaminados con hongos en pacientes que desarrollaron queratitis por *Fusarium solani*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Candida*, *C. tropicalis*, *Helminthosporium*, *Curvularia*, *Alternaria* y *Aspergillus* (10), esto se observa con más frecuencia en países desarrollados en los que el uso de lentes de contacto está más generalizado. En los países en desarrollo el antecedente más común es traumático con materiales vegetales, en los individuos dedicados a labores agrícolas por lo que afectan en forma predominante a pacientes masculinos en edades comprendidas entre los 20 y los 50 años. Cuando su inicio es insidioso, el tratamiento previo con antibióticos no modifica su progresión y el tratamiento con corticoesteroides mantiene la lesión sin edema muy evidente, pero no las resuelve.

En el diagnóstico debe tomarse en cuenta el antecedente, el tiempo de evolución que generalmente se refiere mayor de dos semanas o meses y sin respuesta a los tratamientos previos ya que inicialmente reciben otro diagnóstico. Las características clínicas son muy parecidas entre sí, en todas las lesiones micóticas corneales independientemente del hongo que las origina, los hongos melanizados y *Aspergillus* dan en ocasiones, una lesión con un centro de color negro.

Agentes más frecuentes

Hongos moniliáceos

1. ***Fusarium spp.*** Los hongos involucrados en las zonas tropicales de las series publicadas pertenecen a grupos semejantes entre sí, con un gran predominio de *Fusarium solani*, y *F. oxysporum*, en la bibliografía las tres especies más frecuentemente descritas en infecciones humanas son *F. solani*, (**Figuras 2 y 3**) *F. oxysporum* y *F. moniliformis* (*F. verticilloides*), aunque están informadas otras especies, desde 1980 como *F. episphaeria*, *F. dimerum*, *F. nivale* y *F. merismoides* (11). Originalmente se describieron como patógenos humanos las especies de *F. dimerum*, y *F. moniliformis*, también se han descrito como causantes de queratitis. *Cylindrocarpon spp.* y *Colletotrichum spp.* que son hongos cercanos filogenéticamente a *Fusarium*. En nuestro medio *Fusarium solani* causa el 51 % de los casos de queratomycosis.

2. ***Aspergillus spp.*** Las queratomycosis causadas por *Aspergillus* (**Figura 4**), son de evolución crónica y con respuesta pobre a los antimicóticos porque presentan resistencia a corto plazo aún durante el tiempo de tratamiento médico del paciente.

En las muestras de córnea se observan hifas septadas ligeramente más grandes que las de *Fusarium*, raramente se observan las formaciones

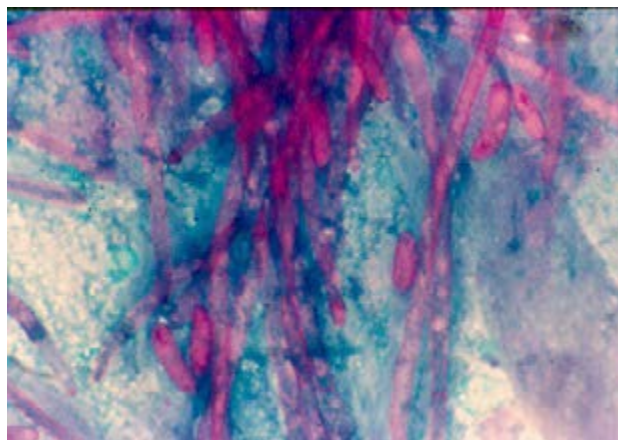


Figura 2. Hifas septadas teñidas con ácido periódico de Schiff en una muestra de úlcera corneal.



Figura 3. Cultivo de *Fusarium solani* en muestra de úlcera corneal en medio de agar sangre al 5 %.



Figura 4. Úlcera corneal causada por *Aspergillus flavus* posterior a un traumatismo.

reproductivas que lo identifican como son sus columellas con esporas adheridas denominadas ascogonias. La observación directa de las muestras con blanco de calcoflúor en microscopio de epifluorescencia puede ayudar a la localización más rápida de hifas en las muestras tomadas de córnea para cualquier hongo causante de queratomycosis (Figura 5).

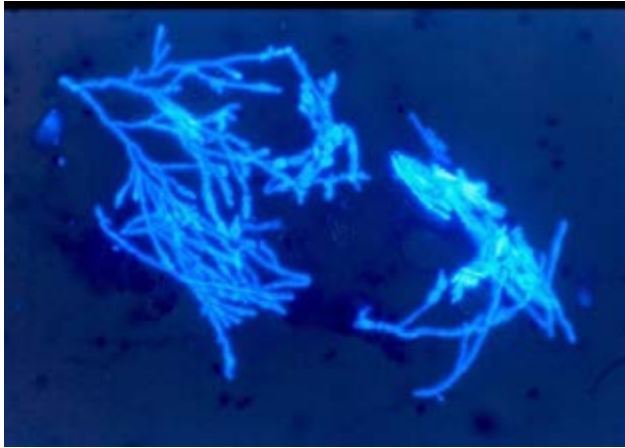


Figura 5. Hifas que al cultivo desarrollaron *Aspergillus flavus* en observación de la muestra de secreción corneal teñida con Azul de Evans (Calcoflúor) y observadas con microscopía de fluorescencia.

Las especies de *A. niger*, *A. flavus*, *A. fumigatus* son los relacionados con más frecuencia con la patología humana, aunque en úlceras corneales causadas por traumatismos las especies encontradas pueden ser más variadas como lo refieren las series de la India.

3. *Acremonium* spp. las especies más frecuentemente aisladas son *A. kiliense* *A. falciforme* (actualmente clasificado como *Fusarium falciforme* (11) relacionadas con la formación de úlceras corneales, ocupan en frecuencia el segundo lugar dentro de los hongos monileaceos después de *Fusarium*.

Hongos melanizados (dematiáceos):

1. *Alternaria alternata* y *Curvularia* spp. son los melanizados más frecuentes en queratitis. *C. lunata*, *C. geniculata*, estas dos últimas especies son las más

frecuentemente encontradas en casos de queratomycosis, sin embargo, la amplia gama de hongos aislados en queratitis en los informes mundiales incluye; *Dactylaria*, *Exophiala*, *Lasiodiplodia*, *Lecythophora*, *Phialemonium*, *Scedosporium* y *Scytalidium* entre otros (12, 13, 14, 15,16).

Las lesiones en córnea ocasionalmente toman un color café en la zona central de la úlcera por la acumulación de hifas de color negro, son indolentes, de progresión crónica y requieren un mayor tiempo de tratamiento con antimicóticos para una evolución satisfactoria.

Hongos levaduriformes:

1. *Candida albicans*: Se ha informado como causante de queratitis, con más frecuencia en países de climas templados a fríos, con menos frecuencia en países de clima tropical, en ambos son causantes de queratitis con forma clínica y evolución semejante a las queratitis causadas por bacterias Gram positivas. Las lesiones pueden ser centrales o paracentrales, de bordes uniformes, con infiltrados densos en la parte posterior a la úlcera, con bajo compromiso de edema corneal en el tejido no afectado.

2. *Candida parapsilosis*: Su presencia en lesiones corneales se ha descrito en niños (Figura 6) y adultos, tiene una evolución clínica muy semejante a las lesiones de *C. albicans*, pero menos agudas, al igual que *C. albicans* responde bien al tratamiento prolongado de fluconazol y voriconazol en forma tópica preparados al 1 % a partir de la ampolla intravenosa.

La frecuencia de hongos en queratitis está informada en series de diferentes lugares del mundo y en pacientes de diversas edades así en Florida que tiene clima cálido (17), al describir una serie de 125 casos en 10 años, *Fusarium* fue el hongo más frecuente aislado 66.2 %, *Candida* con una frecuencia de 13.5 %, y algunos menos frecuentes como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Aspergillus terreus* y *Trichosporon beigelii*.

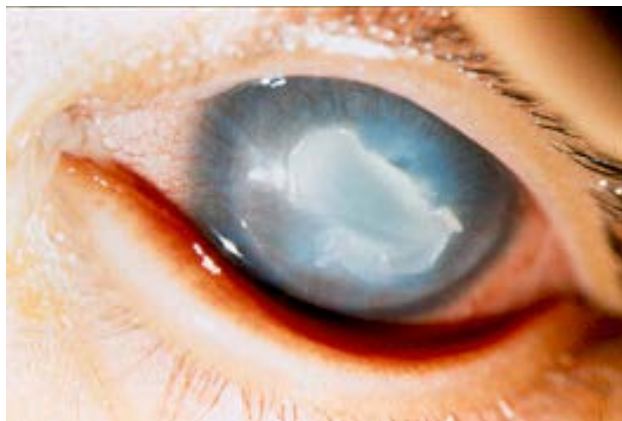


Figura 6. Úlcera corneal en remisión causada por *Candida parapsilosis*

En otra serie en menores de edad, en un periodo de cinco años (18), se informan como causantes de queratitis en cuatro casos *Aspergillus* spp, *Curvularia* spp, *Candida* spp, y un hongo que no se identificó, tomando en cuenta las queratitis de niños atendidas en dos centros hospitalarios en una serie de 28 pacientes y 29 córneas lo que describe el 12 % en queratitis micóticas, del total de queratitis infecciosas diagnosticadas.

Los antecedentes fueron diversos como trauma en el 34 %, enfermedades severas sistémicas en 27 %, uso de lentes de contacto en 27 % y cirugías previas en 21 %. En los climas más fríos la frecuencia mayor es de *C. albicans* como se demuestra en otra serie de 24 casos de adultos en Filadelfia, 12 casos presentaron infecciones por hongos levaduriformes, de los que *C. albicans* fue el hongo más frecuentemente aislado con 45 % del total y 12 casos de hongos moniliformes de los que el *Fusarium* spp, representó el 25 % (19)

En los climas tropicales predominan hongos monileaceos como *Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium* como lo refiere la serie publicada de la India, representan 83.3 % de total de aislamientos; el 16 % está conformado por hongos melanizados y solamente un 0.7 % por *Candida* spp en una larga serie

de 1,354 casos de queratitis micótica reunidos en nueve años (20). Entre los hongos monileaceos los más frecuentemente encontrados fueron *Fusarium* 32.5 %, *Aspergillus* spp 30.7 %. Entre los melanizados referidos en la serie mencionada, 2.8 % lo conformaron especies de *Curvularia* spp, en queratitis en pacientes de menores de 16 años en 3.8 %.

La frecuencia fue mayor en pacientes masculinos, 78 %, en relación con 21 % en pacientes femeninas. En una interesante serie que reunió y comentó solamente los casos de queratitis micótica causados por hongos melanizados comprobados por cultivo en 557 casos de queratomycosis, en total, 88 casos fueron causados por hongos melanizados siendo el principal causante *Curvularia* spp en el 2 %. En el tratamiento oral y tópico con antimicóticos, 72 % de los casos respondieron, 13 ojos requirieron trasplante corneal y seis fueron eviscerados (21).

Actualmente en nuestro país con pacientes provenientes de las zonas con clima húmedo y tropical, representadas por las zonas centro y sur, se encontraron cultivos positivos a bacterias u hongos en 938 queratitis infecciosas estudiadas de 1981 a 2000. En la serie estudiada 16.4 % (154/938) del total de los casos fueron causadas por hongos; 113/154 fueron hongos monileaceos, representando 73.3 %, e incluyeron *Fusarium* spp con 51 %; *Acremonium* spp. 17.6 %; *Aspergillus* spp. 5.9 %. En 19.5 % de los casos fueron hongos melanizados (30/154), se encontraron con frecuencia *Curvularia geniculata*, *Alternaria alternata*, *Alternaria* spp. *Wangiella* spp, *Cladosporium*, *Exophiala* y algunos no identificados. *C. albicans* y *C. parapsilosis* como causante de queratomycosis en tres casos que representaron 1.9 %.

Los pacientes afectados con más frecuencia fueron masculinos con edades comprendidas entre los 20 y los 45 años en el momento del diagnóstico, con antecedente de traumatismo con vegetal en 35 %, la relación masculinos/femeninos presento un fuerte predominio

masculino en 78.7 % hombres y 21.3 % en mujeres, la ocupación predominante fue de labores del campo en 34 % en pacientes provenientes de los estados de Guerrero, Oaxaca y el Estado de México (22).

El diagnóstico de laboratorio se hace efectuando un raspado o pequeña debridación con espátula de Kimura o hisopo de algodón (el usado para toma de muestras nasofaríngeas), por el médico oftalmólogo, administrando en forma tópica unas gotas de anestésico antes de tocar la zona de la córnea afectada.

La mejor muestra es la del lecho ulceroso, cuando la lesión tiene riesgo de perforación, es mejor tomar la muestra de la zona periférica de la úlcera. Las muestras son muy pequeñas y debe cuidarse no perderlas al momento de hacer el extendido sobre el portaobjeto, por lo que se depositan en el centro de una zona previamente marcada con un círculo con lápiz diamante.

Las observaciones directas con hidróxido de potasio al 10 %, en manos de observadores expertos pueden dar buenos resultados (23), y puede ser muy adecuada para trabajo epidemiológico de campo, aunque tienen baja especificidad. La tinción con blanco de calcoflúor observada con epifluorescencia tiene una especificidad de 100 %, la tinción de ácido peryódico de Schiff es también muy recomendable con especificidad de 90 %, se debe informar inmediatamente al médico tratante.

Los cultivos pueden hacerse en medio Sabouraud dextrosa al 2 %, agregando durante su preparación cloranfenicol al 0.05 % como inhibidor bacteriano o medio de Sabouraud-Emmons con cloranfenicol al 0.05 %, ambos sin cicloheximida, se incuban a 27 °C por lo menos tres semanas, con revisiones periódicas cada dos o tres días, ya que un informe oportuno en el caso de los crecimientos rápidos de hongos es muy útil al paciente en el curso del tratamiento.

Micosis orbitarias

1. Mucormicosis. Las infecciones por hongos en los tejidos orbitarios causan lesiones que algunas de ellas son fatales por la infección misma cuando alcanza zonas cerebrales o por las enfermedades subyacentes que las acompañan y favorecen, como diabetes, inmunodeficiencia adquirida, leucemias, anemias y otras. Las más frecuentes conocidas son causadas por hongos ampliamente distribuidos en la naturaleza, el más frecuente es *Mucor*, pertenece a los Zigomicetos conocido actualmente como Mucormycotina que es un nuevo subphylum en cuyos ordenes se encuentran, *Lichtheimia* (*L. corymbifera* y *L. ramosa*), *Absidia*, *Apophysomyces*, *Actinomucor*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Cokeromyces*, *Cunninghamella*, *Syncephalastrum* y *Saksenaea* (23) se han descrito también orbitomycosis por *Aspergillus* y algunos raros casos por *Sporothrix* proveniente de vías lagrimales (24), u originados por infecciones sistémicas por *Blastomyces dermatitidis* con afección secundaria a órbita. La mucormicosis rinocerebral con frecuencia afecta alguna parte de la órbita o senos nasales y se transforma en mucormicosis rino-orbita-cerebral por esto presenta especial interés en oftalmología. Se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus, particularmente en presencia de acidosis, y en los que padecen leucemias y han tenido neutropenias prolongadas o han recibido tratamientos con antibióticos de amplio espectro por largo tiempo, ocasionalmente se han descrito en pacientes con inmunosupresión medicamentosa por trasplante de riñón o hígado, en desórdenes sanguíneos, quemaduras extensas, cirrosis, y raramente en cirugías de catarata, se han informado casos con presencia de acumulación del hongo en mucosa nasal formando una masa gris-roja oscura visible (25).

La presentación clínica clásica se inicia con sinusitis, rinitis con secreción mucopurulenta, seguida

en forma unilateral de dolor de cabeza muy agudo, dolor hemifacial y fiebre, a las 72 h la progresión se agudiza. Las escaras en mucosa nasal u oral son de color gris o rojo oscuro que recuerdan costras sanguinolentas y son características de la mucormicosis, si se hace biopsia su sangrado es profuso, pero son muy útiles para el diagnóstico y el inicio del tratamiento, el tejido de la mucosa nasal o palatina se observan cianóticos y aumentados de tamaño.

La infección raramente sucede en pacientes no comprometidos por otras enfermedades. Se inician con fiebre, en 44 % de los casos, úlceras nasales o necrosis de la mucosa en 34 % de los casos, inflamación periorbital y facial en 34 % de los casos, sinusitis en 26 %, baja de visión en 30 %, oftalmoplejía en 29 %, cefalea, dolor facial, y cierto grado de celulitis orbitaria, al presentarse parálisis de los músculos faciales se hace más evidente la proptosis, se observa conjuntivitis a medida que el cuadro infeccioso progresa. La pérdida de visión puede ser causada por la invasión secundaria de los vasos de retina.

La disfunción de los nervios craneanos especialmente los pares V y VII, ocurre con la progresión de la enfermedad que se traduce en ptosis palpebral y dilatación pupilar, por la invasión del ápex orbitario, la progresión como trombosis del seno cavernoso representa un evento de pronóstico grave. El absceso puede abarcar la nariz, ya que su inicio está en los huesos del etmoides generalmente y ocupar senos nasales y paranasales. La trombosis del seno cavernoso y de la carótida interna refleja el tropismo vascular del hongo. En los estados terminales de la enfermedad, o con poca respuesta al tratamiento, los pacientes pueden perder el conocimiento, el resultado final de esta progresión es la muerte.

Mucor y *Absidia* son hongos de vida libre ubicuos que se encuentran en la materia en orgánica en descomposición, con frecuencia creciendo sobre el pan enmohecido, tienen una gran capacidad de

crecimiento y de formar esporas, se han encontrado sobre las cintas adhesivas no estériles que se usan para curaciones y se ha observado desencadenar mucormicosis cutánea primaria. La mucormicosis rino-orbitocerebral es la más frecuente y sigue aumentando por los casos de pacientes con SIDA. La vía de entrada es por la mucosa nasal, senos nasales y conductos naso-lagrimales y raramente por diseminación sanguínea a partir de otras manifestaciones como pulmonar o gastrointestinal. La invasión a partir de los senos nasales sucede en 67 % a 85 % de los casos según las series consultadas, y el 50 % tuvieron diabetes como factor de riesgo. La preferencia del hongo por crecer alrededor de los vasos sanguíneos y su penetración a ellos hace émbolos que la diseminan rápidamente a los tejidos subyacentes por lo que la necrosis tisular avanza con rapidez (26).

Los estudios del laboratorio se hacen tomando muestras de las secreciones nasales u oculares. Las biopsias están recomendadas, o del material necrótico al desbridar los senos nasales que pueden observarse con KOH al 10 % en observación directa con cubreobjetos o con tinción de Hematoxilina-Eosina o mejor aún con PAS o metenamina de Gomori, se encuentran hifas fusiformes no septadas que se bifurcan de manera perpendicular. Si son más pequeñas, septadas, de tamaño regular y con brazos que salen en ángulo agudo puede tratarse de hongos como *Fusarium* o *Aspergillus* que también causan cuadros necróticos en senos nasales.

En los casos de mucormicosis pueden verse en las biopsias los vasos sanguíneos rodeados de hifas no septadas, anchas de 10 a 20 micras de diámetro que ayudan al diagnóstico. El cultivo se hace también de las biopsias o de la secreción acumulada en las zonas profundas cuando se hace un acto quirúrgico para desbridar tejido infectado y necrótico, los hemocultivos generalmente son negativos porque las hifas no se desprenden de la lesión. Las biopsias del

tejido será lo más importante para el diagnóstico, tomando muestras de la mucosa nasal y haciendo una tinción de PAS. El cultivo se hace con un fragmento del tejido de biopsia sobre medio de Sabouraud sin cicloheximida. Se desarrollan colonias blancas algodonosas de crecimiento rápido que en 48 horas invaden toda la superficie de la placa de cultivo, tienen esporas aéreas de color negro que se desprenden en aerosoles. La identificación se hace por microcultivo en 48 h observados con azul de lactofenol. La biometría hemática revela leucocitosis con predominio de polimorfonucleares, en el líquido cefalorraquídeo se encuentran leucocitos polimorfonucleares, y las proteínas elevadas.

Pueden encontrarse evidencias claras en las radiografías de los senos paranasales que pueden mostrar engrosamiento de las mucosas de los senos con niveles hidro-aéreos o sin ellos. Pueden encontrarse erosiones óseas a través de las paredes de los senos o en la órbita a medida que la enfermedad avanza. Con tomografía computarizada se visualiza muy bien la pérdida de hueso aún en zonas profundas y también las masas en el tejido blando, es una buena guía para la potencial intervención quirúrgica, aunque también las imágenes de resonancia magnética pueden serlo. La progresión puede ser aguda cuando la disfunción metabólica no se controla, pero puede también tener manifestaciones con cierta cronicidad de semanas o meses (27).

2. Aspergilosis orbitaria; Son infecciones micóticas localizadas en cualquiera de los tejidos de la órbita, provenientes de infecciones pulmonares por vía hematógena, o de sinusitis que por extensión llegan a los tejidos blandos de la órbita. El término Aspergilosis fue aplicado a infecciones humanas causadas por *Aspergillus* spp en 1844 por Bennett.

El inicio se localiza en senos nasales con mucocelos previos (28), se presenta con cefaleas, dolor peri orbitario, proptosis, diplopía (función visual

disociada), baja de agudeza visual, quemosis conjuntival, y oftalmoplejia. La forma más común es la proveniente de senos nasales con un inicio insidioso, con una masa que se ensancha, causando una proptosis gradual, y síntomas neurológicos que pueden tardar años en aparecer.

Las formas agudas de aspergilosis generalmente en pacientes en fase terminales de neutropenias, leucemias o SIDA la aparición se inicia con fiebre, dolor de senos, congestión orbitaria, sinusitis necrosante, signos y síntomas neurológicos por la invasión cerebral, puede presentarse trombosis e infarto de la arteria central de la retina, con neuropatía del nervio óptico por isquemia. La preferencia de *Aspergillus* por invadir los vasos sanguíneos y formar émbolos explica la patología de la trombosis arterial o aneurismas que en su ruptura son fatales aún con tratamiento antimicótico previo (29). El inicio con proptosis monocular se presenta en 75 % de los casos, el involucro del sistema nervioso central se presenta en el 32 % de los casos; baja de visión en 28 %; y dolor en 23 % de los casos. Cuando el sistema nervioso central está involucrado en el proceso infeccioso la mortalidad puede ser de 80 %.

En las formas diseminadas de la infección se involucra generalmente la órbita que se manifiesta como síndrome del ápex, dolor, oftalmoplejia, baja de visión, baja de sensibilidad corneal, y proptosis. Las trombosis del seno cavernoso ocurren por la extensión a zonas profundas oculares y tienen mal pronóstico para la vida del paciente. En las formas necróticas se observan también endoftalmitis.

Existen cerca de 20 especies de *Aspergillus*, de ellas, *Aspergillus flavus* es el causante más frecuente de sinusitis y por lo tanto es el que se ha descrito en aspergilosis orbitarias como extensiones de micosis maxilares y de senos paranasales y menos frecuente en micosis diseminadas. Existen factores de riesgo para las aspergilosis diseminadas invasoras;

leucemia, granulocitopenia, trasplante de órganos, trasplantes de médula con una frecuencia de 2.07 % referido en una serie de 1,013 pacientes (30) tratados con dosis altas de corticosteroides o quimioterapia, fumadores de marihuana y pacientes con SIDA. El estado inmunológico del paciente determina el inicio y la progresión de la infección, no el número de esporas aspiradas o recogidas en las lesiones mencionadas. La vía de entrada son lesiones crónicas de la piel como las de los catéteres, las quemaduras de tercer grado, las incisiones de la piel en receptores de trasplantes de hígado tratados con corticosteroides, las válvulas para hipertensión intracerebral, los drogadictos que usan drogas inyectadas, las esporas también pueden penetrar en los orificios naturales como los oídos, las fosas nasales. No es contagioso de un paciente a otro.

Las dos aspergilosis más importantes y de pronóstico difícil de definir son las pulmonares y las rino-orbito-cerebrales, son poco frecuentes en pacientes sanos, en pacientes con alteraciones inmunológicas celulares o humorales pueden observarse en etapas avanzadas o terminales. La entrada es por vía nasal a las vías respiratorias y a los senos se hace por medio de esporas que resisten las condiciones de pH y fagocitosis del organismo, si éstas están deterioradas el desarrollo en forma de hifas se hace en 48 a 72 horas y se inicia la invasión a los tejidos contiguos.

Si la zona de la biopsia está cercana a las venas o arterias los cultivos pueden ser positivos en Sabouraud agar dextrosa al 2 % sin inhibidores, la identificación se hace por microcultivo tomando en cuenta la posición del esporangio y las columelas que soportan a las esporas, la forma ovalada, piriforme o redonda de las esporas es también importante para su identificación, el color de las colonias es característico para cada especie varía del gris-verdoso al amarillo-verdoso o verdoso con bordes rosados, la parte posterior de la colonia es incolora y no emite pigmentos al medio.

Endoftalmitis micóticas

Son infecciones del vítreo endógenas o exógenas causadas por hongos. La más frecuente es de origen endógeno y es causada por *Candida* de diversas especies, aunque en micosis sistémicas como coccidioidomicosis se observan infecciones en retina, coroides, y vítreo.

Las endoftalmitis micóticas exógenas pueden estar como secundarias a escleritis, escleroqueratitis o traumas y estar causadas por *Fusarium*, *Aspergillus*, presentan un tiempo de evolución mayor que las bacterianas, las traumáticas pueden evolucionar en una o dos semanas y dependen de la magnitud del trauma y el grado de contaminación, y las postquirúrgicas pueden presentar síntomas en tiempo prolongado hasta seis meses después de la cirugía.

Las endoftalmitis micóticas endógenas evolucionan lentamente, entre cuatro a seis semanas, las causadas por *Candida* y provienen de la flora fúngica propia del individuo, como la intestinal. La baja de agudeza visual, sin marcado dolor ocular, la presencia de exudados blanquecinos sobre las venas retinianas localizados en polo posterior, con iridociclitis y en ocasiones con hipopión son prelude de la progresión de una endoftalmitis micótica por *Candida albicans* o *Fusarium solani*. El hongo puede tener como antecedentes cirugías abdominales recientes, infecciones renales, lesiones traumáticas en otra zona del organismo, con inmunodepresiones transitorias o definitivas o inmunosupresores prolongados como en los casos de cáncer, y llegar en forma de émbolos al torrente sanguíneo, así como con el uso de antibióticos de amplio espectro que actúan suprimiendo la flora bacteriana y permitiendo la selección de *Candida* en el intestino. En la mayoría de los casos son unilaterales (**Figuras 7 y 8**), aunque existen descripciones de endoftalmitis bilaterales causadas por *Candida albicans*.



Figura 7. Se observan manchas blancas de aspecto algodonoso en zonas cercanas a fóvea y vitritis.

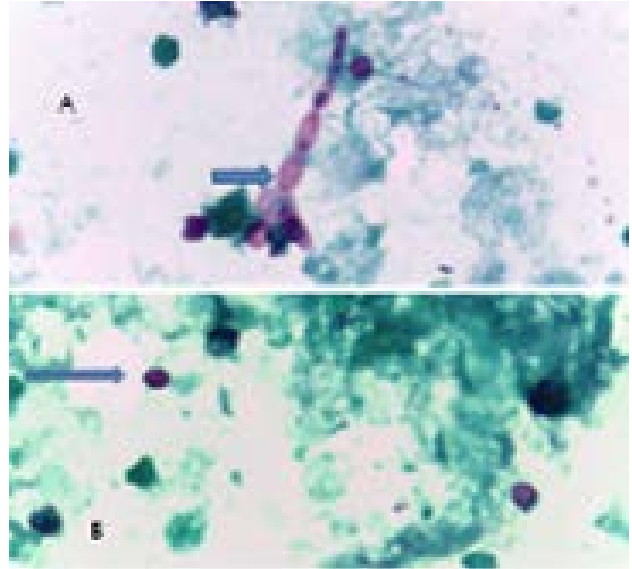


Figura 8. A Pseudomicelio de *Candida* sp. en líquido de vitrectomía. B Células levaduriformes de *Candida* sp. en vítreo (tinción de PAS 1X1000)

Las lesiones iniciales son difíciles de distinguir con oftalmoscopio, se observan mejor con fluorangiografía como zonas hipo fluorescentes que se tiñen tardíamente, cuando se pueden observar son manchas blanco-amarillentas ovaladas o redondas de medio a un cuarto de disco óptico en su diámetro, localizadas generalmente entre coroides y retina, pueden presentarse con vitritis o sin ella. Cuando el foco de infección aumenta de tamaño, causa inflamación focalizada en la retina y marcada vitritis que impide la visión del polo posterior de la retina, las lesiones pueden ser multifocales, causan papilitis, hemorragias vítreas y finalmente necrosis y/o desprendimientos de retina. Las reacciones inflamatorias de segmento anterior causan iridociclitis más o menos severas, sinequias posteriores de iris, hipopión, parálisis del reflejo pupilar y abscesos en cuerpo ciliar.

Se han descrito endoftalmitis micóticas originadas en cada una de las micosis sistémicas

conocidas, cada una puede tener manifestaciones clínicas sistémicas diferentes según la predilección del hongo por determinados tejidos, por lo que la sintomatología sistémica corresponde al hongo que causa la fungemia y la epidemiología es diferente por la ubicación en el medio ambiente del hongo causante. Se han observado endoftalmitis micóticas en aspergilosis, candidosis, criptococosis, blastomycosis, scedosporiosis (32), pseudoallescheriosis, e histoplasmosis en sus fases de fungemia. En México se han observado endoftalmitis micóticas endógenas de las que se han cultivado *Candida albicans* en tres casos que en una serie de 240 muestras representaron 2.4 %, un caso de *Aspergillus fumigatus* derivado de una válvula para regular presión intracraneal, un caso de *Fusarium solani* (31), aisladas de humor vítreo y un *Hormodendrum* spp recuperado de humor acuoso en una endoftalmitis micótica post-traumática.

Referencias:

1. Francoise J. *Rysseleere M. Oculomycose*. Charles C Thomas Pub. Illinois USA.1927: 69-75.
2. Haggerty TE, Zimmerman LE. Micotic keratitis. *Southern Med. J.* 1958; 51:153-9.
3. Machado NR. Infecciones oculares producidas por hongos. *Ann Soc. Mex. Oftalmol.* 1950: 25:61-95.
4. Gomez-Leal A. Micosis oculares. Introducción. *Arch Asoc Evit Ceg Mex* 1969;11(55): 105-106.
5. Gómez-Leal A. Rhinosporidiosis, coccidioidomycosis, esporotricosis y mucormycosis. *Arch Asoc Evit Ceg Mex* 1969;11(55): 125-132.
6. De Buen S. Anatomía patológica de las micosis oculares. *Arc Asoc Evitar Ceg Mex.* 1969;11(55):117-124.
7. González-Ochoa A. El laboratorio en las micosis oculares más frecuentes. *Arc Asoc Evit Ceg Mex.* 1969 11(55):111-116.
8. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, Boldrini A, Campa M, Senesi S. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J. Clin Microbiol.* 2002; 40(7):2363-9.
9. Forte R, Cennamo G, Del Prete S, Napolitano N, Farese E, Del Prete A. Allergic conjunctivitis and latent infections. *Cornea.* 2009;28(8):839-42.
10. Wilhelms KR, Robinson NM, Font RA, Hamill MB, Jones DB. Fungal keratitis in contact lens wearers. *Amer. Journal of Ophthalmol.* 1988: 106: 708-714.
11. Sutton DA, Brandt ME. Fusarium and other opportunistc hyaline fungi Cap.118 en Versalovic J, Carrol KC, Funke G, Jorensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*, 10ª Ed press Washington DC. ASM; 2011:1853-1879.
12. Rebell G, Forster RK. Chap. 54 Fungi of kera-tomycosis. En Lennette EH; Balows A; Hausler WJ; Truant JP; *Manual of Clinical Microbiology*, 3a ed. ASM Washington DC. 1980:553-561.
13. Rumelt S, Cohen I, Lefter E, Rehany U. Corneal co-infection with *Scedosporium apiospermum* and *Acanthamoeba* after sewage-contaminated ocular injury. *Cornea.* 2001: 20(1): 112-6.
14. Yamamoto N, Matsumoto T, Ishibashi Y. Fungal keratitis caused by *Colletotrichum gloesporioides*. *Cornea.* 2001: 20(8): 902-903.
15. Diaz-Valle D, Benitez-del Castillo JM, Amor E, Toledano N, Moriche Carretero M, Diaz-Valle T. Severe kertomycosis secondary to *Scedosporium apiospermum*. *Cornea.* 2002: 21(5) 516-8.
16. Wu Z, Ying H, Yiu S, Irvine J, Smith R. Fungal keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*. *Cornea.* 2002: 21(5): 519-23.
17. Guarro J, Sybren dHG. Cap 122. *Bipolaris*, *Exophiala*, *Scedosporium*, *Sporothrix*, and Other Melanized Mungi. En Versalovic J, Carrol KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*. 10 ed. ASM.Vol 2 2011: 1943-61
18. Rosa RH, Miller D, Alfonso E. The changing spectrum of fungal keratitis in south. Florida. *Ophthalmology.* 1994;101:1005-13.
19. Clinch TE, Palmon FE, Robinson MJ, Cohen EJ, Barron BA, Laibson PR. Microbial keratitis in children. *Amer Jour Ophthalmol.* 1994; 117:65-71.
20. Tanure MAG, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Willis Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea.* 2000; 19(3): 307-12.

21. Gopinathan U, Garg P, Fernandez M, Sharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis. *Cornea*. 2000;21(6): 555-9.
22. Garg P, Gopinathan U, Choudray K, Rao GN. Keratomycosis: Clinical and microbiologic experience with dematiaceous fungi. *Ophthalmology*. 2000; 107 (3):574-80.
23. Vanzzini Z V, Manzano- Gayoso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, López Martínez R. Mycotic keratitis in an eye care hospital in Mexico city. *Rev Iberoamer Mycol. Micol*. 2010; 27(2): 57-61.
24. García-Hermoso D, Dannaoui E, Lortholary O, Dromer F. Agents of systemic and subcutaneous mucormycosis and Entomophthoromycosis Cap. 119 en Versalovic J, Carrol KC, Funke G, Jorensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*, 10ª Ed press Washington DC. ASM; 2011: 1880-1901.
25. Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U, Athmanathan S, Garg P, Rao GN. Evaluation of corneal scraping smears examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis: A survey of eight years of laboratory experience. *Cornea*. 2002; 21(7): 643-7.
26. Streeten BW, Rabuzzi DD, Jones DB. Sporotrichosis of the orbital margin. *Am J Ophthalmol*. 1974; 77(5): 750-55.
27. Ruppel P, Dietz A, Nikanne E, Seppä J, Markkannen H, Nuutinen J. Paranasal sinus mucormycosis: a report of two cases. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(8): 948-52.
28. Sellami-Boudawara T, Gouia N, Charfeddine I, Abdelomoula M, Drira M, Jilidi R. Facial mucormycosis: observations from three cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2002: 103(6) 369-72.
29. Warwa RE, Bullock JD. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: a review. *Orbit*. 1998;17(4): 237-45.
30. De Keizer RJW, Kingma GG, Vieloype GJ. Three cases of isolated mucocoeles and one case of an *Aspergillus* infection in the sphenoid sinus with orbital signs and symptoms. *Orbit*. 1998;17(4): 285-93.
31. Nenoff P, Kellerman S, Horn LC, Keiner S, Bootz F, Schneider S, Hausteir UF. Case report. Mycotic arteritis due to *Aspergillus fumigatus* in a diabetic with retrobulbar aspergillosis and mycotic meningitis. *Mycoses*. 2001;44(9-10):407-10.
32. Saah D, Sichel JY, Schwartz A, Nagler A, Eliashar R, CT assessment of bone marrow transplant patients with rhinocerebral aspergillosis. *Am J Otolaryngol*. 2002; 23(6):328-31.
33. Arellanes L, Vanzzini VR, Barojas WE, Endoftalmitis endógena por *Fusarium solani*; (reporte de un caso). *Anales de la Soc. Mex de Oftalmol*. Sept. 1985;60(3):117-21.
34. Vanzzini-Zago V, Corredor Casas S, Abelardo Rodríguez-Reyes, Hernández-Hernández F, Manzano-Gayosso P, López Martínez R. Endophthalmitis of probable endogenous origin caused by *Scedosporium boydii* One case report. *Rev Iberoam Micol* (En prensa). 2016.

Alergias causadas por hongos

Hugo Alfredo Brito Arellano

Introducción

Acuñado en 1906 por Clemens Von Pirquet, el término alergia; del griego ἄλλος (otro, diferente) y ἔργον (trabajo o función). Se refiere a una reacción alterada o exagerada de la respuesta inmunitaria hacia moléculas que generalmente son inocuas para la población general (1).

La alergia corresponde a la hipersensibilidad tipo I (de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs) y se manifiesta con síntomas respiratorios, cutáneos o nerviosos pudiendo generar la muerte del individuo. Siempre está asociada a la producción de anticuerpos de la clase IgE.

Para que en una persona se establezca un proceso alérgico se requieren dos condiciones importantes:

- 1) Que el individuo sea atópico
- 2) Que ocurra una sensibilización de dicho individuo a moléculas potencialmente alérgicas presentes partículas de pólenes, detritus de animales y hongos.

Se dice que un individuo es atópico cuando presenta un factor genético que lo predispone a generar sensibilización a partículas anemofilias (partículas que son arrastradas con facilidad por el aire).

Hay al menos 20 genes identificados como candidatos involucrados en los procesos alérgicos a diversos niveles celulares (**Cuadro 1**). La alergia es una enfermedad poligénica que se hereda de acuerdo con la llamada hipótesis aditiva, la cual considera que cuando hay varios genes implicados en el desarrollo de una patología, cuantos más de estos genes concurren en un mismo individuo, más probable es que se desarrolle la enfermedad.

La historia familiar aporta datos importantes sobre la enfermedad alérgica. Estudios prospectivos demuestran que, si un padre expresa alergia en la forma de dermatitis alérgica, asma o rinitis alérgica, existe una posibilidad de entre 38-58 % que sus hijos sean alérgicos. Si ambos padres padecen de alguna enfermedad alérgica, la posibilidad de padecer patologías alérgicas se incrementa entre 60-80 %.

Cuadro 1. Genes involucrados en el desarrollo de enfermedades alérgicas

Cromosoma	Fenotipo asociado	Gen	Función
2q14-33	Asma	IL-1Ra,	Receptor de IL-1
5q31-33	Asma-IgE	IL-3, IL-5, IL-4 IL-9, IL-13	Factor de crecimiento de Eosinófilos y basófilos Producción de IgE
6p21.3-23	Asma, IgE total, IgE específica	HLA- II TNF α	Presentación de Antígenos Citocina-proinflamatoria
11q13	Asma, IgE, Atopia	FCRI α	Receptor de IgE de alta afinidad
12q14.3-24.1	Asma, IgE	IFN γ	Inhibidor de IL-4
6p12	IgE	IL-4Ra	Receptor de IL-4 (señal celular)
19q13.1-13.3	Asma	TGE β 1	Síntesis de IgE
20p13	Asma	ADAM33	Metaloproteasa

En pacientes atópicos, el proceso de sensibilización ocurre con la exposición repetida a partículas alérgicas lo que conduce a la producción de anticuerpos de la clase IgE contra estas moléculas, por los plasmocitos activados por la IL4 producida por el linfocito Th₂.

Las moléculas de IgE sensibilizan a los receptores de alta afinidad (Fru1) presentes sobre las membranas de mastocitos del tejido conectivo (piel) y en mucosas (nasal y bronquial), así como sobre basófilos presentes en la sangre.

La exposición subsecuente al mismo alérgeno le permite penetrar la submucosa y entrecruzar a dos anticuerpos IgE adyacentes, este proceso es inmediato y conlleva a la degranulación de mastocitos con la subsecuente liberación de histamina-1 (H1), heparina, bradisinina, serotonina y factores quimiotácticos, todos responsables del mecanismo de hipersensibilidad inmediata tipo I (según la clasificación de Gell y Coombs).

Esta respuesta genera prurito, estornudos, rinorrea y obstrucción nasal en la rinitis alérgica,

mientras que en el asma genera estertores, sibilancias, tos, y obstrucción bronquial. Ocho horas más tarde, a partir del ácido araquidónico de las membranas de los mastocitos degranulados, se sintetizan prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos que perpetúan y generan una respuesta alérgica crónica (**Figura 1**).

Estas reacciones están mediadas por anticuerpos de la clase IgE y forman parte de las enfermedades respiratorias de naturaleza no infecciosa como la rinitis y el asma. Dichas patologías constituyen hoy en día un problema de salud pública ya que su incidencia en población de diversas edades las posiciona como una de las principales causas de ausentismo tanto laboral como escolar.

La detección y tratamiento de estas enfermedades constituyen un gasto importante tanto para los pacientes como para los organismos de salud y seguridad social. Estudios recientes han demostrado que estos padecimientos afectan entre el 30 y el 45 % de la población mundial (2,3,4).

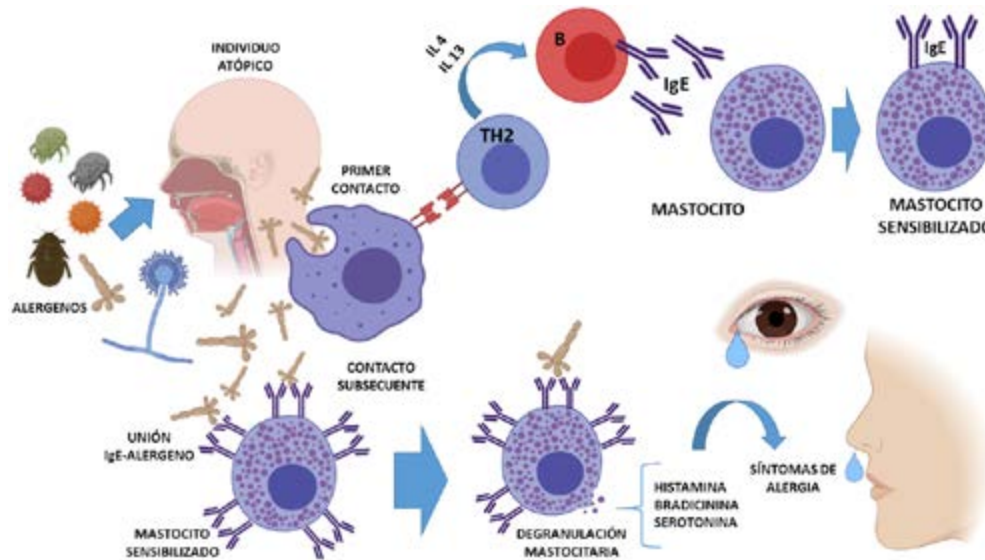


Figura 1. Mecanismo celular de la alergia. Modificado de Bellanti y Méndez.

Características alergénicas de los hongos

Se define como alérgenos a aquellas moléculas que son capaces de inducir estados de hipersensibilidad tipo I en individuos atópicos, generalmente estas moléculas están presentes en partículas anemófilas (que se aerotransportan fácilmente).

Para que una partícula anemófila pueda ser considerada alergénica debe cumplir algunas características generales:

- Ser extrañas al organismo
- Tener alto peso molecular (>10 000 Da)
- Ser moléculas de conformación globular
- Presentar aminoácidos aromáticos
- Ser solubles en agua
- Estar ampliamente distribuidas en el ambiente del individuo atópico

Los alérgenos se pueden clasificar de acuerdo con su presencia en el hábitat como *perennes* y estacionales; de acuerdo con su ingreso al organismo como respiratorios, ingeribles y contactantes.

En trabajos recientes se ha comprobado que la prevalencia de alergia a hongos es mayor de lo que hasta ahora se pensaba y que los hongos, como causantes de, asma bronquial y otras enfermedades del sistema respiratorio, han sido subestimados.

Actualmente se considera que los hongos son la tercera causa más frecuente de patología alérgica respiratoria, tras los ácaros y los pólenes (5). Los alérgenos de origen fúngico están presentes en al menos 80 especies de hongos filamentosos y levaduriformes, se les consideran de vía de entrada respiratoria y de presencia *perenne* (permanente) en el ambiente. Se encuentran en prácticamente cualquier lugar, clima y época del año, por lo que resulta casi imposible evitar entrar en contacto con ellos, ingerirlos o inhalarlos. Pueden hallarse en la tierra, la vegetación, la madera que se pudre, en interiores de desvanes, sótanos, baños, refrigeradores y otras áreas donde se guarden alimentos, basura, etcétera (6).

Todos los antígenos fúngicos descritos se expresan durante el crecimiento de las hifas, pocas

horas después de la germinación. Básicamente los alérgenos fúngicos pueden agruparse en unas pocas categorías funcionales: Proteasas, glicosidasas, proteínas de respuesta al estrés oxidativo y enzimas involucradas en la gluconeogénesis (7). En la actualidad se conoce un número limitado de especies asociadas a patologías alérgicas, siendo *Alternaria alternata* la especie más alérgica, seguida de especies como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans* y *Malassezia furfur* (8,9).

Una diferencia clave con otras fuentes alérgicas habituales, tales como ácaros, epitelios o pólenes,

es que estos son origen de proteínas alérgicas, pero los hongos, además, tienen la capacidad adicional de desarrollarse activamente y colonizar las vías respiratorias. De esta manera, es posible que puedan tener una influencia mucho mayor sobre un individuo en términos de producir toxinas no alérgicas y enzimas que pudieran desempeñar un protagonismo accesorio en la puesta en marcha de los mecanismos inmunoalérgicos correspondientes (7).

En el **Cuadro 2** se concentran algunos de los hongos alérgicos más importantes, así como sus alérgenos principales y las patologías a los que se les asocia.

Cuadro 2. Principales hongos alérgicos, sus alérgenos y su asociación a enfermedades (10).

Hongo	Alérgeno	Actividad biológica	Enfermedad asociada
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a1	Enzima de actividad Hidrolasa	Asma, dermatitis
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a6	Enolasa	Asma
<i>Aspergillus flavus</i>	Asp f13	Proteasa de serina alcalina	Asma
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f1	Ribonucleasa	Asma, ABA
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f3	Desconocida a la fecha	Asma
<i>Candida albicans</i>	Cand a3	Proteína peroxisomal membrana	Asma
<i>Candida albicans</i>	Cand aCAAP	Proteasa ácida	Asma
<i>Cladosporium herbarum</i>	Cla h5	Proteína de ácido ribosomal P2	Asma
<i>Cladosporium herbarum</i>	Cla h8	NADP manitol-deshidrogenasa	Asma
<i>Malassezia furfur</i>	Mala f2	Proteína peroxisomal membrana	Dermatitis atópica
<i>Malassezia furfur</i>	Mala f6	Similar a la ciclofilina	Dermatitis atópica

Rinitis alérgica

La mayoría de las partículas inhaladas mayores a 10µm (pólenes y algunos conidios grandes), se depositan en la nasofaringe y son asociados a síntomas nasales u oculares generalmente conocidos como rinitis alérgica (RA) que se presenta como un síndrome caracterizado principalmente por

inflamación de la mucosa nasal, hiperemia, prurito y congestión nasal que puede producir resequedad de la boca, estornudos en salva, rinorrea anterior y posterior, así como halitosis. Todas estas alteraciones producen a su vez, tos matinal, ronquera y en ocasiones faringitis.

La rinorrea ocasiona irritación de la piel y como consecuencia infección agregada. Las mucosas de los cornetes que se tornan edematosas pueden sangrar con facilidad ante cualquier traumatismo nasal y causar epistaxis. Otros síntomas por demás dolorosos son las cefaleas sinusales causados por olores penetrantes como el humo del tabaco, perfumes y aromas de flores. La estasis crónica de la sangre en el plexo vascular de los párpados inferiores ocasiona la dilatación de las vénulas y la aparición de los pliegues de Dennie-Morgan. El prurito nasal recurrente conlleva al frotamiento de la nariz hacia arriba con las manos, lo que genera el septum nasal, característico dentro de los estigmas del paciente con RA.

La RA puede presentarse durante todo el año (*perenne* o persistente) o durante ciertas épocas del año (estacional o intermitente). Es la enfermedad más frecuente pues se sabe que entre 25 y 30 % de la población la padece. Se encuentra con mayor frecuencia en los países industrializados. Los pacientes que la padecen adquieren la capacidad de sensibilizarse comúnmente a varios aeroalergenos.

Las afecciones graves de larga evolución conducen a la otorrea persistente, en ocasiones complicada con otitis media crónica y respiración bucal persistente en los niños generando, en la mayoría de los casos, estrechamiento y elevación del paladar. La congestión crónica sinusal incrementa los procesos infecciosos, puede ocurrir que la sinusitis se vuelva también crónica y se desarrolle con el tiempo la formación de pólipos en la cavidad sinusal (1,4).

Asma

Las partículas potencialmente alergénicas menores a 10µm, especialmente los menores a 5µm, pueden penetrar hacia las vías respiratorias inferiores, donde las reacciones alérgicas tienden a manifestarse como asma.

El asma es una enfermedad pulmonar de curso crónico y reversible que se caracteriza por grados variables de broncoconstricción e hiper-respuesta a diferentes estímulos acompañada de inflamación, presencia de tos, sibilancias, expectoración, dificultad para respirar, disnea paroxística que remiten con tratamiento o espontáneamente. Los cuadros asmáticos pueden agravarse y generar complicaciones de entre los cuales el más peligroso es el choque anafiláctico cuyos síntomas clínicos son mareo, edema de glotis, epiglotis y laringe; contracción de vías aéreas bajas generando disminución drástica de la presión sanguínea culminando en la muerte del paciente.

El asma alérgica, es mediado por IgE y se manifiesta después de la exposición a aeroalergenos específicos de entre los cuales los hongos tienen alto impacto. Estudios recientes demuestran su asociación con diversas regiones cromosómicas, como el cromosoma 5q (relacionado con la respuesta predominante Th₂) Otros estudios lo relacionan además con genes asociados a la respuesta de la vía de la 5-Lipooxigenasa y la respuesta β-adrenérgica.

Recientemente se descubrió además al gen ADAM33 que codifica para una metaloproteasa relacionada con reparación del daño tisular. El asma se observa en la población infantil hasta en un 10 % mientras que en la población adulta alcanza un 5 %.

Los conidios de hongos difieren en tamaño y están asociadas tanto con síntomas de RA como con desarrollo de asma. Actualmente se cuenta con evidencia de que existe una dispersión secundaria de alérgenos fúngicos, es decir, partículas más pequeñas, posiblemente fragmentos de conidios, pueden servir como vehículo para otros alérgenos. Esto permitiría la deposición de alérgenos incluso de conidios grandes como *E. nigrum* en las vías respiratorias bajas (10).

Investigaciones han relacionado el grado de sensibilización y exposición a alérgenos de origen

fúngico con la gravedad del asma en pacientes alérgicos a hongos, se le ha asociado también con asma mortal o casi mortal, visitas a urgencias hospitalarias e ingresos en unidades de cuidados intensivos por asma. Entre pacientes con asma atópica persistente grave diagnosticados por médicos especialistas, la sensibilización alérgica a hongos, determinada por pruebas cutáneas e IgE sérica específica, puede llegar a detectarse hasta en un 66 % de ellos (7).

Concretamente, la gravedad del asma está muy relacionada con la positividad de las pruebas cutáneas por punción a hongos del género *Alternaria*. O'Hollaren *et al.* ⁽¹⁷⁾ comunicaron que 10 de 11 asmáticos que habían sufrido una insuficiencia respiratoria aguda como consecuencia de una crisis grave de asma mostraron tests cutáneos claramente positivos a un extracto alergénico de *Alternaria alternata*. En contraste, solo el 31 % de un grupo control de asmáticos, que nunca habían tenido una agudización grave de asma, mostraron sensibilidad cutánea a *Alternaria*.

Los adultos con asma grave, definida como ingreso hospitalario por crisis de asma aguda al menos dos veces a lo largo de su vida, tuvieron una mayor probabilidad que los adultos con asma persistente leve o moderada de presentar pruebas cutáneas positivas para, al menos, uno de los siguientes hongos: *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum* o *Alternaria alternata* (12).

Se estima que el riesgo de muerte en un paciente asmático alérgico a *Alternaria* es más del doble si se expone a una concentración >1000 conidios/ m^3 comparado con una exposición <1000 conidios/ m^3 .

Targonski *et al.* (13), en Chicago, demostraron que las muertes por asma en personas de entre 5 y 34 años fueron más probables en días con altos recuentos locales de conidios. Es bien sabido que las concentraciones de conidios aerotransportados pueden llegar a ser 1000 veces mayores que las de

pólenes anemofílicos. Estas concentraciones de conidios se elevan durante el periodo verano-otoño, y en este lapso se alcanza el pico estacional de ingresos por asma; en contraste, en épocas de frío, cuando la producción de conidios es baja, la incidencia de casos de asma grave asociado a hongos es baja también (7).

Actualmente no se conoce por qué los alérgenos de origen fúngico tienden a causar un tipo de alergia respiratoria más grave que otros alérgenos comunes, hasta el punto de que, para algunos autores, el asma asociada con hipersensibilidad a hongos y, más concretamente, a *Alternaria*, identificaría a un fenotipo particular (7).

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente. Se caracteriza por presencia de placas de borde irregular muy pruriginosas con eritema difuso, escamas blanquecinas, huellas de rascado y costras hemáticas que dependiendo de la cronicidad de la patología pueden fisurarse o liquenificarse. La DA es el resultado de una respuesta inflamatoria compleja inducida por una serie de elementos celulares y humorales que generalmente se asocian a pacientes con asma y/o rinitis alérgica.

Presenta una distribución mundial en la que al menos el 3 % de los niños la padece, en el 50 % de estos la enfermedad se desarrolla antes del primer año de vida, un alto porcentaje de casos (75 %) mejoran al llegar a la pubertad. Se ha demostrado que el 50 % de los padres de pacientes con DA presentan rinitis alérgica estacional y al menos el 26 % de los padres de niños con DA presentaron antecedentes de atopía.

Actualmente existen al menos 26 genes candidatos a desempeñar un rol en la DA. Al igual que otros tipos de alergia, además de un factor

genético, hay un factor ambiental que desencadena los síntomas: la presencia de alérgenos en el medio en el que se desarrolla el paciente, dentro de estos alérgenos se encuentran principalmente pólenes, hongos y alimentos.

Dada la complejidad de su inmunopatogenicidad de la Organización Mundial de Alergia le han otorgado el término de síndrome de eccema tópico/dermatitis.

Las lesiones en la piel del paciente con DA se caracterizan por un prurito muy intenso que se exagera con el calor, el sudor, el contacto con irritantes, el estrés, las infecciones de vías respiratorias altas y algunos alimentos; suele empeorar por la noche, conduce al rascado compulsivo, a la liquenificación (engrosamiento de la piel adquiriendo textura áspera y seca) y al deterioro de la barrera cutánea.

Una barrera cutánea deteriorada permite una mayor entrada de microorganismos, antígenos químicos e irritantes, lo que conduce a un potente y prolongado aumento de citocinas Th₂ proinflamatorias que implica niveles elevados de IgE, IL-4, IL-5, IL-13 e IL-3. Debido a que estas citocinas regulan negativamente las proteínas epidérmicas, las anomalías en la integridad epidérmica y la actividad de las citocinas promueven el uno al otro (1).

Nordvall y colaboradores encontraron que la presencia de anticuerpos IgE contra *P. orbiculare* (hoy perteneciente al género *Malassezia*) en sueros de niños atópicos sensibilizados a hongos filamentosos anemofílicos que además de síntomas respiratorios presentaron eccema. En estos pacientes, el eccema se asoció a que estos hongos levaduriformes lipofílicos, que pertenecen a la microbiota habitual del paciente, pueden generarle sensibilización cutánea y tener un papel importante en la patogénesis de la DA.

Al igual que ocurre con organismos del género *Malassezia*, los anticuerpos IgE contra *Candida*

albicans están implicados en la patogénesis de la DA. Se ha encontrado además que padres de niños con asma asociado al género *Cladosporium* pueden sufrir de DA con peculiar distribución en cabeza y cuello, así como sensibilización no diagnosticada a especies del género *Malassezia* (14).

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) representa la causa reconocida más común de micosis broncopulmonar alérgica, se caracteriza por una respuesta inmunológica exagerada a la colonización de la vía aérea por alguna de las especies del género *Aspergillus*, dicha respuesta inmunológica es predominantemente de hipersensibilidad inmediata o por formación de complejos inmunes.

La ABPA se presenta en pacientes atópicos y está asociada a asma, se considera una incidencia que va del 7 al 14 % de los pacientes asmáticos corticodependientes y hasta un 10 % de los pacientes con fibrosis quística. En la actualidad se reconocen 5 especies causantes de la ABPA: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans* (15).

Los criterios diagnósticos se establecen de la siguiente forma: (16)

Criterios mayores.

1. Asma, persistente con exacerbaciones severas.
2. Eosinofilia periférica, ≥ 1000 eosinófilos/mm³
3. Respuesta cutánea inmediata a las pruebas cutáneas para antígenos de *Aspergillus*.
4. IgG específica frente a *Aspergillus* (precipitinas)
5. Valores elevados de la IgE sérica, (≥ 1000 KU/L).
6. IgE específica anti aspergilar frente a recombinantes de *Aspergillus fumigatus*. Los alérgenos más específicos son: Asp f 2, Asp f 4, Asp f 6 y Asp f 16.

7. Infiltrados pulmonares transitorios o fijos que suelen ser asintomáticos.
8. Bronquiectasias proximales, que se consideran prácticamente patognomónicas.

Criterios menores. (Se consideran como elementos de apoyo de los mayores).

- a) Aislamiento de *Aspergillus fumigatus* en esputo por cultivos repetidos
- b) Expectorcación de tapones mucosos.
- c) Pruebas cutáneas semi-retardadas frente a *Aspergillus*, a las 4-6 horas de la inyección intradérmica de antígeno.

Alveolitis alérgica extrínseca

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE) es un padecimiento respiratorio ocasionado por la inhalación de partículas de polvo orgánico por un individuo susceptible, resultando en una reacción inmunopatológica de las vías aéreas bajas y del parénquima

pulmonar ocasionando neumonitis crónica que empeora progresivamente por la exposición continua y repetida a un antígeno. A diferencia de lo que ocurre en un cuadro clásico de asma, en la AAE casi no hay bronco-constricción.

Los síntomas ocurren primordialmente por la inhalación de conidios y micelios de hongos del heno presentes en cortezas de maple, bagazo de caña de azúcar, polvo de algunos quesos e incluso excrementos o plumas de aves.

En la fase aguda (4-8 h después de la exposición al antígeno) se presenta tos, disnea, dolor torácico e incluso fiebre, en este punto la imagen radiológica es normal. La ausencia de exposición al antígeno genera mejoría progresiva; la exposición continuada o excesiva puede generar manifestaciones clínicas como disnea, cianosis y ocasionalmente pérdida de la función pulmonar. La fase crónica depende tanto del tiempo como de la intensidad de exposición al antígeno, en ella el paciente presenta pérdida de peso, dedos en palillo de tambor y fibrosis pulmonar.

En el **Cuadro 3** se agrupan algunos de los hongos más importantes asociados a AAE (1).

Cuadro 3. Agentes etiológicos (fúngicos) de alveolitis alérgica extrínseca (AAE)

Enfermedad	Fuente de exposición	Hongo implicado
Suberosis	Polvo de corcho	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Penicillium frequentans</i>
Enfermedad del trabajador de madera	Pulpa de madera	<i>Alternaria</i> sp
Pulmón del trabajador de malta	Cebada enmohecida	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus clavatus</i>
Aspartosis	Esparto enmohecido	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Enfermedad del procesador de tabaco	Tabaco enmohecido	<i>Aspergillus</i> sp
Pulmón del lavador de queso	Polvo de queso	<i>Penicillium caseii</i>
Neumonitis japonesa	Polvo de casa	<i>Trichosporon</i> sp

Diagnóstico de la alergia a hongos

El diagnóstico de la alergia por hongos se lleva a cabo mediante la elaboración de la historia clínica a través de un exhaustivo interrogatorio que ponga en evidencia los factores genéticos y los factores desencadenantes. Si el paciente presenta signos y síntomas de enfermedad alérgica, se le practicarán estudios generales, de gabinete, así como pruebas especiales para el diagnóstico de alergia. (Cuadro 4) (1,2).

Pruebas cutáneas *in vivo*

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata (PC) fueron documentadas en el siglo XIX, como una

potencial ayuda al diagnóstico de alergia. Dentro de estas, la técnica de prick-test (Figura 2) es reconocida como una herramienta fundamental en el diagnóstico de la enfermedad alérgica secundaria a liberación de IgE (hipersensibilidad Tipo I), por lo cual ha sido ampliamente utilizada en la práctica clínica.

En los últimos años se han formulado recomendaciones para su uso e interpretación tanto para el diagnóstico como para decisiones de tratamiento de estas enfermedades. La gran mayoría de los estudios han confirmado la utilidad de PC en niños, adolescentes e incluso en lactantes, aunque la reactividad a histamina es menor en población infantil comparada con adultos (17). Las PC representan al estándar de oro en la práctica clínica para el diagnóstico de alergias. Tienen como características rapidez, método sencillo y alta sensibilidad.

Cuadro 4. Estudios útiles para el diagnóstico de alergias

Generales	Biometría hemática
	Coproparasitoscopia
	Citología nasal
	Determinación de Inmunoglobulinas
Gabinete	Rayos X en posición de Cadwell
	Espirometría y flujometría
	Rayos X de tora AP
Especializadas	
Pruebas <i>in vivo</i>	Pruebas cutáneas
Pruebas <i>in vitro</i>	Cuantificación de IgE alérgeno-específica



Figura 2. Pruebas cutáneas por prick para determinación de alergias.

La reacción cutánea mediada por anticuerpos IgE es el resultado de una respuesta en la dermis a la interacción con un alérgeno contenido en un extracto estandarizado (**Figura 3**), esta respuesta se caracteriza por la aparición de eritema y roncha que depende de reacciones químicas que culminan en la desgranulación mastocitaria de histamina y otras sustancias vasoactivas. Para el caso de los hongos, se cuenta con un número limitado de extractos estandarizados.



Figura 3. Soluciones de alérgenos estandarizados para pruebas cutáneas

Pruebas *in vitro*

El multiple allergen simultaneous test-chemiluminescent assay (MAST-CLA) es un método *In vitro* por quimioluminiscencia para la semicuantificación de IgE alérgeno específica en el suero de los pacientes con sospecha de enfermedad alérgica.

El sistema consta de una cámara plástica que contiene filamentos de hemicelulosa dispuestos individualmente a los cuales están acoplados los alérgenos mayores (determinante antigénico al que se acopla específicamente más del 60 % de IgE-alérgeno-específica), de cada partícula anemofílica (pólenes,

hongos, epitelios). Es una técnica muy sensible para este fin, debido a que se usan anticuerpos monoclonales anti-IgE y quimioluminol como reactante final, de tal manera que la cantidad de luz emitida es directamente proporcional a las concentraciones de IgE-alérgeno-específica, además de contar con un control de calidad interno en cada cámara, que permite comprobar el rendimiento de los reactivos (**Figura 4**).

Dentro de las pruebas para la determinación de IgE específica se incluye el RAST: (radioalergo-sorbent test) y es un procedimiento para cuantificar los niveles de IgE sérica específica, contra un determinado alérgeno. Múltiples moléculas del alérgeno unidas de forma covalente a un disco de papel reaccionan con los anticuerpos IgE específicos presentes en la muestra de suero del paciente. Posteriormente se lava el disco de papel para eliminar todos los componentes del suero, excepto la IgE específica que permanece unida al disco de papel a través del enlace con el alérgeno. Luego se añaden anticuerpos anti-IgE marcados radioactivamente, estos se enlazan con la IgE específica, formando un complejo (anti-IgE marcada-IgE específica- alérgeno-disco de papel). Tras un nuevo lavado del disco para eliminar la IgE no enlazada, se mide la radiactividad del complejo mediante un contador gamma. Los recuentos se comparan con muestras de referencia estudiadas en paralelo con las muestras problema y de esta forma se valoran los resultados (17).

Algunas limitaciones de ambas pruebas consisten en que la severidad de la respuesta depende, además de los niveles de IgE específica, de otros factores tales como: la activación del órgano blanco (nariz, bronquios, piel), la mayor o menor capacidad de los basófilos y mastocitos de liberar mediadores y de la activación de otras células inflamatorias por mecanismos no alérgicos. Los paneles de aeroalergenos en ambas técnicas contienen determinaciones para al menos para siete hongos entre los que se encuentran

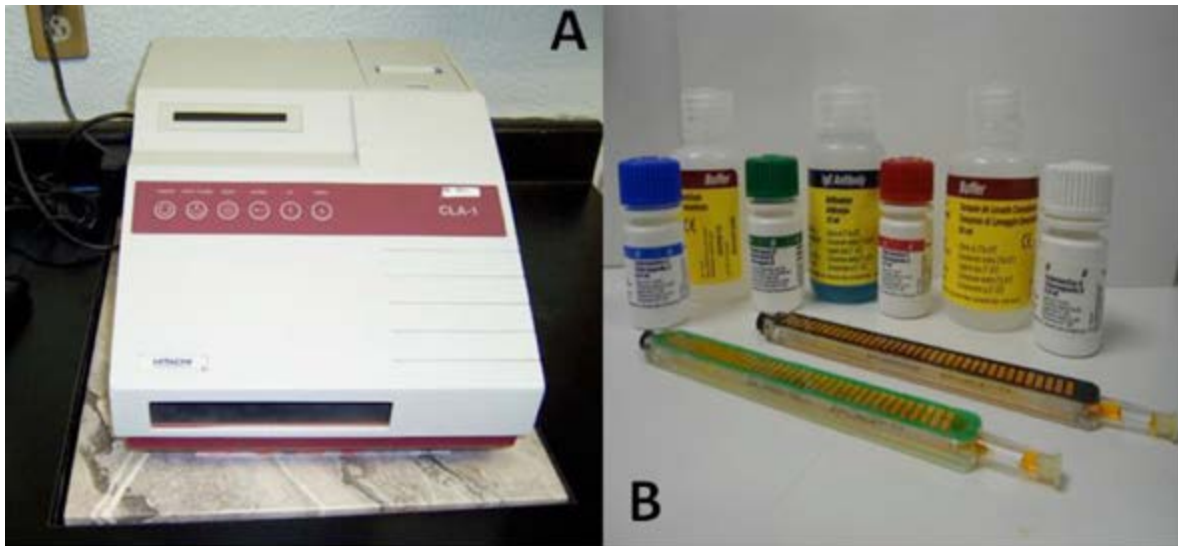


Figura 4. Equipo e insumos para la determinación de IgE específica (MAST).

Alternaria alternata, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium cladosporioides*, *Candida albicans*, *Helminthosporium* sp, *Rhizopus nigricans* y *Mucor mucedo*.

Tratamiento de la alergia a hongos

El tratamiento de la alergia a hongos es complejo. Ya que, a diferencia de otro tipo de alérgenos, los alérgenos fúngicos muy difícilmente pueden retirarse del ambiente del paciente. Dada esta imposibilidad, se recurre a distintas opciones para lograr que el paciente tenga una mejor calidad de vida. Es importante mencionar que el tratamiento no cura la alergia, la mayoría de las opciones terapéuticas farmacológicas convencionales solamente controla los síntomas más molestos a corto y mediano plazo. Solo el tratamiento específico con vacunas antialérgicas puede lograr resultados a largo plazo.

Dependiendo de la severidad de la enfermedad alérgica en particular, puede optarse por tratamientos a diferentes niveles, cuando los síntomas

son muy molestos o la enfermedad alérgica es severa, se recomienda usar tratamientos combinados.

Antihistamínicos H1

Son la primera línea de tratamiento de los síntomas de la alergia, son un grupo de fármacos que se han desarrollado en diferentes generaciones y cuya acción consiste en la competencia con la histamina por los receptores H1. Una vez que el antihistamínico logra su unión con el receptor, la histamina ya no puede unirse lo cual bloquea los efectos de la misma sobre los receptores del tracto digestivo, útero, grandes vasos y músculos bronquiales. En este grupo tenemos a la loratadina, la clorfenamina, la ebastina y la fenoxifenadina (11).

Estabilizadores de membrana mastocitaria

Previenen la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores que desencadenan los mecanismos de las reacciones alérgicas. Su mecanismo de acción radica en impedir el flujo de calcio a través

de la membrana celular. Entre los más empleados se encuentra el cromoglicato de sodio, la lodoxamina y el nedocromilo.

Glucocorticoides

Son moléculas cuya estructura química está relacionada con la fórmula básica de la hidrocortisona, resultando de variaciones estructurales. Actúan sobre receptores de glucocorticoide específicos. Sus efectos antiinflamatorios están mediados a través de la represión de genes. Dentro de los efectos farmacológicos de los glucocorticoides en pacientes alérgicos se encuentran la inhibición de la fosfolipasa A2 (que inhibe la producción de leucotrienos), inhibición de la activación de Linfocitos T, inhibición de la producción de IL2, de IL 4 y de sus receptores. Disminuyen notablemente el número de eosinófilos circulantes, inhibe su sobrevivencia (mediada por IL5) así como su flujo en la fase de respuesta tardía de la alergia; disminuye los niveles de H-1. Los mayores representantes de este grupo de fármacos son la betametasona, la mometasona y la fluticasona (19,20).

Inmunoterapia alérgeno-específica

La inmunoterapia (ITE) o vacunación antialérgica es un tratamiento inmunológico eficaz para las enfermedades alérgicas respiratorias que ayuda a inhibir la reacción inmediata y tardía. Los pacientes candidatos para ITE deben estar sintomáticos y tener resultados positivos en las pruebas cutáneas o IgE-alergeno específica. La ITE está indicada en pacientes que no han respondido, que no toleran los efectos secundarios o tienen complicaciones con la farmacoterapia.

La ITE consiste en la administración repetida y con dosis incrementadas de extractos alérgenos (Figura 5) específicos para pacientes con niveles elevados de IgE-alergeno específica en suero, con el fin de

reducir la severidad de la enfermedad a la exposición natural a estos alérgenos. Esta administración, que puede ser oral o subcutánea, junto con la reducción a la exposición a los alérgenos son los únicos esquemas con potencial para reducir los síntomas a largo plazo.



Figura 5. Extractos alérgenos para preparación de Inmunoterapia Alérgeno-Específica.

El efecto de tolerancia a los alérgenos se logra a través del balance Th_1/Th_2 a favor de Th_1 , pero no a través de una desviación de Th_1 a Th_2 , lo que ocasionaría riesgo de enfermedad autoinmune, sino más bien debido a la participación de linfocitos T reguladores Tr_1 a nivel del tracto respiratorio que reprimen a Th_2 más que a Th_1 generando microambientes con alta concentración de IL2 y reducción de las concentraciones de IL4, IL5 e IL13.

Aún se discute si el origen de Tr_1 es Th_0 , lo que sí se sabe, es que estos linfocitos se activan cuando ocurre un aumento en la concentración sérica de IL10, la cual es fuertemente inhibitoria de múltiples eventos clave en el proceso alérgico siendo sus principales efectos la estimulación del linfocito B a cambiar de IgE a IgG_4 , inhibe la activación de mastocitos, reduce la capacidad de respuesta de Th_2 al contacto con el alérgeno, disminuye la activación y

supervivencia de eosinófilos y la producción de citocinas pro-inflamatorias como IL5, IL4 e IL13. Con todos estos efectos, induce tolerancia para ciertas moléculas (3).

Es importante mencionar que la ITE y la farmacoterapia no son mutuamente excluyentes, por el contrario, son terapias que se complementan con la finalidad de reducir los síntomas de la enfermedad alérgica y con ello mejorar la calidad de vida del

paciente, ya que si bien la ITE es la piedra angular del tratamiento etiológico, la farmacoterapia funciona como soporte para conseguir la estabilización clínica del paciente mientras la ITE va desarrollando sus efectos terapéuticos a mediano y largo plazo. Una vez que se diseña la estrategia terapéutica ésta debe ser revisada periódicamente puesto que la eficacia del tratamiento producirá una reducción progresiva de las necesidades terapéuticas.

Referencias

1. Bellanti *et al.* *Alergia enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos*. México, DF: Ed Panamericana; 2008.
2. Luana, P., Antunes D., *et al.* Role of IL-4 in aversion induced by food allergy in mice. *Cell. Immunol.* 2010 Volume 262, Issue 1. (62–68) .
3. Roitt, I.M.: *Inmunología, Fundamentos*. 10a edición. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana S.A.; 2003
4. Zubeldia J.M. *et al.* *Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA*. Bilbao: Fundación BBVA; 2012
5. Mackay TW, Wathen CG, Sudlow MF, Elton RA, Caulton E. Factors affecting asthma mortality in Scotland. *Scott Med J.* 1992; 37:5-7
6. Díaz Rodríguez Alexander, Fabré Ortiz Dania E., Coutin Marie Gisele, González Méndez Tania. La sensibilización a hongos ambientales y su relación con enfermedades atópicas en escolares. *Rev cubana Med Gen Integr.* [Internet]. 2010 Dic (citado 2020 Feb 20]; 26(4): 647-655. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252010000400007&lng=es
7. Juan Fraj Lázaro Alergia a hongos y asma grave. Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. *Medicina respiratoria.* 2015, 8 (1): 7-15
8. D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R, Gioulakas D, Jaeger L, Jaeger S. Evaluation of the prevalence of prick skin test positively to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. *Allergy.* 1997; 52: 711-716.
9. Sánchez H, Bush RK. A review of *Alternaria alternata* sensitivity. *Rev Iberoam Micol.* 2001; 18: 56-59.
10. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal Allergen. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8:161-179.
11. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord MS *et al.* Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med.* 1991; 324:359-63.
12. O'Driscoll RB, Hopkinson L, Denning DW. Mold sensitisation allergy is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med.* 2005; 5:1-10.

13. Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95:955-61.
14. Lio, P. A., Lee, M., LeBovidge, J., Timmons, K. G., & Schneider, L. Clinical Management of Atopic Dermatitis: Practical Highlights and Updates from the Atopic Dermatitis Practice Parameter. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012. 2(4), 361–369.
15. Fernández de Córdova-Aguirre JC, Velasco-Medina AA, Cariño-Cartagena DA, Velázquez-Sámano G. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Revista Alergia México*. 2014; 61:121-126.
16. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, *et al*. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergilosis. *Ann Int Med*. 1977; 86:405.
17. Javiera Martínez G, Cecilia Méndez R., Eduardo Talesnik, Eugenia Campos R, Paola Viviani, Ignacio Sánchez. Skin prick test of immediate hypersensitivity in a selected Chilean pediatric population sample. *Revista Médica de Chile*. 2005; 133: 195-201.
18. Kay GG, Harris AG. Loratadine: a non-sedating antihistamine. Review of its effects on cognition, psychomotor performance, mood and sedation. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jul 29 Suppl 3: 147-50.
19. Goodman A *et al*. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8ª Edición. México: Panamericana; 1991.
20. Rang & Dale. *Farmacología*. 6ª Edición. España: Elsevier; 2008.

Antifúngicos

Alicia Lemini López

El tratamiento de las enfermedades fúngicas en el siglo XXI sigue siendo un reto para el médico general, dermatólogo, internista, incluso para el infectólogo. Por ello continúa el desarrollo de nuevos antifúngicos cada vez más potentes y en diferentes blancos.

Definición de antifúngico: Sustancia capaz de producir una alteración en la estructura de una célula fúngica que consiga inhibir su desarrollo, alterando su capacidad de supervivencia, directa o indirectamente, lo que facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del hospedero. (1)

En la elaboración de estos fármacos se tiene en cuenta la relación de su estructura-función que permita la muerte del hongo sin ocasionar daños graves al hospedero.

La síntesis de antifúngicos se inició en el siglo XX (**Figura 1**) y aumentó en las últimas dos décadas en relación con:

- Uso y abuso de antibióticos de amplio espectro
- Epidemia del SIDA
- Quimioterapia

- Inmunosupresores,
- Dispositivos intravasculares (2,3).

El tratamiento de las micosis es más complicado que el de las infecciones bacterianas por las siguientes consideraciones:

1. Las micosis superficiales se encuentran en piel y faneras con escasa o nula vascularización.
2. Las micosis profundas producen respuestas granulomatosas que impiden una buena penetración del fármaco.
3. Los antimicóticos son poco solubles y los hongos son de crecimiento lento, con pared celular con quitina, poliósidos, fosfolípidos y esteroides, ausentes generalmente en bacterias.
4. Las micosis generalizadas producen un cuadro clínico poco característico, haciendo muy difícil el diagnóstico.
5. Existe incremento en el uso de antibióticos de amplio espectro, corticoides, citostáticos o inmunosupresores, así como pacientes inmunocomprometidos.

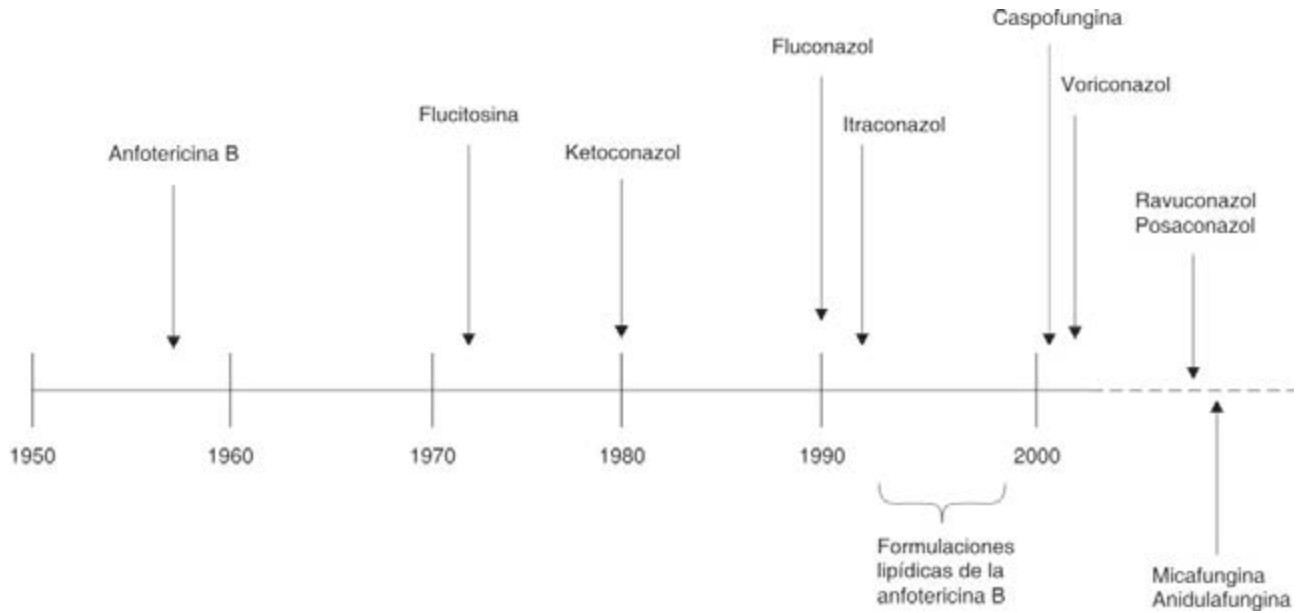


Figura 1. Línea de tiempo en el desarrollo de antifúngicos.

Mecanismos de acción

- Depende del lugar en el que actúen
 - Pared celular
 - Membrana celular
 - Núcleo
- Está relacionado con la estructura química del antifúngico.

Los fármacos son clasificados como antimicóticos locales o tópicos y antimicóticos sistémicos.

Clasificación por su estructura (1)

- Polienos: nistatina, natamicina, anfotericina B
- Azoles
 - Imidazol: miconazol, clotrimazol
 - Triazoles: fluconazol, itraconazol, ketoconazol
 - Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol
- Alilaminas: Terbinafina, naftifina

- Lipopéptidos
 - Papulacandinas
 - Triterpenos glicosilados
 - Equinocandinas: caspofungina, anidulafungina, micafungina
- Pirimidinas fluoradas: Flucitosina
- Otros: Yoduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvina.

Clasificación por sitio de acción (1)

- Pared celular: es una cubierta, provee morfología, facilita intercambio de iones, filtración de proteínas y participa en metabolismo y catabolismo de nutrientes complejos.
 - Lipopéptidos: inhiben la síntesis de los glucanos al inactivar la enzima 1,3-beta-glucano sintetasa.

La falta de glucanos en la pared celular la vuelve débil e incapaz de soportar el estrés osmótico por lo que muere.

Nistatina

- Macrólido tetraénico producido por *Streptomyces noursei*
- No se absorbe por vía gastrointestinal, piel o vaginal
- Espectro: Candidosis
- Efectos adversos: náusea, vómitos, diarrea

Imidazoles

- Ketoconazol, oral y tópico
- Econazol tópico
- Butoconazol
- Isoconazol tópico
- Sulconazol
- Bifonazol tópico
- Miconazol tópico
- Clotrimazol tópico

Ketoconazol

- Imidazol, 5 estructuras del anillo con 2 átomos de nitrógeno
- Lipofílico, buena absorción oral
- Tiene presentación oral y tópica, es un compuesto de amplio espectro

Triazoles

- Fluconazol, oral, IV
- Terconazol
- Itraconazol
- Voriconazol
- Posaconazol
- Ravuconazol

Espectro

- Micosis superficiales: tiñas, candidosis, pitiriasis
- Micosis sistémicas: coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis

- Útil contra dermatofitos, levaduras, mohos no dermatofitos
- Itraconazol y fluconazol mayor afinidad por la enzima P450 de hongos que la de mamíferos

Fluconazol

- Triazol: 2 anillos con 3 átomos de nitrógeno, anillo bencénico con 2 flúor

VORICONAZOL

- Triazol de segunda generación, derivado sintético del fluconazol
- De amplio espectro: aspergilosis,
- Indicado en infecciones resistentes a fluconazol

Itraconazol

- Triazol, 5 estructuras de anillo con 3 átomos de nitrógeno
- Bien absorbido con alimentos
- Lipofílico
- Alta afinidad por la queratina.
- Pruebas de función hepáticas alteradas 0.3 – 5 %, sin daño hepático
- Antiácidos disminuyen su absorción
- Contraindicado con administración conjunta con: terfenadina, astemizol, simvastatina, lovastatina, midazolam

Posaconazol

- Triazol, relacionado con itraconazol
- Inhibe enzima lanosterol 14 alfa-desmetilasa que cataliza biosíntesis de ergosterol
- Actividad contra: *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* y *Fusarium spp*
- Suspensión oral 40 mg por ml (105 ml)

Ravuconazol

- Triazol derivado de fluconazol y mecanismo de acción similar a itraconazol

- Fungicida frente a *C. neoformans*
- Inhibe *Aspergillus*, *Candida*
- No activo sobre *Fusarium*, *Sporothrix schenckii*

Terbinafina

- Derivada de naftifina
- No inhibe el sistema citocromo P-450
- Poca interacción con otros fármacos
- Efecto adverso más frecuente: cefalea

Griseofulvina

- Aislado de *Penicillium* 1939, insoluble en agua
- Se deposita en células precursoras de queratina
- Grifulvin V

Equinocandinas

Las equinocandinas representan la cuarta clase de antimicóticos disponibles para tratamiento de micosis sistémicas. Caspofungina aprobada en 2001, micafungina en 2005 y anidulafungina en 2006. Como la incidencia de micosis causada por especies no-*albicans* resistentes a fluconazol se ha incrementado, las equinocandinas pueden tener un papel importante en el tratamiento de estas infecciones (5). Los tres agentes tienen actividad fungicida contra la mayoría de las especies de *Candida*, incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis* y *C. krusei* que son resistentes a fluconazol o anfotericina B; sin embargo, las equinocandinas son menos activas contra *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*. Tienen

actividad fungistática contra *Aspergillus* spp. Tienen actividad contra la forma micelial de hongos dimórficos como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*, y actividad limitada contra la forma de levadura de estos hongos. Las equinocandinas tienen pobre actividad contra levaduras como *Cryptococcus neoformans* y *Trichosporon asahii*; zigomicetos como *Absidia* spp; *Mucor* spp y *Rhizopus* spp, así como en hongos septados, *Fusarium* spp. Este espectro limitado debe tenerse en cuenta en el tratamiento empírico de pacientes inmunocomprometidos. (5)

Relación estructura función de los antifúngicos

Estructura variada pero la presencia de ciclos de 5 átomos en los cuales el Nitrógeno o Azufre forman parte, se puede considerar un grupo farmacóforo, pues en ausencia de este las moléculas pierden su actividad biológica contra los hongos.

El anillo bencénico con sustituyentes halogenados como cloro o flúor cercanos al anillo de imidazol o triazol ayudan a aumentar la respuesta biológica de la molécula ya que confieren lipofilia y mayor eficiencia frente a infecciones fúngicas.

Grupo amida repetido confiere actividad lipofílica como en los lipopéptidos.

Estructura con planos ortogonales llamadas espirocompuestos como griseofulvina ha servido para el diseño de moléculas antifúngicas (1,6).

Para elegir un fármaco, se debe considerar:

A) Aspectos generales:

- Edad del paciente
- Interacción con otros fármacos
- Posología
- Adherencia al tratamiento
- Costo (7)

B) Nivel de evidencia (8)

- A Estudio doble ciego
- B Ensayo clínico con más de 20 individuos
- C Ensayo clínico con menos de 20 individuos
- D Serie mayor de 5 casos
- E Reporte de casos anecdótico

BLASTOMICOSIS

- Primera línea
 - Itraconazol B
 - Anfotericina B C
- Segunda línea
 - Ketoconazol B
 - Fluconazol B
 - Voriconazol D
 - Caspofungina E

CROMOBLASTOMICOSIS

- Primera Línea
 - Itraconazol B (9)
 - Terbinafina B
 - Posaconazol B
- Segunda línea: crioterapia, cirugía, termoterapia
- Tercera Línea
 - Fluocitosina
 - Anfotericina B
 - Voriconazol

COCCIDIOIDOMICOSIS

- Primera línea 12 meses
 - Fluconazol A 400 mg 50 %
 - Itraconazol A 200 mg 63 % (10)
- Segunda línea
 - Anfotericina B D
 - Ketoconazol B
- Tercera línea
 - Posaconazol B
 - Voriconazol C
 - Caspofungina E

CRIPTOCOCOSIS

- Primera línea
 - Anfotericina B B
 - Anfotericina B + flucitosina B *
 - Fluconazol B
- Segunda línea
 - Itraconazol B
 - Fluocitosina + fluconazol C
 - Voriconazol B

CANDIDOSIS CUTÁNEA

- Primera línea
 - Antifúngicos tópicos A
 - Multicéntrico: ciclopirox en dermatitis del pañal (11)
 - Antifúngicos tópicos + corticoesteroides A
 - Nistatina vs Nisatatina/triamcinolona (12)
- Segunda línea
 - Azoles sistémicos B
 - Fluconazol 150 mg/s vs 50 mg/dia. (13)
- Tercera línea
 - Aceite de lavanda E
 - Mupirocina C

CANDIDOSIS MUCOCUTANEA CRÓNICA

- Primera línea
 - Azoles sistémicos C
 - Voriconazol. IV 6 mg/kg/2 por 2 dosis y 4 mg/kg/2 mantenimiento vs VO 200 mg x2. (14)
 - Posaconazol
- Segunda línea
 - Equinocandinas E
 - Anfotericina B oral E
 - Anfotericina B IV D
- Tercera línea
 - Factor de transferencia C
 - Cimetidina y sulfato de Zinc E

HISTOPLASMOSIS

- Primera línea
 - Anfotericina B B
 - Itraconazol B
- Segunda línea
 - Ketoconazol B
 - Fluconazol
 - Posaconazol C
 - Voriconazol

ESPOROTRICOSIS

- Primera línea
 - Itraconazol A
 - Terbinafina A
 - Ioduro de potasio B
 - Anfotericina B E
- Segunda línea
 - Fluconazol B
 - Termoterapia D
 - Crioterapia D

MUCORMICOSIS

- Eliminar o disminuir el factor predisponente
- ANFOTERICINA B I.V.

- 1 mg/kg
- Si las condiciones del paciente lo permiten, administrarla diariamente

ASPERGIOSIS

- Limpieza en formas superficiales primarias
- Antimicóticos tópicos en queratitis e infección de CAE
- Antimicóticos por vía sistémica
 - Sinusitis
 - Formas invasivas
 - Infección sistémica

MICETOMA

- Primera línea
 - Sulfonamidas B
 - Aminoglucósidos B
 - Itraconazol C
- Segunda línea
 - Amoxicilina - clavulánico B
 - Terbinafina B
 - Ketoconazol C
 - Posaconazol D
 - Imipenem D
 - Voriconazol E
 - Oxazolidinonas E
- Tercera línea
 - Rifampicina C
 - Anfotericina B D

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

- Primera línea
 - Itraconazol B
 - Sulfonamidas B
 - Anfotericina B B
- Segunda línea
 - Ketoconazol B
 - Fluconazol B
 - Voriconazol B

- Terbinafina E

MICROSPORUM

- Primera línea
 - Griseofulvina A
 - Terbinafina A
 - Itraconazol A
- Segunda línea
 - Fluconazol B
 - Terbinafina ciclo corto B
 - Itraconazol ciclo corto B
- Tercera línea
 - Ketoconazol 2 % B
 - Sulfuro de selenio B
 - Prednisolona B

TIÑA DE LA CABEZA

- Griseofulvina. 12.5mg/día/6-8 semanas vía bucal (niños).
- Griseofulvina. 25 mg/kg/día/6-8 semanas vía bucal (adultos).
- Itraconazol. 100 a 200 mg/día/6 a 8 semanas
- Terbinafina
 - 62.5 mg día <20 kg
 - 125 mg/día 20 – 40 kg
 - 250 mg/día >40 kg

DERMATOFITOSIS

- Primera línea, tópico
 - Clotrimazol A
 - Miconazol A
- Segunda línea, tópico
 - Terbinafina 1 % (alilamina) A
 - Ciclopirox A
- Tercera línea
 - TÓPICO
 - Urea crema 40 %
 - Terapia fotodinámica

SISTÉMICO

- Terbinafina D
- Itraconazol A
- Fluconazol A
- Griseofulvina A

ONICOMICOSIS

- Itraconazol:
 - 200 mg/ cada 12 horas/7, suspender el medicamento tres semanas y repetir en 4-5 ocasiones para uñas de pies y 3-4 para las uñas de manos.
- Terbinafina:
 - 250 mg/12 horas/7 días, suspender 3 semanas y repetir igual que itraconazol.
- Tratamiento tópico
 - Amorolfina y ciclopirox. Coadyuvantes en casos severos, mujeres embarazadas y personas que no deban o puedan recibir medicamentos vía oral.
 - Tavaborol, Efinaconazol y Luliconazol (15)

MALASSEZIA

- Primera línea
 - A: ketoconazol, bifonazol, terbinafina, clotrimazol, econazol, oxiconazol, butenafina, ciclopirox, fluconazol champú
 - B: sulfuro de selenio 2.5 %, tioconazol, piritionato de zinc
- Segunda línea
 - Itraconazol A
 - Ketoconazol A
 - Fluconazol A
- Tercera línea
 - Pramiconazol, adapalene A
 - Naftifina (alilamina) B
 - Isotretinoína E

Conclusiones

- Antimicóticos son apenas del siglo XX.
- Los primeros de ellos se siguen usando con nueva formulación para disminuir efectos adversos.
- Existen nuevos antimicóticos aún en estudios básico (16).
- Los estudios clínicos con nivel de evidencia A son realizados en los antimicóticos más antiguos.
- Sin embargo, el reporte de casos de los nuevos antimicóticos da la base para nuevos ensayos.
- Los estudios clínicos no han incluido antifúngicos gramas ya que no se hace de rutina.

Referencias

1. Gregorí Valdés BS. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev Cubana Farm* (Internet). 2005;39(2):1-1. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-5152005000200012&lng=es.
2. Bidart T. Lo antiguo y lo nuevo en antifúngicos y antivirales. *Rev Chilena Infectol*. 2004;22:40-5.
3. Diomedi A. Nuevos antifúngicos: las equinocandinas. *Rev Chilena Infectol*. 2004;21(2):89-101.
4. Catalán M, Montejó JC. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:39-49.
5. Sucher AJ, Chahine EB and Balcer HE. Echinocandins: The Newest Class of Antifungals. *Annals Pharmacotherapy*. 2009;43:1647-1657.
6. Lyman C, Walsh T. Systemically administered antifungal agents. A review of their clinical pharmacology and therapeutic applications. *Drugs*. 1992;44:9-35.
7. Valdes MP. Nuevos antimicóticos orales: Alternativas en el tratamiento de las micosis superficiales. *Rev Chil Infect*. 2000;17(2):161-166.
8. En: Lebwohl MG editor. *Treatment of Skin Disease, comprehensive therapeutic strategies*. Elsevier. China 2014.
9. López Martínez R, Méndez Tovar LJ. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol*. 2007; 25:188-94.
10. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann Intern Med*. 2000;133(9):676-86
11. Gallup E, Plott T. A multicentre, open-label study to assess the safety and efficacy of ciclopirox topical suspension 0.77 % in the treatment of diaper dermatitis due to *Candida albicans*. *Drugs Dermatol*. 2005;4:29-34.
12. Beveridge GW, Fairburn E, Finn OA et al. In a multicentre, double-blind trial. *Curr Med Res Opin*. 1977; 4:584-7.
13. Nozickova M, Koudelkova V, Kulikova Z et al. A comparison of the efficacy of oral fluconazole, 150 mg/week versus 50 mg/day, in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis and cutaneous candidosis. *Int J Dermatol*. 1998;37:703-5.
14. Maschmeyer G, Haas A. Voriconazole: a broad spectrum triazole for the treatment of serious and invasive fungal infections. *Future Microbiol*. 2006;1: 365-75.
15. Sanunders J, Maki K, Koski R, Nybo E. Tavaborole, Efinaconazole, and Luliconazole. Three New Antimycotic Agents for the treatment of dermatophytic fungi. *J Pharm Prac*. 2017; 30(6):621-630.
16. Shahid SK. Newer patents in antimycotic therapy. *PharmPat Anal*. 2016;5(2):115-3

Bioseguridad en el laboratorio de micología médica

Erika Córdova Martínez, Fernando Torres Santander, Christian Didier Ortega Arévalo

Definición

La definición de la palabra bioseguridad es versátil, ya que depende del contexto en el que se le utilice. La raíz etimológica de dicha palabra viene del griego “bios” que significa vida y del latín “securitas” que, a su vez, se deriva del adjetivo securus, el cual está compuesto por “se” (sin) y “cura” (cuidado o preocupación), lo que significa sin temor, despreocupado o sin temor a preocuparse, esto nos lleva a considerar que el significado “general” de esta palabra podría ser “serie de acciones que permiten vivir sin riesgos”; y es así que dependiendo de la situación en la que nos encontremos la palabra bioseguridad adquiere diferentes definiciones.

La acción de salvaguardar la vida es una tarea de tiempo completo, si lo analizamos, prácticamente todo el tiempo seguimos normas de bioseguridad, en casa, en la calle, en el transporte y por supuesto en nuestra vida laboral.

En el campo del cuidado de la salud la máxima autoridad reguladora que es la OMS (Organización Mundial de la Salud) define bioseguridad como aquellos principios, técnicas y prácticas aplicadas con el fin de evitar la exposición no intencional a patógenos y toxinas, o su liberación accidental (1). Los profesionales del laboratorio están expuestos riesgos derivados del manejo de material infeccioso, radiación, compuestos tóxicos, químicos e inflamables. En el caso del material biológico-infeccioso, el peligro surge de la posibilidad de exponerse a agentes patógenos e infectarse por dicha exposición.

En los laboratorios de diagnóstico clínico, de investigación, industriales, de patología clínica, de producción de biológicos, de enseñanza, u otros donde se lleguen a manejar patógenos aislados o muestras que los contengan, los profesionales del laboratorio debemos prestar especial cuidado en las medidas que tomamos para prevenir un accidente (1,2).

Antecedentes

La noción de enfermedades contagiosas y su importancia fue establecida por Girolamo Fracastoro en 1546 en su obra titulada *On cantagion*, pero fue siglos después que Louis Pasteur sentó las bases de la idea del microorganismo capaz de causar una enfermedad en su “teoría germinal de las enfermedades infecciosas”. En 1865, el Barón Joseph Lister instituyó la práctica de técnicas antisépticas y del uso de ácido carbólico como desinfectante al trabajar en el quirófano.

A mediados del siglo XX se establecieron, en los Estados Unidos, normas de bioseguridad para el trabajo adecuado en el laboratorio. En 1941 se hizo el primer estudio de casos de infecciones por prácticas laborales en Estados Unidos, reportándose 74 individuos contagiados de brucelosis. Fueron varios

los estudios que se realizaron respecto a las Infecciones Adquiridas en el Laboratorio (LAI), en el **Cuadro 1** se mencionan algunos.

Pike comenta que los datos publicados no representan el total real de las infecciones contraídas en el laboratorio dado que “no hay forma de llegar a un estimado exacto”. En la mayoría de las ocasiones, las infecciones no se reportan por no poder discernir si la infección fue o no contraída en el laboratorio, ya que se dan cuenta de la infección años después de la exposición, o porque se les pide que no lo hagan, o por temor a hacerlo para evitar posibles conflictos laborales, entre otros. Actualmente, en la bibliografía se encuentran publicadas las infecciones laborales como casos de estudio individuales que no reflejan a detalle el problema (1,3,4).

Cuadro 1. Publicaciones de infecciones adquiridas por accidentes o malas prácticas en laboratorios microbiológicos. Basado en Lara H. y cols. (2008).

Autor	Observaciones
Pike, 1976	De 3,921 estudios, el 58.8 % de las infecciones se daban en laboratorios de investigación, 17.3 % en laboratorios de diagnóstico, 3.4 % en laboratorios de producción de biológicos, el 2.7 % en laboratorios de enseñanza y el resto en laboratorios sin especificación
Harding y Byers, 2000	Proponen que la incidencia de infecciones adquiridas en laboratorios de diagnóstico clínico era del 45 % y en laboratorios de investigación del 51 %.
Jacobson y col., 1985	Encontraron una incidencia de 3 infecciones por cada 1,000 empleados de laboratorio en Utah, EUA.
Vesley y Hartmann, 1986	informaron de 3.5 infecciones por cada 1,000 empleados en laboratorios clínicos de hospitales en Minnesota, EUA
Pike y Sulkin, 1978	Análisis de 4,079 casos reportados en Estados Unidos de personal contagiado por diversos microorganismos. Menos del 20 % de los casos estuvieron asociados con accidentes laborales, siendo el 80 % restante atribuido a infecciones por aerosoles en personas que trabajaban directamente con el agente en cuestión.

Identificación de los grupos de riesgo

El pilar de la práctica de la bioseguridad es la evaluación del riesgo. Aunque existen muchas herramientas para ayudar a evaluar el riesgo que comporta un procedimiento o un experimento determinado, el componente más importante es el juicio profesional. Las evaluaciones del riesgo deben ser efectuadas por las personas que mejor conozcan las características peculiares de los organismos con los que se va a trabajar, el equipo y los procedimientos que van a emplearse, los modelos animales que pueden utilizarse y el equipo y los medios de contención disponibles. El director o investigador principal del laboratorio es

el responsable de asegurar que se realicen de modo oportuno las evaluaciones del riesgo más apropiadas y de colaborar estrechamente con el comité de seguridad y el personal de bioseguridad de la institución con el fin de velar por que se disponga del equipo y los medios apropiados para el trabajo que está previsto llevar a cabo.

Una de las herramientas más útiles de que se dispone para llevar a cabo una evaluación del riesgo microbiológico es la asignación de los agentes microbiológicos a uno de los grupos de riesgo, los cuales están descritos en el Cuadro 2 (5).

Cuadro 2. Clasificación de los microorganismos infecciosos por grupo de riesgo. Tomado de OMS (2008)

Grupo de riesgo 1 (riesgo individual y poblacional escaso o nulo)	Microorganismos que tienen pocas probabilidades de provocar enfermedades en el ser humano o los animales.
Grupo de riesgo 2 (riesgo individual moderado, riesgo poblacional bajo)	Agentes patógenos que pueden provocar enfermedades humanas o animales pero que tiene pocas probabilidades de entrañar un riesgo grave para el personal de laboratorio, la población, el ganado o el medio ambiente. La exposición en el laboratorio puede provocar una infección grave, pero existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces y el riesgo de propagación es limitado.
Grupo de riesgo 3 (riesgo individual elevado, riesgo poblacional bajo)	Agentes patógenos que suelen provocar enfermedades humanas o animales graves, pero que de ordinario no se propagan de un individuo a otro. Existen
Grupo de riesgo 4 (riesgo individual y poblacional elevado)	Agentes patógenos que suelen provocar enfermedades graves en el ser humano o animales y que se transmiten fácilmente de un individuo a otro, directa o indirectamente. Normalmente no existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces.

Esta clasificación en grupos de riesgo ha sido la más utilizada para hacer referencia a la peligrosidad de los distintos patógenos capaces de infectar al ser humano. Sin embargo, no fue hasta la publicación del texto *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories* (BMBL) en 1984 por parte del CDC que fue posible definir con claridad los parámetros adecuados para la manipulación de estos patógenos en el laboratorio según su grupo de riesgo, dado que el sistema de grupo de riesgo no toma en cuenta dichos procedimientos. Actualmente existen nuevas ediciones del citado (la última edición es del 2007, disponible en <http://www.cdc.gov/od/ohs/>). El listado de microorganismos que corresponden a cada grupo de riesgo se mantiene en constante actualización, la cual se puede verificar en la página de Internet del CDC(1).

Los países o regiones deberán elaborar una clasificación nacional o regional de los microorganismos en grupos de riesgo, teniendo en cuenta los siguientes factores:

1. La patogenicidad del microorganismo;
2. El modo de transmisión y la gama de hospederos del microorganismo.
3. La disponibilidad local de medidas preventivas eficaces.
4. La disponibilidad local de tratamientos eficaces.

Una vez que se ha determinado el grupo de riesgo de los microorganismos que se manejan en el laboratorio, entonces debe asignarse un nivel de bioseguridad al laboratorio. Cada nivel de bioseguridad refleja el tipo de prácticas microbiológicas, el tipo de equipo y las medidas de seguridad tomadas en ese laboratorio en particular (**Cuadro 3**).

De acuerdo con el CDC, los cuatro niveles de bioseguridad son los siguientes:

- **Nivel 1 (BSL-1):** prácticas, equipo y medidas adecuadas para el nivel de enseñanza. El trabajo se realiza con cepas definidas y caracterizadas de microorganismos que no causen enfermedad en humanos adultos sanos. No se necesita el uso de equipo especial de protección, con el equipo básico es suficiente.
- **Nivel 2 (BSL-2):** prácticas, equipo y medidas adecuadas para laboratorios de análisis, diagnóstico o patología clínica donde se manejen microorganismos de riesgo moderado que están presentes en la comunidad y se encuentran asociados a enfermedades humanas de severidad variable.
- **Nivel 3 (BSL-3):** prácticas, equipo y medidas adecuadas para laboratorios de análisis/diagnóstico clínico e investigación donde manejen agentes conocidos o no conocidos que potencialmente puedan transmitirse por aerosol o salpicaduras y, que puedan causar una infección potencialmente letal.
- **Nivel 4 (BSL-4):** prácticas, equipo y medidas adecuadas para laboratorios de análisis/diagnóstico clínico e investigación que involucren la manipulación de agentes exóticos peligrosos que representen un gran riesgo por causar enfermedades letales, que puedan transmitirse vía aerosol y, para los cuales no haya vacuna ni terapia conocida.

A diferencia de lo manejado en los Estados Unidos, en el artículo 76 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el Título Cuarto, Capítulo I “De la investigación con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos” se clasifica a los laboratorios en tres tipos y no en cuatro, que son: Laboratorio básico de microbiología (GR1 y GR2), Laboratorio de seguridad microbiológica (GR3) y Laboratorio de máxima seguridad microbiológica (GR4) (1).

Cuadro 3. Medidas de bioseguridad correspondientes a cada nivel (Lara y cols. 2008)

BSL	Agentes	Prácticas	Barreras primarias y equipo de seguridad	Barreras secundarias
1	No causan enfermedad en adultos humanos	Prácticas microbiológicas estándar	No requeridas	Mesas abiertas de trabajo y lavabos
2	Agentes asociados con enfermedades humanas. Rutas de transmisión incluyen lesión percutánea, ingestión, exposición de mucosas	Prácticas BSL-1 más: Acceso limitado Señalamientos de aviso de bioseguridad Precauciones con objetos punzocortantes Manual de bioseguridad en el que se defina el manejo de desechos y el tipo de vigilancia médica	Barreras primarias: Campanas de bioseguridad clase I o II para prácticas donde se puedan causar salpicaduras o aerosoles de material infeccioso. Equipo de protección personal: Batas de laboratorio, guantes, protección para el rostro cuando sea necesario	BSL-1 más: Autoclave disponible
3	Agentes autóctonos y exóticos que potencialmente puedan transmitirse por aerosol. Agentes causantes de enfermedades con consecuencias serias o letales	Prácticas BSL-2 más: Acceso controlado Descontaminación de desechos Descontaminación de ropa de laboratorio antes de lavarla Suero base de referencia	Barreras primarias: Campanas de bioseguridad clase I o II para cualquier tipo de manipulación de los agentes Equipo de protección personal: Ropa de protección (batas, gorros, zapatos desechables), guantes.	BSL-2 más: Separación física de corredores de acceso Acceso con doble puerta que se cierre sola Flujo de aire saliente no recircula al laboratorio Presión de aire negativa
4	Agentes peligrosos y exóticos que causen enfermedades letales. Agentes causantes de infecciones en laboratorio por aerosol. Agentes emparentados a otros del grupo cuyo riesgo no haya sido determinado.	Prácticas BSL-3 más: Cambio de ropa antes de entrar y salir Darse una ducha al salir Descontaminación de material antes de salir de la unidad	Barreras primarias: Todos los procedimientos deben realizarse en campana de bioseguridad clase III o en campanas clase II en combinación con trajes de protección especial con suministro de aire y presión positiva.	BSL-3 más: Edificio zona independiente Sistema de extracción, vacío y descontaminación

En el **Cuadro 4** se enlistan varios hongos que suelen manejarse en el área de micología médica y el grupo de riesgo al que pertenecen (6) y por lo tanto se deduce, hasta cierto punto, el nivel de bioseguridad (equipo, procedimientos, etc.) que requiere el laboratorio que los maneje.

Como podemos ver la mayoría de los hongos de importancia médica pueden manipularse en un laboratorio BSL-2 (en México “Laboratorio básico de Microbiología”), así que como mínimo se deberán cumplir los requerimientos de ese nivel de

Cuadro 4. Clasificación de los hongos en grupos de riesgo. Tomado y modificado de Limón M. (2014)

Hongos	Grupo de riesgo
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2
<i>Blastomyces dermatitidis</i> (<i>Ajellomyces dermatitidis</i>)	3
<i>Candida albicans</i>	2
<i>Candida tropicalis</i>	2
<i>Cladophilophora bantiana</i> (antes <i>Xylophpha bantiana</i> , <i>Cladosporium bantianum</i> o <i>trichoides</i>)	3
<i>Coccidioides immitis</i>	3
<i>Cryptococcus neoformans</i> (<i>Filobasidiella neoformans</i>)	2
<i>Cryptococcus gattii</i> (<i>Filobasidiella basillispora</i>)	2
<i>Blastomyces parvus</i>	2
<i>Emergomyces crescens</i>	2
<i>Epidermophyton floccosum</i>	2
<i>Fonsecaea compacta</i>	2
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	2
<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>Capsulatum</i> (<i>Ajellomyces capsulatus</i>)	3
<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	3
<i>Trematosphaeria grisea</i>	2
<i>Madurella mycetomatis</i>	2
<i>Microsporium</i> spp	2
<i>Neotestudina rosatii</i>	2
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	3
<i>Talaromyces marneffe</i>	2
<i>Scedosporium apiospermum</i> (<i>Pseudoallescheria boydii</i>)	2
<i>Scedosporium prolificans</i> (<i>inflatum</i>)	2
<i>Sporothrix schenckii</i>	2
<i>Trichophyton rubrum</i>	2
<i>Trichophyton</i> spp	2

bioseguridad; en el **Cuadro 3** se resumen los requisitos en cuanto a equipo y diseño de un laboratorio de acuerdo con su nivel de bioseguridad. Dado que ningún laboratorio puede ejercer un control absoluto sobre las muestras que recibe, el personal puede verse expuesto a organismos de grupos de riesgo más altos de lo previsto. Esa posibilidad debe tenerse presente en la elaboración de los planes y las políticas de seguridad (5).

Particularidades del laboratorio de micología

El laboratorio de micología ya sea de diagnóstico, investigación o enseñanza, se rige bajo los mismos criterios de un laboratorio microbiológico general, pero existen algunos lineamientos que son particulares para la manipulación de hongos.

En México el desempeño de los laboratorios microbiológicos está regulado a través de Normas Oficiales Mexicanas; por ejemplo:

NOM-166-SSA1-1997: “Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos”

NOM-087-ECOL-SSA1-2002: “Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-clasificación y especificaciones de manejo”

NOM-003-SSA2-1993: “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”.

En estas normas se indica de manera general el procedimiento correcto en el manejo de microorganismos patógenos, sin embargo, solo son una guía que no hace observaciones particulares, las cuales deberán ser determinadas, como ya se mencionó, por el personal especializado en el área. En el Occupational Safety and Health Administration (OSHA) de los Estados Unidos, en la regulación 1910-1030, establece claramente los siguientes lineamientos como

generales, es decir que deben ser observados por cualquier laboratorio microbiológico independientemente de su nivel de bioseguridad o del grupo de riesgo al que pertenezcan los microorganismos que maneje y esto incluye a los laboratorios de micología:

1. Diseño de un manual de bioseguridad para eliminar o minimizar la exposición laboral a patógenos, el cual debe estar a disposición de cada persona del laboratorio.

2. Identificación de sitios, tareas y procedimientos en los que podría ocurrir una exposición ocupacional.

3. Control de prácticas laborales:

- Lavarse las manos al quitarse el equipo de protección personal y después del contacto con sangre u otro material potencialmente infeccioso.
- No doblar, quitar o tapar de nuevo jeringas.
- No ingerir alimentos ni bebidas, no fumar, no aplicarse cosméticos ni manipular lentes de contacto en áreas de trabajo.
- No guardar comida ni bebidas en refrigeradores, cuartos fríos, congeladores, gabinetes o anaqueles donde se encuentre material potencialmente infeccioso.
- No pipetear con la boca.

4. Equipo de protección personal: guantes, batas, máscaras, lentes y cubrebocas, entre otros.

5. Limpieza: el área y equipo de trabajo debe mantenerse siempre limpio y descontaminado.

6. Manejo adecuado de desechos.

7. Etiquetado de equipo y material: el símbolo de bioseguridad debe ser utilizado para identificar

contenedores de desechos, refrigeradores y congeladores que contengan material potencialmente infeccioso.

8. Información y entrenamiento del personal: las personas que realicen cualquier actividad en un laboratorio deben estar informadas del nivel de bioseguridad al que pertenece, de los patógenos que maneja y del riesgo que corre al encontrarse allí. Además, debe estar entrenada para responder ante cualquier contingencia (1).

De manera particular la mayoría de los esfuerzos de bioseguridad en área de Micología se dirigen al control de los propágulos o conidios de los hongos en el ambiente y esto se debe principalmente a que estos representan la partícula infectante, por lo tanto, la exposición no controlada a estas estructuras podría resultar en una infección accidental.

Pottage y cols. llevaron a cabo una serie de procedimientos microbiológicos comunes con suspensiones de esporas de alta concentración mientras se operaban muestreadores de aire para tomar muestras de los aerosoles generados. La contaminación superficial de las gotas se visualizó utilizando fluoresceína sódica dentro de la suspensión. Las concentraciones de aerosol generadas variaron de 0 a 13.000 ufc/m³.

Hubo evidencia que sugería que el título, el volumen y el mal uso del equipo eran factores significativos en el aumento de la generación de aerosoles a partir de algunos de los procedimientos ⁽⁷⁾; estos datos nos permiten visualizar la importancia del control de las corrientes de aire y de la generación de aerosoles cuando se manipulan cultivos de hongos, principalmente los filamentosos.

En las Guidelines for Safe Work Practices in Human and Animal Medical Diagnostic Laboratories (8) existe una sección con recomendaciones

para el área de Micología en donde se destaca la sección de manipulación de los cultivos. Estas son algunas de las recomendaciones que se estipulan en este documento:

- Realice todas las manipulaciones de cultivo en un BSC (cabina de bioseguridad), ya sea en una habitación separada o dentro de un espacio designado en el laboratorio de microbiología abierto. Todas las colonias de moho (filamentosas, peludas, algodonosas) deben manipularse en una BSC Clase II. Esto se aplica también a los mohos que crecen en las placas de bacteriología.
- Use cinta para sellar las placas de Petri (especialmente si comienza a crecer moho) para evitar la apertura accidental y la propagación de segmentos de hifas, conidios o esporas.
- Nunca utilice placas de Petri si se sospecha de *Coccidioides immitis* o si un cultivo filamentoso se va a enviar por correo o transportar de otro modo a otro laboratorio. Use inclinaciones en tubos con tapón de rosca.
- Observe el crecimiento de todas las placas e inclinaciones antes de abrir.
- En general, los cultivos que desarrollan colonias parecidas a levaduras se pueden leer en la mesa abierta de un laboratorio BSL-2; pero si se sospecha que el aislado es *Cryptococcus neoformans* (colonias mucoides húmedas) o cualquier hongo dimórfico, muévelo a un BSC Clase IIA2.
- Nunca huela un cultivo de hongos para determinar si tiene olor. No abra placas que contengan mohos en la mesa abierta, incluso si se trata de una estación de trabajo de bacteriología.
- El BSC Clase IIA2 se recomienda para algunos trabajos de micología; es decir, todos los mohos (vellosos, lanudos, algodonosos, polvorientos o aterciopelados) deben manipularse en el BSC, nunca en el banco abierto.

- Use guantes y quítese los relojes y pulseras cuando manipule un cultivo de moho que tenga la posibilidad de ser un dermatofito. Cuando termine la tarea, lávese bien las manos y las muñecas.
- Haga una preparación húmeda de todos los mohos cultivados antes de preparar un cultivo en portaobjetos para detectar estructuras que puedan indicar la posibilidad de que el aislamiento sea un hongo sistémico altamente patógeno.
- Abstenerse de preparar cultivos de aislamientos que en la preparación húmeda en portaobjetos sugieran *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *C. posadasii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces marneffe* o *Cladophialophora bantiana*. Haga todo lo posible para identificarlos mediante preparaciones húmedas bien preparadas y sondas de ADN si están disponibles.
- Si un organismo aislado en laboratorio se identifica como *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *Coccidioides* spp. o *Paracoccidioides brasiliensis*, se recomiendan prácticas e instalaciones BSL-3 (Nivel de Bioseguridad 3) para manipular cultivos en forma de moho y muestras ambientales que probablemente contengan conidios infecciosos.
- Para descontaminar aislados de *Coccidioides* cuando no se dispone de autoclave (es decir, cuando un contratista recoge las placas de cultivo para esterilizarlas en autoclave fuera del sitio), remoje las placas y los tubos durante la noche en una solución de lejía fresca 1:10 que sumerja completamente los tubos abiertos y placas antes de desecharlas.

Como podemos comprobar, una parte elemental en la bioseguridad del laboratorio de Micología son las BSC. En el estudio realizado por Pottage, se

realizó una evaluación de riesgos utilizando los datos y mostró que cualquier aerosol generado por los procesos estudiados estaría contenido dentro de un gabinete de seguridad biológica que funcione correctamente. En las Guidelines for Safe Work Practices in Human and Animal Medical Diagnostic Laboratories se recomienda el uso de las BSC Clase II A2; estas cabinas tienen como función primordial proteger al usuario, proteger la muestra y proteger al medio ambiente. Estos objetivos se logran con el control de los flujos de aire generados dentro de la cabina (**Figura 1.**)

1) En primer lugar tenemos un flujo que fluye del ambiente del laboratorio y entra por la rejilla frontal de la cabina (indicado en color naranja) y se mezcla con parte del flujo descendente (indicado en color azul) y corre por debajo de la superficie de trabajo (flujo en color morado), este flujo se encarga de proteger al usuario, reteniendo dentro del recinto cualquier microorganismo, virus u hongo que se esté manipulando. Este flujo sube por el panel trasero y llega a una cámara donde se divide en dos flujos (30 % y 70 %).

2) En la cámara superior uno de los dos flujos (color verde) mencionados en el punto anterior (70 %) pasará a través de un filtro HEPA, este flujo creará una cortina descendente sobre nuestra muestra protegiéndola de cualquier partícula que pudiera contaminarla. Este flujo además impide que cualquier aerosol que se forme dentro de la cabina pueda salir de ella, manteniendo la seguridad del entorno.

3) Finalmente la parte restante (30 %) saldrá a través de otro filtro HEPA y regresará al ambiente del laboratorio completamente limpio de cualquier patógeno o partícula nociva (color azul).

Es importante destacar que es un equipo de seguridad personal y no debe ser utilizado por más de una persona a la vez ya que los flujos sufrirían

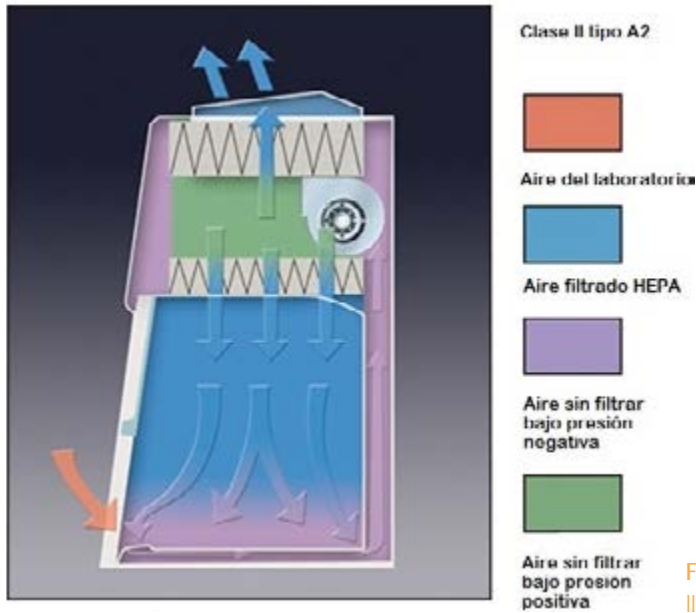


Figura 1. Flujo de aire en las cabinas de bioseguridad clase II A2 (9).

una perturbación que afectaría considerablemente su funcionamiento (9).

Cuando la manipulación de los cultivos ha concluido los desechos deben manejarse de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002 "Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - clasificación y especificaciones de manejo"; el objetivo es no generar focos de infección que puedan dañar al personal del laboratorio, a la población o al ambiente.

De acuerdo con la OMS, el 75-90 % de los desechos de los laboratorios y hospitales son similares a los domésticos y, el 10-25 % restante está compuesto por desechos peligrosos que requieren tratamiento especial. El riesgo de este tipo de material está dado por la posibilidad de que contenga agentes infecciosos,

punzocortantes, químicos o fármacos, sustancias genotóxicas o elementos radiactivos. Las fuentes más importantes de RPBI incluyen hospitales, clínicas, laboratorios, bancos de sangre, depósitos de cadáveres, clínicas dentales, farmacias, entre otros (1). Los laboratorios de Micología no tienen observaciones especiales en el manejo de los desechos RPBI.

En conclusión, la regulación de las actividades de bioseguridad en un laboratorio de Micología se rige bajo las mismas normas que un laboratorio de microbiología general, pero hay procedimientos particulares de dicha área que requieren de alta especialización del personal, equipo específico y realización de actividades de BSL-3, por lo tanto, es un área del laboratorio microbiológico que debe evaluarse con detalle para evitar accidentes por la manipulación de hongos potencialmente infecciosos.

**Lo único que no ocurre por accidente es la BIOSEGURIDAD,
no la aprendamos por accidente**

Referencias

1. Villegas H, Nuñez N, Padilla C. Bioseguridad en el laboratorio: medidas importantes para el trabajo seguro. *Medigraphic Artemisa*. 2008;3(2):59–70.
2. WHO. World Health Organization. Biorisk management: Laboratory biosecurity guidance. Geneva (Internet). 2006;(September):1–41. http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_EPR_2006_6.pdf
3. US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. *Public Heal Serv* (Internet). 1999;5th Edition (April):1–250. <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/index.htm>
4. Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(3):389–405.
5. Salud OM de la. Manual de bioseguridad en el laboratorio. MedigraphicCom (Internet). 2008;167–81. <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl083-4e.pdf>
6. Limón M. Guía Técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos (Internet). 2014. http://www.uab.cat/doc/Guia_664
7. Pottage T, Ngabo D, Parks S, Hookway H, Verlander NQ, Kojima K, *et al*. Microbial Aerosols Generated from Standard Microbiological Laboratory Procedures. *Appl Biosaf*. 2022;27(2):92–9.
8. Miller JM, Astles R, Baszler T, Chapin K, Carey R, Garcia L, *et al*. Guidelines for Safe Work Practices in Human and Animal Medical Diagnostic Laboratories. Centers Dis Control Prev Morb Mortal Wkly Rep (Internet). 2012;61(Supplement):105. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/other/su6101.pdf>
9. Equipar S.A. de C.V. 475d1c3a810ca747b-2303979933be3496f9841d5 @ equiparblog.wordpress.com (Internet). Tips, noticias e información. 2020. <https://equiparblog.wordpress.com/2021/09/30/cabina-de-bioseguridad-clase-ii-tipo-a2-como-funciona/>

GLOSARIO

Anamorfo. Estado asexual, conidial o imperfecto de un hongo que produce sus esporas por mitosis.

Antropofílico. Hongo cuyo hábitat natural es el hombre.

Apófisis. Porción hinchada del esporangióforo.

Artroconidio (artrospora). Conidio que resulta de la fragmentación de una hifa.

Ascomicete. Nombre genérico para los hongos que forman ascas.

Ascomycota. Phylum del reino Fungi, hongos que se caracterizan por formar ascas.

Ascospora. Espora sexual haploide que se formó en el interior de un asca.

Aseptado (cenocítico). Hifa sin septos.

Basidio. Célula en donde ocurre la cariogamia y la meiosis, las basidiosporas resultantes son exógenas.

Basidiospora. Espora sexual haploide que se formó sobre el basidio.

Basidioma (Basidiocarpio). Cuerpo fructífero donde se forman los basidios.

Cápsula. Envoltura hialina y gelatinosa que rodea a una célula o espora.

Células fumagoides (Esclerote de Medlar). Células dematiáceas, redondas, de pared gruesa, en ocasiones septadas. Son diagnósticas de la cromoblastomicosis.

Cleistotecio. Ascoma cerrado, generalmente con las ascas dispuestas en forma irregular en el interior.

Coremio (sinema). Manojos de conidióforos erectos que portan conidios en el ápice y algunas veces a los lados.

Cuerpo asteroide. Estructura levaduriforme, redonda, rodeada de una gran reacción eosinofílica que le confiere un aspecto estrellado en el estudio histopatológico.

Dematiáceo. Hongo provisto de melanina (pigmento marrón, oscuro o negro).

Dictioconidio (dictiospora). Conidio con septos transversales y longitudinales.

Dimorfismo. Propiedad que tienen algunos hongos patógenos de presentar una morfología en vida libre (saprótrofa) y otra diferente en la fase parasitaria.

Ectotrix. Tipo de parasitación dermatofítica en donde las esporas forman una cubierta en la parte externa del pelo.

Endo-ectotrix. Infección del pelo en la cual las esporas y filamentos de dermatofitos se encuentran tanto dentro como fuera del pelo.

Endospora. Espora producida en el interior de una esférula o de un esporangio cerrado.

Endotrix. Tipo de parasitación dermatofítica en la cual las esporas se encuentran en el interior del pelo.

Equinulado. Que posee equínulas o pequeñas espinas.

Esclerocio (Esclerote). Estructura compuesta de tejido fúngico que resiste condiciones desfavorables.

Esférula. Estructura de pared gruesa semejante a un esporangio que contienen endosporas que se producen por fragmentación citoplásmica. Forma parasitaria de *Coccidioides* spp.

Esferulina. Antígeno preparado a partir del cultivo de esférulas de *Coccidioides* spp.

Espora. Estructura formada por un proceso sexual (ascospora, basidiospora o cigospora).

Esporangio. Estructura generalmente vesiculosa que contiene a las esporangiosporas.

Esporangióforo. Hifa especializada que sostiene a un esporangio.

Esporangiospora. Espora asexual que se forma dentro de un esporangio.

Esporotricina. Antígeno obtenido de la fase micelial de *Sporothrix* spp.

Esquizólisis. Proceso enzimático por el cual un conidio se separa de la célula conidiógena por disolución del septo que los une.

Esterigma. Cada uno de los pequeños divertículos que se forman en el ápice de un basidio y que sostiene una basidiospora.

Estolón. Hifa horizontal no ramificada que une dos grupos de rizoides.

Fiálide. Célula conidiógena en forma de botella que produce conidios blásticos.

Fialoconidio. Conidio producido en una fiálide.

Gemación. Tipo de reproducción asexual caracterizado por la formación de pequeñas protuberancias superficiales, típica de las levaduras.

Geofílico. Hongo cuyo hábitat natural es el suelo.

Gimnotecio. Ascoma constituido de pequeños racimos de ascas rodeados por una red laxa de hifas.

Grano actinomicético. Estructura compacta formada por la agregación de filamentos bacterianos.

Grano eumicético. Estructura compacta formada por la agregación de filamentos fúngicos.

Heterotálico (auto incompatible). Hongos con los núcleos compatibles (masculino y femenino) segregados en talos distintos, de modo que se requieren dos talos para que ocurra la reproducción sexual.

Hifa. Elemento filamentoso estructural de los hongos.

Histoplasmina. Antígeno derivado del cultivo en fase micelial de *Histoplasma capsulatum*.

Homotálico (auto compatible). Hongos en el que la reproducción sexual se realiza en un solo talo.

Ide. Manifestación cutánea a distancia de hipersensibilidad a los productos fúngicos liberados durante una infección.

Imbricata. Se refiere a un tipo de tiña que presenta un patrón regular de descamación en círculos concéntricos.

Levadura. Hongo unicelular redondeado u ovoide que se reproduce sexual o asexualmente.

Luz de Wood. Luz ultravioleta de una longitud de onda de 365 nm, filtrada a través de cobalto o níquel y que hace fluórescer a ciertos hongos bacterias que afectan piel y pelo.

Macroconidios. Conidio resultante de la reproducción asexual de algunos hongos, multicelular.

Megaspórica. Término utilizado por Sabouraud para describir la tiña de la cabeza de tipo ectotrix en donde se observan grandes esporas en la superficie del pelo.

Merosporangio. Esporangio cilíndrico que contiene esporangiosporas alineadas.

Métula (profiálide). Rama del conidióforo que origina fiálides o células conidiógenas.

Micelio. Conjunto de hifas que constituye el cuerpo (talo) de un hongo.

Micelio cenocítico (aseptado). Talo cuyos núcleos están contenidos en un citoplasma común, sin estar separados por paredes o septos transversales.

Micelio estéril. Talo que no forma estructuras de reproducción.

Micelio septado. Talo con septos o particiones.

Micelio vegetativo (talo). Conjunto de hifas con diversas funciones principalmente asimilativas.

Micetismo. Envenenamiento causado por la ingestión de cuerpos fructíferos de hongos tóxicos.

Micotoxina. Toxina producida por algunos hongos que afectan a humanos y animales superiores en los que puede causar micotoxicosis.

Microconidio. Conidio resultante de la reproducción asexual de algunos hongos, pequeño, generalmente unicelular.

Moho. Sinónimo de hongo filamentoso.

Mosaico fúngico. Artefacto refringente observado en las preparaciones con KOH que simula filamentos fúngicos.

Oportunista. Microorganismo que causa enfermedad en hospedero inmunocomprometido.

Órgano perforante. Estructura cónica producida en el pelo in vitro por algunos hongos queratinofílicos.

Penicilado. Conidióforos en forma de pincel de diversos hongos como *Penicillium*.

Peritecio. Ascoma en forma de pera con himenio en cuyo interior se forman las ascas con ascosporas.

Picnidio. Cuerpo fructífero asexual esférico o piriforme con una cavidad interna e himenio formado por conidióforos.

Pleomórfico. Que tiene más de una morfología. También se utiliza para referirse a la pérdida de estructuras reproductoras características que permiten identificar a algunos hongos.

Poroconidio. Conidio holoblástico que se produce a través de un pequeño poro o canal en la pared celular de un conidióforo o célula conidiógena.

Poro septal. Orificio presente en los septos de los hongos filamentosos y que constituye un medio de comunicación intercelular.

Queratinofílico. Que tiene afinidad por la queratina.

Querión. Inflamación purulenta de la piel cabelluda que involucra el folículo piloso.

Rexólisis. Proceso por el cual un conidio se separa de la célula conidiógena por la desintegración de la célula adyacente.

Rizoide. Rama corta y delgada de un talo semejante a una raíz vegetal.

Septo. Pared transversal en una célula o una hifa.

Seudohifa (pseudohifa). Estructura filamentosa resultante del desarrollo de blastoconidios que permanecen unidos por sus extremos sin comunicación citoplásmica entre ellos.

Simpoduloconidio (simpudolospora). Estructura de reproducción asexual que se forma en un conidióforo con ramificación simpodial.

Simpodial. Que tiene o involucra a un aparente eje principal a partir de ejes secundarios sucesivos.

Simpodio. Tipo de conidióforo que parece ser simple, pero que termina y se ramifica repetidamente; debido a que las ramas sucesivas en lados alternos del eje principal. Una estructura con ramificación simpodial adopta forma de zigzag.

Tálica. Tipo de conidiación en la cual el conidio se forma por transformación de un segmento de una hifa o célula conidiógena.

Teleomorfo. Estado sexual o perfecto (Ascógeno o basidiógeno) y cuyas esporas se producen por meiosis.

Tubo germinativo. Primordio hifal a partir de un conidio.

Uniseriada. Relativo a la cabeza aspergilar en la cual se observa que las fiálides se originan directamente de la vesícula y que carecen de métulas.

Verticilado. Tipo de ramificación en el que las ramas nacen a un mismo nivel de la hifa o soporte y crecen oblicuamente hacia arriba con respecto al eje central, generalmente alcanzando la misma longitud.

Zigospora (cigospora). Espora resultante de la fusión de dos gametangios compatibles. Al germinar forma un esporangióforo con esporangio. Típica del phylum Mucoromycota.

Zoofílico. Hongo cuyo hábitat natural son los animales no humanos.

Micología médica actual

Se terminó de editar el 14 de abril de 2025 por la Facultad de
Medicina de la UNAM.

En su composición se utilizó la familia tipográfica Calibri.

El cuidado de la edición estuvo a cargo de los autores

Diagramación y formación de planas

Formas e Imágenes, S. A. de C. V.

formaseimagenes@gmail.com

MICOLOGÍA MÉDICA ACTUAL

Los autores de **Micología Médica Actual**, presentan en esta obra los conocimientos más recientes relacionados con los hongos de importancia médica. En ella están abordados desde temas básicos como morfología, reproducción, y fisiología de los hongos, hasta temas más profundos y complejos como la taxonomía, fisiopatogenia y respuesta inmune a esos organismos. Se presenta una gran diversidad de cuadros clínicos de origen fúngico, que el médico debe tener en mente, ya que pueden ser confundidos con manifestaciones de diferente etiología como son las infecciones bacterianas. En todos los temas médicos se incluyen los procedimientos diagnósticos, desde los tradicionales como el examen directo, el cultivo y la histopatología, hasta los recursos moleculares que hoy en día están ganando terreno sobre todo por su rapidez, especificidad y sensibilidad. Este último recurso es básico para la identificación de los hongos causantes de infecciones emergentes. Así mismo, los autores de cada una de las micosis han incluido los recursos terapéuticos de mayor efectividad, en muchos casos considerando los estudios de sensibilidad a antifúngicos *in vitro* y la experiencia de cada uno de ellos.

Estudiantes, profesores y profesionales de la salud encontrarán en esta obra un panorama completo sobre la diversidad de los hongos, particularmente aquellos de importancia médica, los aspectos clínicos que orientan a un diagnóstico presuntivo, los procedimientos de laboratorio que confirman o descartan la impresión diagnóstica y el tratamiento más reciente propuesto por micólogos clínicos nacionales y extranjeros. Para todos los lectores, ¡¡Bienvenidos al mundo de los hongos de importancia médica!!