

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"MICOSIS PULMONAR"
(ESTADO ACTUAL)

MARCO VINICIO FLORES BELTETON

INDICE

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. ANTECEDENTES.
- IV. GENERALIDADES. MICOSIS PULMONAR
HISTOPLASMOSIS.
COCCIDIOIDOMICOSIS.
BLASTOMICOSIS.
ASPERGILLOSIS.
CRIPTOCOCCOSIS.
NOCARDIOSIS.
ACTINOMICOSIS.
PARACOCCIDIOIDOMICOSIS.
OTRAS MICOSIS: CANDI
DIASIS, ESPOROTRICO -
SIS, MUCORMICOSIS.
TRATAMIENTO.
- V. MATERIAL Y METODOS.
- VI. PRESENTACION DE CASOS.
- VII. DISCUSION.
- VIII. CONCLUSIONES.
- IX. RECOMENDACIONES.
- X. REFERENCIAS.

INTRODUCCION:

Entre los numerosos agentes patógenos que pertenecen al reino vegetal y que producen cuadros clínicos de morfología bien definida se encuentran los Hongos. De acuerdo con la presencia o ausencia de su patogenicidad, se les ha clasificado en Saprófitos y Patógenos. Los hongos patógenos son relativamente pocos y se caracterizan porque al invadir el organismo humano, producen enfermedades denominadas Micosis. (17)

Según su localización, topografía, patogenia y evolución, las Micosis pueden ser Superficiales y Profundas o Sistémicas. (17) Las Micosis sistémicas presentan como características comunes: Un agente etiológico comunmente saprófito en la naturaleza, puerta de entrada por la vía respiratoria. Foco de infección establecido en los pulmones o el tracto gastrointestinal, respuesta patológica del organismo característicamente de tipo granulomatoso, diseminación que no ocurre de hombre-hombre o de animal-hombre, la respuesta inmunológica es buena y las epidemias o brotes localizados tienen una fuente común en la naturaleza. (29)

En los últimos años, las infecciones Micóticas pulmonares han aumentado su incidencia e importancia, debido a su frecuencia en pacientes seriamente enfermos, tratados con drogas inmunosupresoras, en debilitados, con enfermedades subyacentes, así como por el incremento en las técnicas clínicas y de laboratorio. Además nuevas drogas han sido utilizadas en su tratamiento, habiendo sido tradicionalmente la anfotericina la droga más ampliamente usada. (9) (10).

Es por ello que en el presente estudio se realiza la revisión bibliográfica de las principales Micosis cuya presentación es predominantemente pulmonar, así como un análisis retrospectivo de 5 años de casos diagnosticados en el Departamento de Medicina del Hospital

General "San Juan de Dios" con el objeto de determinar: la etiología más frecuentemente encontrada, las características clínicas principales, laboratorios y procedimientos diagnósticos utilizados, tratamiento y evolución clínica.

Espero con el mismo lograr un mayor conocimiento del comportamiento de esta entidad en nuestro medio, así como resaltar su importancia para ser tomada en cuenta en el diagnóstico diferencial de los procesos granulomatosos pulmonares de frecuente observación en nuestros hospitales.

II. OBJETIVOS:

1) Conocer las principales Micosis Sistémicas cuya manifestación principal es Pulmonar.

2) Analizar esta entidad en pacientes que fueron tratados en el Departamento de Medicina del Hospital General "San Juan de Dios".

3) Resaltar la importancia de esta entidad en el diagnóstico diferencial de los procesos granulomatosos pulmonares.

4) Definir las principales Micosis Pulmonares en los siguientes aspectos:

- A) Etiología.
- B) Epidemiología.
- C) Fisiopatología.
- D) Anatomía Patológica.
- E) Signos Clínicos.
- F) Procedimientos Diagnósticos.
- G) Tratamiento y Evolución Clínica.

5) Realización de revisión retrospectiva de 5 años de los casos diagnosticados de esta entidad en el Departamento de Medicina del Hospital General "San Juan de Dios", para establecer.

- A) Etiología Más Frecuente.
- B) Signos Clínicos Principales.
- C) Laboratorios y Procedimientos Diagnóstico.
- D) Tratamiento y Evolución Clínica.

6) Análisis comparativo entre lo descrito en la literatura y las características de nuestros casos.

III. ANTECEDENTES:

Se han realizado numerosos trabajos y publicaciones sobre las Micosis sistémicas, los que citamos a continuación:

1) 1934. ESPOROTRICOSIS EN GUATEMALA. Morales Rafael.

Revista del colegio Médico. Revista Juventud Médica Guatemalteca. Guatemala.

2) 1937. LA ESPOROTRICOSIS EN GUATEMALA. Wyss Juan. Tesis. Médico y Cirujano.

3) 1938. ESPOROTRICOSIS. RELATO DE UN CASO INTERESANTE. Iturbide José A. Revista del colegio Médico. Guatemala.

4) 1945. INVESTIGACION DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS EN GUATEMALA POR INTRADERMOREACCION A LA COCCIDIOIDINA. Andrade Castañeda My nor. Tesis Médico y Cirujano. Informe de 2,000 Intradermoreacciones con Coccidioidina en la Ciudad de Guatemala. 6 Casos positivos. Deja las bases para sospechar como zonas endémicas de la enfermedad a Zacapa y El Progreso.

5) 1948. BLASTOMICOSIS EN GUATEMALA. Cordero Fernando. Revista del Colegio Médico de Guatemala. 14:2.

6) 1948. RELATO DE UN CASO DE NOCARDIOSIS Cordero Fernando. Revista Ciencia Médica. 1:1. Guatemala.

7) 1949. ACTINOMICOSIS PULMONAR. Aguja Javier. Tesis. Médico y Cirujano.

8) 1949. INVESTIGACIONES SOBRE LA EXISTENCIA DE HISTOPLASMOSIS PULMONAR EN GUATEMALA. Fonseca Raul. Tesis. Médico y Cirujano. Reporte de casos existentes en Guatemala. Sus investigaciones le permiten afirmar que la enfermedad existe en Guatemala. Reporte además de 6 casos positivos a la coccidioidina.

9) 1949. CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA HISTOPLASMOSIS INFANTIL EN GUATEMALA. Castañeda Salvador. Tesis. Médico y Cirujano. Reporte de 1,085 casos en los que fue encontrado un 4.14 % de sensibles a la Histoplasmina.

10) 1959. HISTOPLASMINA: REPORTE DE 1,200 INTRADERMOREACCIONES. Padilla Borges Enrique. Tesis. Médico y Cirujano. Encuentra que la incidencia de Histoplasmosis es alta en Guatemala, siendo la Histoplasmina una prueba de utilidad práctica, inocua, que en pacientes con tuberculosis su reacción fué sensiblemente más baja, en pacientes con lepra la reacción fué como en la población corriente, así como se encontró un mayor número de reactores positivos en Izabal, Zapaca, Jutiapa, Quezaltenango y Sacatepequez.

11) 1960. COCCIDIOIDOMICOSIS HUMANA EN GUATEMALA; DIAGNOSTICO MICOLOGICO, HISTOPATOLOGICO Y COMPROBACION BIOLOGICA DEL PRIMER CASO. Pérez Guisasola Eduardo y Jorge E. Rosal. Revista del Colegio Médico de Guatemala. 11(4): 290-4 Diciembre.

12) 1960. COCCIDIOIDOMICOSIS COMUNICACION DEL PRIMER CASO HUMANO EN GUATEMALA. García Valdéz Arturo, Et al. Revista del Colegio Médico de Guatemala. Guatemala, 11(4): 284-489, Diciembre.

13) 1961. COCCIDIOIDOMICOSIS EN PERRO. Correa W. et. Al. Guatemala; Imprenta Universitaria, 7 p. (Impreso No. 692).

14) 1961. COCCIDIOIDOMICOSIS EN BOVINOS EN GUATEMALA. Forri A.G. Et. Al. Revista Universidad de San Carlos (Guatemala) (54): 137-141 Mayo-Agosto.

15) 1961. COCCIDIOIDOMICOSIS. INFORME DE UN CASO OBSERVADO EN GUATEMALA. (1957). Cordero, Fernando. Revista Guatemala Pediatría 2,7; Se presenta la observación clínica de un Caso de Coccidioidomicosis sistémica, con lesión primaria en el parénquima pulmonar izquierdo y diseminación a pleura, mediastino, pulmón del lado opuesto ganglios y vasos linfáticos axilares, así como a la piel y tejido celular subcutáneo de la cara anterior del tórax con formación de gomas Coccidioidales.

16) 1962, MICOSIS PROFUNDAS EN GUATEMALA Guillen B. Ricardo. Tesis Médico y Cirujano. Resumen de Casos Diagnósticos en la Dermatología de Hombres del Hospital General "San Juan de Dios" de Enero de 1960 a Mayo de 1962. Reporte de 24 casos, encontrando 1 caso de Blastomicosis Sud-Americana con Infiltrado pulmonar compatible con Micosis.

17) 1963. COCCIDIOIDOMICOSIS PULMONAR. Cabrera Marco Antonio. Boletín Sanitario de Guatemala. 34 (57): 1-8 Junio a Diciembre.

18) 1963. BLASTOMICOSIS SUD-AMERICANA EN GUATEMALA. Maselli Porras Roberto. Tesis. Médico y Cirujano. Da a conocer los métodos de laboratorio para confirmar el diagnóstico, así como la experiencia en la Dermatología de Hombres del Hospital General "San Juan de Dios". Descripción de 8 Casos (de 1958- a 1963) 7 de los cuales además de manifestación en piel y Mucosas presentaron Infiltración pulmonar.

19) 1963. ESTUDIO ANALITICO DE 24 CASOS DE ESPOROTRICOSIS EN GUATEMALA. Solorzano Mota

Antulio. Tesis. Médico y Cirujano. Experiencia y casos reportados en 10 años (1953-63) en la Dermatología de Hombres del Hospital General "San Juan de Dios" en contrándose en este estudio como formas clínicas principales: La linfangítica y la Dermoepidérmica. (Ningún caso de las formas Micetomatoide, Diseminada, hematógena o Interna).

20) 1966. LA COCCIDIOIDOMICOSIS EN GUATEMALA. SUS MANIFESTACIONES CLINICO-RADIOLOGICAS. Toriello Julio y Alberto Pleitez. Revista del Colegio Médico de Guatemala. 17(2); 90-4.

21) 1967. HISTOPLASMOSIS. Martínez German Eskenassy. Tesis. Médico y Cirujano.

22) 1971. COCCIDIOIDOMICOSIS EN GUATEMALA Pérez Guisasola Eduardo. Vol. No. 67. Editorial Universitaria. Guatemala. Revista la Bibliografía Guatemalteca sobre coccidioidomicosis, agrega a la casuística nacional 5 casos más de los publicados a la fecha, menciona las fuentes del material y los métodos de laboratorio empleados para el diagnóstico etiológico, describe las formas clínicas de la enfermedad y por último discute en base al estudio epidemiológico de los casos encontrados y del estudio de los suelos y climas del territorio nacional, las zonas endémicas potenciales de coccidioidomicosis en Guatemala.

23) 1974. ESPOROTRICOSIS EN GUATEMALA. Guerra Solís Carlos Antonio, Tesis. Médico y Cirujano.

24) 1976. ESTUDIO DE CASOS DE CRIPTOCOCOSIS. Solorzano Archila Gilda. Tesis. Médico y Cirujano. Revisión Bibliográfica de la entidad, así como descripción de 3 casos clínicos en los cuales la mani

festación principal fue a nivel Neuromeningeo. Evidencia de que la enfermedad micótica pasa inadvertida en nuestro medio.

25) 1977. REVISION SOBRE COCCIDIOIDOMICOSIS, 3 CASOS REPORTADOS EN EL HOSPITAL GENERAL 1,968-1977. Morataya Roldan Cesar Augusto. Tesis. Médico y Cirujano. Revisión de literatura sobre la entidad y descripción de 3 casos encontrados en los cuales la manifestación principal fueron lesiones dérmicas. Rayos "X" de tórax normales. 2 de los casos provenientes de lugares considerados como endémicos.

26) 1978. COCCIDIOIDOMICOSIS: REACCION INTRADERMICA A LA COCCIDICIDINA. Gaitan Guillermo Alberto. Tesis. Médico y Cirujano. Encuesta epidemiológica de Incidencia y Prevalencia de la Coccidioidomicosis por prueba intradérmica en niños menores de 7 años en áreas consideradas endémicas. Fueron encontrados un 12 % de reactores positivos, una reacción independiente del sexo. En Zacapa (considerada área endémica) fué positivamente Mayor en % estadísticamente significativo en relación al tiempo que han residido en la zona.

27) 1979. MICOSIS PROFUNDAS EN EL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN 5 AÑOS (1974-1979). Quiyuch Ramiro Joaquín. Tesis. Médico y Cirujano. Revisión Bibliográfica de 5 Micosis Profundas (Esporotricosis, Blastomicosis, Coccidioidomicosis, cromomicosis, Micetoma) y reporte de 40 casos, dentro de los que se describe 1 caso de Blastomicosis con lesiones de tipo infiltrativo en ambos campos pulmonares.

28) 1979. COCCIDIOIDOMICOSIS. ANALISIS DE DIEZ CASOS DIAGNOSTICADOS EN GUATEMALA. REVISION DE LITERATURA. Chavarria Klee, Holger. Tesis. Médico y Cirujano. Revisión de literatura y reporte de 10 Casos diagnósticos en los Hospitales Roosevelt y General "San Juan de Dios" (1960-1979). 8 de los 10 casos con tos productiva e infiltrados difusos, nodulares, granulomatosos, 2 con derrame pleural. Predominio en los casos de la forma Diseminada. 1 Caso Primario Pulmonar. Manifestaciones dermatológicas Frecuentes. Comprueba la existencia de la enfermedad, resalta así mismo la importancia de pruebas de fijación del complemento en el diagnóstico de la entidad.

IV. GENERALIDADES: "MICOSIS PULMONAR"

Las micosis pulmonares se presentan generalmente en enfermos graves y en malas condiciones generales. En la mayor parte de los casos forman parte de un cuadro en el cual la invasión por hongos es rara vez de localización exclusivamente pulmonar y de hecho corresponde a una micosis de las llamadas generalizadas o "Sistémicas". (29) (86)

Las micosis sistémicas causadas por hongos caen dentro de dos distintas categorías que son delineadas por la interacción de dos factores: La virulencia del hongo y la constitución del huésped. La primera categoría incluye infecciones causadas por verdaderos hongos patógenos: Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces y Paracoccidioides. El segundo grupo de infecciones son llamadas Oportunistas, porque los organismos envueltos son de baja virulencia y la producción de la enfermedad depende de la disminución de la resistencia a la infección por el huésped; los agentes etiológicos de las infecciones oportunistas son: Aspergillus, Candida, Cryptococo y Mucor. (83) (85) La Nocardia Asteroides y Brasiliensis (Aerobios) y Actinomyces Israelii (Anaerobio), aunque tienen mayor parentesco con las micobacterias que con los hongos, se comportan como estos últimos y por esta razón generalmente se incluyen dentro de la patología de las Micosis por oportunistas. (86)

Los hongos patógenos verdaderos son aquellas especies que tienen la habilidad de provocar enfermedad en el huésped humano normal cuando el inóculo es de tamaño suficiente. La patogenicidad del hongo es un fenómeno accidental y no es esencial para la supervivencia y diseminación de las especies envueltas. Ha sido determinado que la mayoría de dichas infecciones, más del 90%, son asintomáticas y de corta duración. La resolución de la infección se acompaña de resistencia.

E) La existencia de lesiones Broncopulmonares previas, como Bronquiectasias, cavernas tuberculosas y abscesos crónicos, así mismo en los tumores broncogénicos inoperables sobre todo si han recibido quimioterapia.

HISTOPLASMOSIS:

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa común, de distribución mundial causada por el hongo dimórfico *Histoplasma Capsulatum*. La inhalación de polvo en que se ha producido la microconidia infecciosa es seguido por una variedad de síndromes pulmonares, con frecuencia confundidos con tuberculosis. - (10) (29) (32) (48) (72)

La combinación de factores del huésped: Edad, estado inmunológico y la integridad estructural pre-existente del parenquima pulmonar y de las vías aéreas, determina el desarrollo de los síndromes específicos. Existen 3 formas directas, activas con cultivo positivo: Primaria, Diseminada y cavitaria fibronodular; así mismo 3 formas indirectas con cultivo de tejido negativo, fibrocalcificados: Histoplasmomas, Granuloma Mediastinal con broncolitiasis y mediastinitis fibrosante. (32) (48)

El agente etiológico ha sido encontrado en prácticamente todas las áreas habitables de la tierra donde ha sido buscado. Su crecimiento está particularmente asociado a la presencia de Guano y Restos de Pájaros y Murciélagos. El hongo puede sobrevivir y ser transmitido de una localización a otra en los apéndices de animales, así como en el contenido intestinal del murciélago, pero las alas son probablemente el sitio más importante de diseminación. La infección es también común en animales salvajes y domésticos de áreas endémicas. (83) (85)

SINONIMIA: Enfermedad de Darling, Reticuloendoteliosis, Fitomicosis Reticuloendotelial, Enfermedad de Caverna, Enfermedad del Valle de Ohio, Fiebre de Tingo María. (83) (85)

ETIOLOGIA:

El *histoplasma Capsulatum*, un hongo dimórfico cuya forma saprófita micelial se encuentra en el suelo, es también conocido como: *Cryptococo Capsulatum*, - *Torulopsis Capsulatus*, *Posadasia Capsulata*, *Posadasia Pyriforme* e *Histoplasma Pyriforme*. Su perfecto estado ha sido demostrado en la reproducción sexual de parejas de *Histoplasma Capsulatum*, y es conocida como *Emmonsia Capsulata*. (48) (85)

El organismo puede crecer en un molde de Emmons, modificación del Agar Sabouraud, que contiene neopeptona 1%, glucosa 2%, agar 2%, pH de 6.5 a 7, en agar de patata-dextrosa y en agar de extracto de levadura a temperatura ambiente de 30 grados C., como formas blancas esponjosas o colonias compuestas de microconidias de 2-4 micrones y macronidias tuberculadas de 8-14 micrones (Clamidiosporas son proyecciones espinosas). A pesar de la apariencia y tamaño de las Grandes Macroconidias, con las microconidias, de menos de 5 micrones las que constituyen el agente infeccioso. Luego de la inhalación de polvo infectado, la microconidia se aloja en las vías aéreas terminales no ciliadas, donde se convierte en levadura. La conversión en cultivos de la forma micelial a la forma parásita de levadura ocurre a 37 grados C. en agar de glucosa cisteína sangre. (48) (83).

La forma de Levadura no encapsulada de 2-5 micrones, redonda u oval, y algunas veces colapsada, con yemas de poros estrechos puede confundirse en los tejidos con *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis*, *Noema*, y pequeñas variedades de *Cryptococo*, *Blastomycos* y *Torulopsis*. La *Leishmania* y el *Toxoplasma* son

visibles con frotos de Hematoxilina-eosina y no son vistos con las técnicas de PAS (Acido Periódico Schiff) y GMS (Metenamina de Plata-Gomori), la leishmania posee además Cinetoplastos intracitoplasmicos. El Pneumocistis Carinii no forma yema y se halla entre los alveolos, los que se encuentran llenos de un material espumoso proteináceo que es patognomónico. Nosema Gomori tiene cuerpos polares que son PAS positivos y paredes que son Ziehl-Neelsen positivas. El Criptococo está envuelto por una cápsula de mucopolisacarido que se tiñe fuertemente con mucicarmina. Blastomyces dermatitidis, tiene levaduras que son multinucleadas con amplia base y yemas con poros anchos. Torula Glabrata es la que más se dificulta del grupo en distinguir se del histoplasma, sin embargo la torulosis no produce reacción granulomatosa tisular y no es dimórfico, existiendo solo como forma de levadura en los tejidos y en los cultivos. (48)

El histoplasma capsulatum crece mejor en suelo contaminado con restos de guano, provenientes de pájaros, pollos y murciélagos. Cuando el suelo está seco y es removido por el hombre, las microconidias infecciosas son transportadas por el aire y pueden inhalar se. Numerosos casos han sido reportados, seguidos a la exposición de sitios empolvados como lugares de descanso de los pájaros, árboles vacíos, casas de pollos con basura y cavernas de murciélagos. (6) (32)

EPIDEMIOLOGIA:

El organismo ha sido aislado en gallineros, cuervas de murciélagos, casas de pájaros, silos y otros ambientes parecidos, áreas con alto contenido de Nitrógeno. (37) (72) (85)

Aún en áreas de alta endemicidad, la presencia del organismo es con frecuencia restringida a pequeñas áreas donde la congregación de pájaros es en gran número. Se ha comprobado que la mayor parte de las in

fecciones se han registrado en área de 45 grados norte a 30 grados sur del Ecuador. El hongo puede crecer y conservar su virulencia en el suelo en competencia con la flora microbiana natural; es necesario una temperatura que fluctue de 20 a 30 grados C., una humedad relativa de 67 a 87% y una precipitación anual de 35 a 50 pulgadas para el desarrollo del hongo. Esto podría incluir regiones tropicales, sub-tropicales y templadas del mundo donde hay humedad adecuada. (37) (83)

El principal vector de diseminación de las esporas son las alas de los pájaros y murciélagos. Estos últimos pueden contaminar el ambiente con los organismos presentes en su contenido intestinal, ya que poseen úlceras intestinales ricas en levaduras. (85)

Estudios con tests cutáneos han mostrado que la parte media de Norte América, así como en otras partes del mundo que incluyen: El sur de México, el norte de Panamá, Honduras, Guatemala, Nicaragua, Venezuela, Colombia, Perú, Brazil, Surinam, Burma, Indone^{sia}, Filipinas y Turquía son áreas endémicas. (25) (85)

El histoplasma capsulatum existe en la naturaleza y en los cultivos en forma micelial, la cual produce esporas que son consideradas como las formas Infecciosas, adoptando en los tejidos la forma parásita de levadura. No existe transmisión de la infección de Hombre a Hombre y la infección Pulmonar resulta de la inhalación de esporas. (29) (32) (37)

DISTRIBUCION:

La enfermedad puede producirse a cualquier edad, desde 1 mes a 70 años. Los niños son más susceptibles a la forma progresiva de la infección. Ambos sexos son afectados con igual frecuencia hasta la pubertad, en la que los varones contraen la forma progresiva del padecimiento con tres veces mayor frecuencia que las mujeres. No hay diferencia racial documenta

da. El personal de laboratorio que manipula el hongo se infecta a menudo, como se comprueba por la conversión de cutirreacción de histoplasmina de negativa a positiva. Una rápida infección oportunista progresiva ocurre en pacientes con Linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) y Leucemia. (83) (84)

ANATOMIA PATOLOGICA:

MACROSCOPICA:

La patología macroscópica inducida por la enfermedad aguda primaria es desconocida. Esta forma de infección es moderada, no complicada y pocos pacientes llegan a la autopsia. Extrapolación de estudios realizados en animales muestran seguido a la infección, una alveolitis inicial con macrófagos englobando los organismos. Posteriormente hay una invasión por neutrófilos y linfocitos y una progresiva reacción inflamatoria de tipo piógeno. La respuesta piogénica es seguida de la formación de tubérculos con células epiteliodes, indistinguibles de los de la tuberculosis. En pocos casos fatales de histoplasmosis aguda por masiva exposición a esporas, hay un derrame pleural y alveolar masivo, - causando la muerte por asfixia. Con cursos prolongados hay masas nodulares amarillentas y masas nodulares confluentes, con aumento de los linfáticos hiliares y mediastinales. En enfermedad menos severa, los nódulos linfáticos muestran tubérculos epiteliodes con células gigantes de Langhans. La curación de lesiones de enfermedad moderada o sub-clínica ocurre después de varios años con calcificaciones pulmonares. Los organismos en los tubérculos están muertos y pueden demostrarse con la coloración G.M.S. (30) (65) (83) (85)

En la enfermedad crónica progresiva cavitaria, - existe caseificación necrosis y placas de fibrosis. Las lesiones en moneda están localizadas en las partes inferiores de los lóbulos, cerca de la pleura que muestra fibrosis y engrosamiento. Las lesiones tienen una capsula fibrosa con material calcificado y el centro caseo

so con organismo muertos. El histoplasma tiene las mismas características pero con mayor tamaño y muestra expansión con el tiempo. (30) (54) (65)

MICROSCOPICA:

En la forma aguda rápidamente fatal numerosas células levaduriformes son vistas dentro de los histiocitos. Neutrófilos, Células plasmáticas y linfocitos son vistos en poca cantidad. En la enfermedad menos fulminante se forman granulomas epiteliodes que contienen células plasmáticas, linfocitos, macrófagos, neutrófilos y células gigantes. Los organismos son vistos en los fagocitos, pero en menor cantidad que en la enfermedad fulminante.

En lesiones viejas, lesiones en moneda, histoplasmas y nódulos calcificados, los organismos están usualmente muertos y es difícil su hallazgo en secciones histológicas. (30) (54) (65) (85)

FISIOPATOLOGIA:

La inhalación de la microconidia infecciosa, es seguida en el tejido alveolar e intersticial por su conversión a la forma de levadura y luego ocurre diseminación metastásica linfohematógena. Tres semanas después de la inhalación, las levaduras dentro de los tejidos estimulan el mecanismo inmune celular, manifestado por reacción granulomatosa con células gigantes multinucleadas y células epiteliodes en el pulmón y en el drenaje de los linfáticos hiliares y mediastinales. Aparecen así mismo, infiltrados pulmonares y linfadenopatía mediastinal. Cuando existe adenopatía mediastinal masiva puede haber colapso del lóbulo medio e inferiores secundarios a compresión y obstrucción extrínseca. (48) (49)

Histopatológicamente las lesiones que incluyen el foco primario pulmonar y los linfáticos mediastinales pasan por necrosis caseosa; y los vasos pulmonares -

pueden demostrar vasculitis granulomatosa necrotizante focal. Después de eso, el proceso de curación es por fibrocalcificación. Típicamente la histoplasmosis pulmonar primaria sigue un curso sub-clínico benigno y pueden quedar residuos al curar, nódulos pulmonares con o sin calcificación concéntrica, y linfáticas mediastinales y calcificaciones hepatoesplénicas. Las lesiones residuales varían de 1 a 4 cms. de tamaño y usualmente contienen tejido que es negativo al cultivo para levadura. En lesiones viejas las levaduras aparecen colapsadas y fragmentadas con centro necrótico. Los nódulos linfáticos mediastinales calcificados pueden causar compresión y erosión de el bronquio contiguo y presentarse como broncolitiasis. (30) (48)

Una secuela tardía poco frecuente de la Histoplasmosis pulmonar primaria ocurre en huéspedes hipersensibles, quienes desarrollan Mediastinitis fibrosante. Aquí un proceso inflamatorio progresivo fibrocalcificante infiltra el centro caseoso de los nódulos linfáticos mediastinales y las estructuras contiguas, ocurriendo en forma subsecuente, compresión, constricción y completa obstrucción de estructuras mediastinales vitales que incluyen, esófago, bronquios, vena cava superior, venas pulmonares y arterias pulmonares. Grandes calcificaciones hiliares mediastinales, como rosetas, representan los nódulos linfáticos afectados, visibles a los Rayos "X". Eventualmente el mediastino entero puede llegar a estar tomado y formar un bloque calcificado no resecable. (48) (61)

Los infantes, niños inmunocomprometidos y viejos previamente inmunocompetentes tienden a desarrollar una enfermedad progresiva diseminada. En los pulmones el proceso se manifiesta como una Neumonía intersticial, siendo los cambios histopatológicos, histiocitos intracelulares, granuloma tuberculoide o una combinación. Durante la diseminación linfohematógena, las

células fagocíticas mononucleares del sistema reticulo-endotelial llegan a parasitarse intracelularmente por las levaduras del histoplasma. La virulencia de la infección diseminada se manifiesta por la extensión de la infiltración intracelular de los histiocitos que está directamente relacionada con la inmunocompetencia subyacente del huésped. Como en la tuberculosis, un patrón histiocítico intracelular predominante se asocia con un curso maligno. Cuando en la histopatología predomina el granuloma tuberculoide, el curso de la enfermedad es menos agresivo y más crónico siendo esta una presentación típica del adulto viejo previamente sano. (54) (63) (65)

Las formas cavitarias progresivas ocurren en personas con falla estructural de las vías aéreas. La mayoría de ellas, adultos masculinos, inmunológicamente competentes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente, usualmente enfisema centrilobular apical obuloso enfisematoso. Sin embargo los espacios aéreos estáticos se infectan con la fase de levadura. Durante la infección temprana el proceso granulomatoso inflamatorio se presenta como infiltrados reticulonodulares segmentarios apicales posteriores subyacentes a las lesiones bulosas; la inflamación intersticial de base pleural forman consolidaciones en forma de cuña. En este la pared engrosada de la bula aparece como cavidad infectada con o sin niveles de líquido y aire. (54) (65)

Histológicamente la superficie interna de estas cavidades son necróticas, con focos de necrosis caseosa; las paredes exteriores son fibrogranulomatosas, con células epitelioides y gigantes multinucleadas. Ocurre extensión progresiva de la cavidad por necrosis del parénquima. Esta expansión hace que se derrame el contenido de la cavidad, que es un exudado rico en antígeno de histoplasma, hacia los bronquios en los lóbulos inferiores. Estas secreciones antigénicas estimulan en el

huésped una reacción fibroesclerótica en el intersticio y parenquima que aparece radiológicamente como un proceso reticulonodular. (48)

SIGNOS CLINICOS:

La histoplasmosis pulmonar primaria es un síndrome localizado, que ocurre en huéspedes normales e inmunocompetentes sin exposición previa. La mayoría de infecciones primarias siguen a una moderada inhalación y la gran mayoría son procesos asintomáticos, autolimitados que no tienen secuelas clínicas. En áreas de alta endemicidad, la evidencia de estas infecciones primarias subclínicas se presenta tardíamente en forma benigna como nódulos pulmonares residuales, los cuales están calcificados y con tests de histoplasmina positivos. En estudios prospectivos de familias con tests de piel negativos, que se han trasladado a áreas endémicas, la positivización de los tests no estuvo asociada con enfermedad pulmonar primaria clínica reconocible. (54) (55)

En el huésped inmunocompetente sin exposición previa, una gran exposición resulta en infección sintomática aguda que tiene un período de incubación que varía de 7 días a 3 semanas. El paciente se presenta con malestar general, cefalea, mialgias, escalofríos, fiebre, diaforesis, tos, disnea, dolor pleuríticos, náusea, vómito, diarrea, anorexia y pérdida de peso. Las radiografías de tórax revelan infiltrados suaves y pobremente definidos o formas nodulares bien circunscritas, simples o múltiples, diseminados o en racimos, con adenopatía hiliar concomitante. Dolor pleurítico puede estar asociado con la presencia de derrame pleural. Los nódulos linfáticos mediastinales pueden presentarse en forma masiva y comprimir los bronquios contiguos y producir obstrucción bronquial con atelectasia; raramente pueden erosionar el pericardio adyacente y producir pericarditis.

El examen físico sólo revela a un paciente febril y con estertores a la auscultación pulmonar; eritema nodoso y multiforme puede ocurrir con mayor frecuencia en mujeres. El curso clínico es autolimitado y los síntomas persisten de 1 a 3 semanas. La recuperación es la regla sin terapia, pero puede tomar meses. Los infiltrados pulmonares pueden persistir por varios meses y los derrames pleurales pueden en forma subsecuente desarrollar una pleuritis fibrosante crónica. La adenopatía mediastinal residual puede persistir por un año en pacientes recuperados sin evidencia de un proceso diseminado. (32) (48) (54) (55) (65) (84)

En huéspedes inmunocompetentes con exposición previa y test positivo, una reexposición puede conducir a reinfección aguda sintomática, diferente de la forma primaria. Aunque los pacientes desarrollan un inicio abrupto de malestar general, cefalea, escalofríos, fiebre y tos, los síntomas son menos severos y de corta duración. La presentación radiológica es de tipo intersticial con nódulos miliares de tamaño uniforme (1 a 2 mm) que no se calcifican. No son vistos la Lin fadenopatía mediastinal y el derrame pleural. (54) (55) (65) (84)

El histoplasma residual pulmonar se presenta como un nódulo periférico solitario asintomático y puede observarse un gradual incremento en su tamaño en 1 a 2 mms por año, hasta un tamaño de 4 cms con capas progresivas de fibroesclerosis con o sin calcificación. Cuando no existe calcificación ellos son indistinguibles de las neoplasias. Estos pacientes pueden presentar falsos negativos en los tests de piel y de fijación del complemento. (30) (49)

Los nódulos linfáticos mediastinales hiliares fibrocalcificados pueden erosionar los bronquios contiguos, y provocar cuadros similares a broncolitiasis, sin sinomatología alguna. (48) (72)

Meses o Años después de una infección primaria sintomática o asintomática, la persistencia de la leva dura no viable, pero altamente antigénica dentro de los nódulos linfáticos mediastinales, producen un proceso crónico, destructivo, progresivo e infiltrativo de los nódulos fibrocalcificados. Inicialmente los nódulos aumentan de tamaño y comprimen las estructuras mediastinales adyacentes. Este proceso fibrocalcificante tiene el potencial de invadir y obstruir las estructuras contenidas en el mediastino; en dichos pacientes la invasión del esófago es manifestada por dolor subesternal, disgagia y odinofagia. El compromiso tranqueo - bronquial conduce a disnea, dolor toracico, atelectasias y neumonía recurrente post-obstructiva. La obstrucción de la vena cava superior se presenta con síntomas de Síndrome de Vena Cava Superior; el estrechamiento progresivo de las arterias y venas pulmonares conduce a trombosis, infarto y hemoptisis, y la invasión del pericardio origina pericarditis con subsecuente constricción y taponamiento cardíaco. (46) (61)

En infantes, niños y adultos inmunocompetentes se desarrolla una enfermedad progresiva diseminada con presentaciones aguda, sub-aguda y crónica. Los pacientes se quejan de tos, malestar general, escalofríos, fiebre, diaforesis, anorexia, náusea, vómito, diarrea y pérdida de peso. El examen físico revela linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia. Las anormalidades de laboratorio incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia, anormalidad de la función hepática e insuficiencia renal. Las radiografías revelan neumonitis, nódulos bien circunscritos, infiltrados intersticial milar y adenopatía hiliar. Si la enfermedad no es tratada es fatal en 3 meses. (23) (63) (64) (65)

La forma Crónica Cavitaria fibronodular consiste en síntomas iniciales moderados, semejando enfermedad aguda con fiebre, tos y malestar general. Cuando el proceso falla en resolverse, las quejas crónicas in

cluyen fiebre, diaforesis, escalofríos, tos productiva, dolor toracico, fatiga fácil y pérdida de peso. El paciente puede presentar deterioro de su condición bronquítica con incremento en la producción de esputo, el cual llega a ser purulento, con desarrollo de hemoptisis. Bulas enfisematosas subyacentes son radiológicamente visibles como radiolucencias múltiples de 5-10 mm., que pueden resaltarse por los infiltrados neumónicos periféricos. Durante la infección temprana aparecen infiltrados segmentarios reticulonodulares de base pleural apicales y posteriores. Los apices eventualmente muestran procesos cavitarios reticulonodulares que se extienden hasta el hilio, y se llenan de líquido, con paredes de 4 mm. o más y que se asocian a un aumento progresivo de la misma y necrosis del tejido parenquimatoso vecino. El drenaje bronquial dentro de los lóbulos dependientes y el engrosamiento de la pared de la cavidad produce una respuesta esclerótica en el huésped, con subsecuente fibrosis de los lóbulos inferiores, presentando radiológicamente como un proceso intersticial reticulonodular y pérdida de volumen. Si la enfermedad no se trata, el curso es de una destrucción progresiva del parenquima secundario a fibrosis pulmonar intersticial y necrosis cavitaria expansiva. Neumonias bacterianas, con formación de abscesos pulmonares, hemoptisis, insuficiencia pulmonar severa y cor pulmonar sobreagregados llegan a ser serias complikaciones. (32) (37) (55) (72)

Como forma rara de presentación se describe un caso de Histoplasmosis Aguda con severa insuficiencia respiratoria con manifestaciones que semejan el Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto. (77)

TEST CUTANEOS Y SEROLOGIA:

Los tests inmunológicos utilizados para el Diagnóstico Clínico, manejo y estudios epidemiológicos de Histoplasmosis son de dos tipos: Test Cutáneos y Serológicos. Los tests cutáneos han sido una herramienta

invaluable para la realización de estudios epidemiológicos que han establecido la frecuencia de reactores y han identificado y delineado áreas geográficas endémicas. La reacción al test cutáneo indica una historia de exposición (Enfermedad pasada o presente), pero no necesariamente indica enfermedad activa. (25) (69)

Un test cutáneo positivo se identifica como un induración de 5 mm. ó más, 48 a 72 horas después de la inyección intradérmica de 0.1 ml. de cultivo filtrado de *Histoplasma Capsulatum* en fase micelial en dilución de 1:100. Una reacción negativa no necesariamente excluye la infección, ya que puede ser el resultado de anergia, tolerancia, ejecución del test inadecuadamente o un antígeno impotente. El test cutáneo usualmente llega a ser positivo 1 a 3 semanas después de la exposición o al tiempo que el paciente busca atención por sus síntomas. Falsos negativos han sido bien documentados en casos de histoplasmosis diseminada y cavitaria. No se conoce si un test cutáneo positivo indica incremento de la resistencia. (69)

El test cutáneo para la histoplasmosis puede presentar reacción cruzada en pacientes con *Blastomycosis*, *coccidioidomycosis* y quizá otras infecciones por hongos. Por lo tanto, si el paciente reacciona a más de un antígeno, la interpretación debe ser balanceada junto al cuadro clínico y otro test de laboratorio. (25) - (69)

Los test serológicos tienen el valor clínico de establecer la actividad de la infección actual o reciente, y pueden ser ejecutados en el suero, líquido céfalo-raquídeo, plasma o líquido peritoneal. Tres son los métodos serológicos utilizados: Fijación del complemento, inmunodifusión y latex-aglutinación. Todos indican cuando son positivos, actividad presente de la infección. El test de Fijación del complemento es el más frecuentemente usado; un test positivo es definido como un título

de 1:8 o más, con antígenos en fase de levadura y micelial. La serología con Fijación del Complemento tiene significado diagnóstico en la enfermedad pulmonar primaria. Con determinaciones seriadas, una elevación del título al cuádruplo es evidencia presuntiva de progresión de la enfermedad; así mismo una disminución del cuádruplo es evidencia presuntiva de mejoría de la enfermedad. (25) (48) (69)

El test de inmunodifusión es considerado positivo por la presencia de bandas M o H. La banda M puede aparecer en forma temprana durante la infección y puede persistir después de que el paciente está asintomático, pudiendo además ser inducida por un test cutáneo. La banda H está usualmente asociada con infección activa y no es inducida o estimulada por un test cutáneo. El test de latex-aglutinación es usado como un test rápido para la histoplasmosis aguda. Un test positivo debería de ser confirmado con un test de fijación del complemento. Los antígenos para el test de fijación del complemento pueden tener reacción cruzada con blastomycosis, *coccidioidomycosis* y quizás otros hongos. Si se sospecha reacción cruzada, la interpretación debe hacerse en base al cuadro clínico y otros test de laboratorio. Es importante tomar además en cuenta que un test cutáneo en un reactor positivo puede causar elevación en el título de fijación de complemento y un apareamiento de la banda M en el test de inmunodifusión. (25) (41) (69)

DIAGNOSTICO:

Los cultivos de Espudo y Orina son raramente positivos en la enfermedad pulmonar primaria. Histológicamente las levaduras dentro de las lesiones pulmonares y los nódulos linfáticos mediastinales drenados son mejor demostrados dentro de los focos de necrosis caseosa usando la coloración de Gomori (Methenamina de Plata). La histoplasmosis primaria es un estado agudo que semeja una infección aguda producida

por otras micosis, neumonías virales o bacterianas, - neumonía lipoide y el Síndrome de Hamman-Rich. En todos los estados de su patogéneis, la Histoplasmosis semeja a la Tuberculosis. Su diferenciación es difícil, y sólo cultivos y una adecuada evidencia serológica provee un correcto diagnóstico, ya que la histoplasmosis puede coexistir con cualquiera de las enfermedades granulomatosas del pulmón, incluyendo Tuberculosis, sarcoidosis y otras infecciones micóticas. (32) (48) (55) (72)

Los histoplasmosomas pulmonares residuales con frecuencia deben ser diferenciados de neoplasias. Los test cutáneos y serológicos son negativos y ellos son diagnosticados del tejido proveniente de una toracotomía. El esputo y los cultivos de tejido son típicamente negativos. (30)

Los test cutáneos y serológicos no son usados para el diagnóstico definitivo de Fibrosis Mediastinal por Histoplasmosis. Los cultivos son negativos. La afectación de estructuras vitales del mediastino, demostrada por trago de bario, Tomogramas toracicos, Scan Pulmonar, Cavagrama de la Cava Superior y angiograma pulmonar son sugestivos de tuberculosis o Fibrosis Mediastinal por Histoplasma, así como tumor. Sólo la histopatología tisular puede ser diagnóstica. Dentro de las lesiones fibrocáseas calcificadas, las levaduras están localizadas dentro de los focos de necrosis utilizando en este caso frote con solución de nitrato de plata. (32) (48) (72)

El test cutáneo es con frecuencia negativo en pacientes con enfermedad diseminada y un resultado positivo no es diagnóstico de infección activa. Tests serológicos positivos en títulos mayores de 1:32 son sugestivos pero no diagnósticos de enfermedad activa. Cultivos de médula ósea, sangre, biopsia hepática, orina, esputo, úlceras mucocutáneas, y líquido cefalorraquídeo de

ben obtenerse; y de igual valor diagnóstico es el estudio histopatológico de la médula ósea, úlcera Mucocutánea, hígado, nódulos linfáticos y pulmón. Cuando la reacción primaria de los tejidos se realiza primariamente en los histiocitos, levaduras intracelulares pueden demostrarse con las coloraciones de H/E (Hematoxilina-Eosina), PAS (Acido Peryodico-Schiff) y GMS (Gomori-Methenamina de Plata). Cuando la reacción consiste en granuloma tuberculóide, la coloración H/E es esencial. (23) (54) (63) (64) (65)

Los tests cutáneos y serológicos no son de valor en el Diagnóstico de la Histoplasmosis Crónica Cavitaria. Los tests cutáneos son negativos en un 25% de los casos y los estudios serológicos son negativos o con títulos menores de 1:32 en un porcentaje similar.

El diagnóstico definitivo depende de cultivos de esputo positivos (a las 4 semanas) o de la demostración de las levaduras de Histoplasma en los tejidos. En las secciones tisulares, las levaduras pueden ser difíciles de detectar dentro de las numerosas células gigantes multinucleadas. Frotos con coloración GMS pueden demostrar la levadura dentro de los focos de necrosis caseosa. (32) (48) (72)

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

Todos los casos de Histoplasmosis cuando el paciente no tiene una enfermedad subyacente o el inóculo no es en gran cantidad, curan sin complicaciones. Aún en la enfermedad moderada-severa, primaria, reposos en cama y medidas de sostén son suficientes para efectuar la resolución de la enfermedad. Sin embargo, la enfermedad diseminada, la enfermedad cavitaria crónica, o la infección sistémica requiere terapia antimicótica. El diagnóstico temprano y la rápida institución del tratamiento pueden ser salvadores sobre todo en casos de Histoplasmosis Diseminada. (55) (64) (85)

COCCIDIOIDOMICOSIS:

La Coccidioidomicosis es una infección benigna, o moderadamente severa del tracto respiratorio superior que usualmente se resuelve en forma rápida, cuya diseminación severa raramente produce un cuadro fatal. La recuperación de las formas moderadas de la enfermedad usualmente provoca inmunidad contra la reinfección. Si la infección se establece, la enfermedad puede progresar como condición pulmonar crónica o como enfermedad sistémica que incluye meninges, huesos, articulaciones y tejido cutáneo y sub-cutáneo. Dicho cuadro se caracteriza por la formación de abscesos horadados. La respuesta tisular inicial, y que se encuentra en la enfermedad diseminada es la supuración. Sin embargo, en la infección crónica que avanza lentamente, una reacción granulomatosa es encontrada con áreas que muestran infiltración celular mixta. La presencia de Coccidioides Immitis, el agente etiológico está asociada con un ambiente semi-árido y cálido. Es probablemente el más virulento de los hongos patógenos. (10) (29) (85)

SINONIMIA:

Enfermedad de Wernicke-Posadas, Granuloma Coccidioidal, Fiebre del Valle, Reumatismo del Desierto, Enfermedad de California. (17) (83) (85)

ETIOLOGIA:

Coccidioides Immitis es un hongo dimórfico con residencia normal en el suelo de ciertas áreas que poseen atributos particulares, así como temperatura y humedad. Es llamado de esta manera por su semejanza superficial con las especies protozoos, Coccidia; "Immitis" significa No Benigno. El hongo crece en la naturaleza y en moldes de medios de cultivos; en los tejidos y bajo condiciones especiales in Vitro toma la forma de Esferula endoesporulada. (18) (21)

Posee dos Fases de presentación: La Fase Artros

pora-Micelial y la Fase Endospora-Esferula. En medios artificiales, tiene abundante Micelio que cambia de Blanco a canela o café con la edad, y que está compuesto por Hifas septadas. En cultivos maduros, las Artrosporas (Artroconidia o Artroleuriosporas) desarrolladas son separadas por células vacías, y tienen característicamente forma de Barril de 2 a 5 Micras de ancho, con paredes engrosadas que resisten la desecación y ya maduras son fácilmente soltadas con pequeños disturbios y son transportadas por el aire. Diez artrosporas son capaces de producir infección pulmonar experimental en primates. (21) (85)

Los patrones de las colonias y la esporulación de Coccidioides Immitis pueden ser juzgados como atípicos. Ciertos saprofitos (Principalmente especies de Auxarthron y el Género Gymnoascae) pueden parecerse a C. Immitis y viceversa. La única prueba para la Identificación de C. Immitis es la inoculación a animales de Laboratorio con la producción de la enfermedad. Sin embargo, muchos laboratorios no poseen la facilidad de animales de laboratorio y nuevas técnicas han sido ensayadas, entre ellas el análisis por inmunodifusión del líquido sobrenadante de cultivos en fase micelial, en busca de antígenos característicos. (21)

Coccidioides Immitis crece in vivo por tumefacción de las artrosporas dentro de Esférulas, cuyo citoplasma se divide para producir endosporas. El examen de materiales y estudios histopatológicos son de gran importancia para el diagnóstico de Coccidioidomicosis. Las esferulas maduras endoesporuladas son fácilmente vistas al examen microscópico, pero las esferulas jóvenes sin endosporas pueden ser confundidas con otros hongos o artefactos. Para la demostración de C. Immitis en secciones de tejidos, el frote con Methenamina de Plata (Coloración de Grocott-Gomori) es superior a la de Hematoxilinaeosina y también parece dar mejores resultados que las de Hotchkiss-Mac-Manus, Schiff-Acido Periódico y Gridley. Además técnicas de anti

cuerpo Fluorecente están disponibles para la identificación del hongo en los tejidos. (16) (21) (82)

Las esferulas varían de 10 a 80 Micras de espesor conteniendo endosporas con un diámetro promedio de 2 a 5 micras. Por consiguiente, la clave histológica para el diagnóstico de esta infección es la identificación en los tejidos o fluidos de esferulas que contienen endosporas. Mientras que la fase Artrospora-Micelial es extremadamente infecciosa, la fase Esferula-Endospora no lo es. La coccidioidomicosis no es transmisible de persona a persona, porque la fase Esferula-Endospora es la que ocurre en los tejidos. Existen numerosos reportes del desarrollo de la fase micelial en los pulmones de pacientes con grandes quistes y abscesos, pero la transmisión paciente-paciente de esta forma de infección parece no existir. (21)

En los casos en los cuales el organismo no es demostrable por examen directo, el cultivo del material debe ser ejecutado. El hongo crece en casi todos los medios rutinarios de laboratorio. El material examinado puede esparcirse en recipientes con agar Sabouraud e incubadas a temperatura ambiente; el crecimiento ocurre al tercer o cuarto día y la esporulación del décimo al décimo cuarto día. La identificación depende del hallazgo de artrosporas con paredes rectangulares o en forma de barril de 2.5 a 4 X 3 a 6 micras. (21) (82)

C. Immitis ha sido además descrito como: Posadasia esferiformis, Blastomicoides immitis, Pseudococcidioides mazzai, Geotrichum immitis, Coccidioides esferiformis, Glenospora Metaeuropea, Glenospora Louisianoideum, Trichosporon Proteolyticum. (85)

EPIDEMIOLOGIA:

Datos sobre la distribución del C. Immitis derivados del reconocimiento de casos probables, pruebas cu

táneas y estudios ecológicos de sitios epidémicos, indican que la coccidioidomicosis está restringida al Oeste del Hemisferio. En este hemisferio la zona endémica se extiende de aproximadamente 40 grados norte, 120 Oeste del Norte de California a 40 Grados Sur y 65 Grados Oeste en Argentina. Se describen como regiones de mayor endemicidad el Sur-Oeste de Estados Unidos, el Norte de México, Venezuela, Paraguay, Colombia, Bolivia, Argentina. En Guatemala se han reconocido como zonas potencialmente endémicas los departamentos de Zacapa, Chiquimula, Jutiapa, Jalapa, El Progreso y Baja Verapaz. (21) (82)

La enfermedad se adquiere por la inhalación de artrosporas. El riesgo es grande bajo circunstancias en las cuales la estación es seca, con vientos y con disturbios del suelo. Algunas veces el paso por un área endémica puede producir la enfermedad, en consecuencia, la historia de viaje es importante cuando la infección se sospecha. Bajo circunstancias no usuales, la enfermedad puede ser adquirida cientos de miles de millas de un área endémica a través de la intervención de fomites contaminados, (Material de deshecho contaminado). (17) (21).

Una de las formas de adquirir la enfermedad es a través de exploraciones arqueológicas y antropológicas. Por la posibilidad de diseminación de fomites de coccidioidomicosis a partir de reliquias de nativos americanos provenientes de áreas endémicas a trabajadores de museos, se ha sugerido la esterilización de dichos especímenes con óxido de ethyleno. Ha sido reconocido el significado de la enfermedad como riesgo ocupacional y el control de C. immitis en los sitios donde se realiza movimiento de tierra se ha ejecutado con la aplicación de 1-Cloro-Nitropropano. Ha sido enfatizado subsecuentemente la importancia de que personas quienes son inmunológicamente susceptibles a la diseminación coccidioidal eviten situaciones en las cuales el

riesgo de adquirir la enfermedad es grande. (7) (18)

DISTRIBUCION:

Existen diferencias en cuanto a la severidad de la enfermedad relativos al sexo y raza. Las pruebas han demostrado que no existen diferencias de sexo en la adquisición de la infección primaria, así mismo la diseminación tiene frecuencia equivalente, todo ello hasta la pubertad. En los adultos Masculinos, sin embargo, el riesgo de diseminación es mayor. Seguido a la infección inicial, el Eritema nodoso, una manifestación usualmente asociada con alta resistencia al desarrollo de enfermedad severa, y se encuentra en el 25% de las mujeres y sólo en un 5% en los hombres. La diferencia de susceptibilidad en los adultos masculinos es verdadera para los hongos patógenos, pero no para los oportunistas. En el sexo femenino, la mujer embarazada es la excepción, encontrándose que la diseminación de la enfermedad tiene una frecuencia similar o superior a la encontrada en los adultos masculinos. La manifestación única esencial de la coccidioidomicosis es la mayor susceptibilidad de las personas con piel pigmentada. La infección primaria depende de la exposición al hongo y ocurre a cualquier edad. Los agricultores y obreros en construcciones son particularmente propensos a la adquisición de la enfermedad por su exposición al polvo. (83)

ANATOMIA PATOLOGICA:

MACROSCOPICA:

La muerte en la coccidioidomicosis primaria es rara, con cambios histopatológicos no bien descritos, sin embargo, la siguiente secuencia ha sido mencionada. Las esporas que alcanzan los bronquios provocan una reacción endobronquial consistente en Bronquitis y/o bronconeumonía. Al alcanzar el espacio alveolar produce una alveolitis con invasión inicial de macrófagos, seguida por una reacción piogénica aguda, y posterior

mente necrosis, caseificación y formación de granulomas en cualquier combinación y grado. Las lesiones vistas en los especímenes han mostrado neumonitis localizada, neumonitis caseosas o afección de lóbulos completos con consolidación y cavitación necrótica. (22) (67) (82)

En las formas moderadas de la enfermedad, microabscesos, tubérculos y nódulos con necrosis granulomatosa están presentes. Los nódulos linfáticos peritraqueales y peribronquiales están aumentados de tamaño y son infectados tempranamente en la enfermedad primaria. Con la resolución de la infección primaria, áreas granulomatosas no necróticas se hialinizan y aparecen más tarde como pequeñas bandas de tejido o nódulo firmes. Se forman cavidades en las áreas de necrosis, las cuales se rodean de una reacción granulomatosa que forman paredes gruesas, nódulos bien organizados o bien cavidades con necrosis central o con paredes delgadas y caseificación central. Las primeras pueden desarrollar Coccidioidomas y lo segundo es visto como lesiones en moneda de pared delgada. Dichos procesos son con frecuencia solitarios, pero pueden ser múltiples en uno o varios lóbulos. Semejan nódulos circunscritos conocidos como histoplasmosas y tuberculomas. En áreas endémicas pueden dar un diagnóstico presuntivo de Granuloma Coccidioidal. En las formas progresivas y diseminada de la enfermedad, los hallazgos pulmonares son similares a los vistos en la enfermedad primaria. En la enfermedad diseminada, sin embargo, abscesos miliares y nódulos causados por diseminación hematógena del organismo pueden encontrarse. (67) (82)

MICROSCOPICA:

La reacción celular es de tres tipos básicos: Piogénica, granulomatosa y mixta. La reacción piogénica ocurre alrededor de las esporas infectantes iniciales y también dentro de los granulomas, al tiempo de

ruptura de la esferula y liberación de las endosporas. Esto resulta de respuesta quimiotáctica de los neutrófilos estimulado por sustancias que son liberadas durante la ruptura de la esferula. La formación de granuloma ocurre alrededor de la esferula que se desarrolla. Las esferulas se encuentran frecuentemente dentro de los histiocitos, durante el desarrollo inicial del granuloma y en los estados tardíos dentro de las células gigantes de cuerpo extraño. La respuesta granulomatosa de muestra la invasión secuencial de lintocitos, células plasmáticas, monocitos, histiocitos, células epiteliales y células gigantes. Posteriormente estas lesiones exhiben fibrosis, caseificación y calcificación. En las lesiones en las cuales los organismos están creciendo y reproduciéndose existe una reacción mixta. La reacción piogénica intermitente ocasionada por la liberación de esferulas es la responsable de este cuadro histológico. En las lesiones antiguas e inactivas, en las que los organismos están muertos, es más común ver un granuloma puro. Cuando la resistencia del paciente disminuye en la enfermedad diseminada, las lesiones purulentas llegan a ser más prominentes. (22) (67) (82)

FISIOPATOLOGIA:

Después de la inhalación de artrosporas, el desarrollo de endosporas y esferulas en el pulmón engendra una respuesta histopatológica comparada a la tuberculosis. Luego de una respuesta inicial de tipo inflamatorio, la formación de granulomas ocurre atendiendo al desarrollo de Inmunidad celular por parte del huésped. Macrófagos, linfocitos, células gigantes y caseificación son encontrados en grados variables. Sin embargo, diferente a tuberculosis hay un proceso supurativo simultáneo con intensa infiltración de leucocitos polimorfonucleares y formación de microabscesos, la rara yuxtaposición del proceso granulomatoso y supurativo fue notado en los estudios primarios efectuados al granuloma Coccidioidal, especulándose que las esferulas intactas provocaban formación de granulomas, mien-

tras que las endosporas liberadas estimulaban el influjo de los polimorfonucleares. La formación de granulomas es encontrada en coccidioidomicosis pulmonar tan frecuente como en las formas diseminadas malignas. Por otro lado, ha sido apreciado que el componente supurativo del proceso puede ser más marcado en la forma diseminada de la enfermedad, sugiriendo entonces que el espectro inmunopatológico en la coccidioidomicosis va de una forma con predominio de granulomas y caseificación a una respuesta supurativa predominante. (16) (21)

De un lado del espectro puede encontrarse a la coccidioidomicosis pulmonar primaria con hipersensibilidad máxima mediada por células, manifestada por pruebas cutáneas positivas y probable recuperación espontánea, con mínima o ausente respuesta de anticuerpos y excelente formación de granulomas. Por otro lado, la enfermedad diseminada va a tener una prominente infiltración de polimorfonucleares y una pobre formación de granulomas. En dichos pacientes, la hipersensibilidad de tipo retardado (Anergia a la esferulina y la coccidioidina y la inmunidad mediada por células mínimas (la muerte es común sin terapia) con formación de anticuerpos máxima (Altos títulos de fijación del complemento o hipergammaglobulinemia) (21).

SIGNOS CLINICOS:

La ruta usual de infección es la inhalación de artrosporas. El 60% de las infecciones son totalmente asintomáticas y detectadas sólo por la positivización de los tests cutáneos. En aquellos que son sintomáticos, fiebre, tos, dolor torácico y cefalea son los síntomas más comunes. Otros síntomas incluyen dolor de garganta, malestar general, mialgia, anorexia, eritema nodoso y eritema marginado. Estos síntomas pueden ser moderados y fugaces, pero ocasionalmente persisten por varias semanas.

Las anormalidades en los rayos "X" de tórax son comunes y pueden encontrarse en muchos de los casos asintomáticos. Característicamente hay un infiltrado suave, que puede tener una distribución ségmentaria o lobar simple o múltiple; o bien, infiltrados coalescentes con cantidad variable de atelectasias. Adenopatía hilar, paratraqueal y mediastinal es un hallazgo característico en el 20% de los casos. Un pequeño derrame pleural puede detectarse en 10 a 30% de los casos y ocasionalmente el derrame puede ser el hallazgo dominante. (16) (22) (42)

Coccidioidomicosis primaria se refiere a los síntomas y hallazgos que resultan del primer contacto con Coccidioides Immitis. Estos síntomas usualmente duran de 2 a 3 semanas y ceden en forma espontánea. Cuando los síntomas y hallazgos clínicos persisten por más de 6 semanas se puede considerar que el paciente tiene una coccidioidomicosis pulmonar persistente y dependiendo del carácter de la lesión puede dividirse en varios subgrupos: (1) Neumonía Coccidioidal (Aguda, persistente y crónica progresiva); (2) Cavidad Coccidioidal (Aguda y Crónica); (3) Nódulos Coccidioidales; (4) Coccidioidomicosis Diseminada. La curación de estos procesos puede conducir a fibrosis, bronquiectasias y calcificación. (16) (22)

Los pacientes con neumonía coccidioidal aguda difieren de los de enfermedad pulmonar primaria en la extensión de la lesión y la respuesta a la infección. Los pacientes están frecuentemente tóxicos, con picos febriles, dolor torácico, tos productiva con cantidades copiosas de esputo purulento y ocasionalmente hemoptisis. Los infiltrados usualmente son densos ocupando la porción significativa del pulmón y con un progreso lento ocasionalmente con cavitación. La adenopatía hilar es común y no altera el resultado; sin embargo, adenopatía mediastinal y particularmente paratraqueal

son signos ominosos que pueden anunciar diseminación.

La neumonía coccidioidal puede ser fatal aún sin diseminación, lo cual tiende a ocurrir en los casos que mueren sin un diagnóstico premuerto o en huéspedes inmunocomprometidos. (18) (31) (67) Hay un grupo de casos primarios en los que los infiltrados pulmonares persisten. Si esto ocurre por más de 6 semanas se considera que existe una Neumonía coccidioidal persistente. (16) (22)

Una manifestación pulmonar rara en la cual infección progresa con un paso lento y es relativamente resistente al tratamiento es la Neumonía Coccidioidal Crónica Progresiva. En la forma Fibronudular el paciente puede presentar tos, dolor torácico, hemoptisis intermitente, disnea ocasional, fiebre intermitente y pérdida de peso. C. Immitis puede cultivarse del esputo repetidamente por años. Radiológicamente los hallazgos característicos son lesiones fibronodulares apicales con apariencia similar a la tuberculosis e histoplasmosis crónica. La prueba cutánea (Coccidioidina) es positiva en 23% de los casos. En la forma necrotizante, los síntomas son parecidos a los ya descritos, excepto la hemoptisis que aquí es más común y puede ser significativamente más severa. Radiológicamente la cavitación es el hallazgo predominante, con lesiones que tienen un progreso lento, llegando a ser grandes y múltiples en un período de muchos meses o años. (16) (18) (22)

La necrosis del tejido pulmonar es común en la Neumonía Coccidioidal. Cuando el material necrótico drena por la vía aérea se forman cavidades, que hacen que los pacientes se encuentren más tóxicos, con fiebre, tos productiva con grandes cantidades de esputo y hemoptisis. Estas cavidades tienden a crecer en forma rápida y pueden provocar ruptura y contaminación del espacio pleural con formación de Fístulas Bronco pleurales. Las cavidades coccidioidales tardías, que no están asociadas a neumonía, pueden representar una

infección residual o previa, tendiendo a ser asintomática. Ellas pueden ser descubiertas en una radiografía de tórax de rutina. Noventa por ciento de las cavidades coccidioidales son simples; 70% se encuentran en los campos pulmonares superiores, 35% son de menos de 2 cm. en tamaño, y 50% están entre 2-4 cm, con un balance de 4 cms. o más. Muchas de estas cavidades tardías pueden tener paredes delgadas a los Rayos "X", aunque patológicamente pueden parecer un Absceso más que una pared delgada quística. Con frecuencia las cavidades coccidioidales tienen una pared gruesa y áspera, y están sujetas a infecciones intermitentes. (16) (22)

La resolución de una neumonía coccidioidal puede seguir varios caminos; sin embargo, la necrosis y la formación de cicatrices es el principal. Un nódulo denso esférico puede ser el único residuo si las defensas del huésped son adecuadas para eliminar la infección. Los nódulos coccidioidales con mayor frecuencia ocurren en los campos pulmonares medios a 5 cms. del hilio, con tamaños que oscilan de 1 a 4 cms. de tamaño. Característicamente son asintomáticos. Pueden tener un centro gelatinoso o semilíquido con comunicación bronquial y algunas veces drenar, dejando una cavidad con paredes gruesas o delgadas. La diferencia entre la formación de un nódulo coccidioidal y una cavidad coccidioidal es la cantidad de necrosis y el grado de comunicación con la vía aérea. (22)

La diseminación hematógena se manifiesta por un patrón Miliar que puede ocurrir en forma aguda o crónica, y que conlleva un pronóstico ominoso. Ocasionalmente los pacientes pueden encontrarse tóxicos, con fiebre, disnea y severa caquexia; sin embargo, la mayoría de las veces tienen sólo síntomas mínimos cuando solicitan atención médica. La diseminación micótica es proceso crónico e indolente, con síntomas tales como fiebre ligera y pérdida de peso. El diagnóstico pue

de ser difícil, pues los esputos y las pruebas cutáneas son usualmente negativas. El test de fijación del complemento es positivo a bajos títulos, dando falsa impresión de enfermedad no severa. De hecho, la mortalidad debido a la forma diseminada es común y puede ocurrir aún con tratamiento. (16) (18) (22)

Los pulmones proveen la primera línea de defensa, ya que los pacientes son capaces de contener el hongo en sus pulmones, y así tener un mejor pronóstico que los que manifiestan diseminación a sitios extrapulmonares. La inoculación primaria de la piel, particularmente las manos, se ha reportado, pero es rara. Los sitios que afecta la diseminación coccidioidal son principalmente la piel, nódulos linfáticos, hueso, tejidos blandos y meninges. Los pacientes con lesiones únicas o diseminación unifocal tienen relativamente un mejor pronóstico, a menos que el foco sean las meninges; por otro lado, una diseminación multifocal (lesión de un número de órganos o varias lesiones en un sólo órgano) tiene un peor pronóstico. (16) (31) (67)

PRUEBAS CUTANEAS Y SEROLOGIA:

El test cutáneo intradérmico con Coccidioidina y más recientemente con esferulina proveen una excelente prueba a investigar en estudios clínicos y epidemiológicos. La coccidioidina es un filtrado de cultivo en la fase micelial disponible en diluciones de 1:10 y 1:100. La dilución de 1:100 es el test usado corrientemente, pero si ésta es negativa y se sigue sospechando coccidioidomicosis, la dilución 1:10 debería utilizarse. Un test positivo muestra induración de 5 mm. o más de diámetro, con lecturas de 24 a 36 horas después de efectuado, para una máxima reacción. Una reacción positiva indica infección pasado o presente. Una reacción negativa no excluye la infección y puede ser el resultado de anergia, un test mal ejecutado, antígeno impotente o un test efectuado antes de que la hipersensi

bilidad se haya desarrollado. El test usualmente llega a ser positivo una semana después del desarrollo de la sintomatología en el 80% de los pacientes, y en sujetos sanos un test positivo implica resistencia a la infección. Un test negativo con dilución 1:100 descarta la etiología coccidioidal en casos de eritema nodoso. En aproximadamente 3-5% de los casos crónicos cavitarios, el test es negativo. Muchos de los casos de coccidioidomicosis fallan en responder por defectos inmunológicos, tal como ocurre en pacientes con meningitis diseminada multifocal, diabéticos y pacientes con hallazgos pulmonares mínimos como un pequeño nódulo o cavidad. El test con coccidioidina puede tener reacción cruzada con histoplasmosis y blastomicosis. (52) (69)

La esferulina es un antígeno derivado de la fase esferular del organismo y ha sido recientemente introducido. Hay algunos pacientes que no reaccionan a ningún antígeno y otros que reaccionan a coccidioidina pero no a esferulina. Los tests cutáneos no son lo suficientemente sensitivos para descartar el diagnóstico de coccidioidomicosis, pero son de ayuda en descubrir focos bajo este diagnóstico. (43) (68)

Los tests serológicos son probablemente más dignos de confianza y hay muy pocos pacientes con enfermedad coccidioidal significativa que no demuestran anticuerpos contra coccidioidina en los ensayos disponibles. La respuesta de anticuerpos contra C. Immitis puede dividirse en dos tipos: IgM e IgG. La respuesta de anticuerpos IgM es parte de la respuesta primaria, éstos pueden encontrarse en la fase temprana de la enfermedad y detectarse por test de precipitina o test de inmunodifusión-precipitina, ambos sensitivos y específicos. Los tests de fijación y de inmunodifusión fijación del complemento identifican los anticuerpos primarios IgG contra coccidioidina, pudiendo haber reacción cruzada

con histoplasmosis, y conducir a un diagnóstico erróneo. El test de inmunodifusión puede también ser realizado e identificar así los anticuerpos que reaccionan, estimándose la cantidad de IgG presente por titulación o dilución del suero. El test de aglutinación del látex reacciona con IgG e IgM, y es bastante sensitivo pero falsos positivos pueden encontrarse en un 15%. El título de anticuerpos es importante por dos razones: (1) Altos títulos se asocian generalmente con enfermedad severa, y puede indicar un serio pronóstico o enfermedad diseminada oculta. (2) Los títulos pueden realizarse en forma seriada y proveen una guía de respuesta del paciente a la terapia establecida. Los anticuerpos IgG son aclarados con una frecuencia de aproximadamente del 50% en 21 días. Los títulos deberían monitorizarse una vez cada 3 semanas. Títulos de 1:2 o mayores tienen significancia diagnóstica. (2) (34) (69)

DIAGNOSTICO:

La vía directa para el diagnóstico de la coccidioidomicosis es la obtención del organismo en los tejidos o secreciones corporales. Las esferulas pueden ser vistas al examen directo de esputo, pus, líquido pleural u otras secreciones corporales. Las biopsias pueden ser examinadas con hematoxilina-eosina, Metenamina de plata y así hacer una adecuada identificación de C. Immitis en fase tisular. Deben efectuarse esfuerzos para obtener el organismo en los tejidos infectados mediante broncoscopia, biopsia transbronquial y otras técnicas. La enfermedad primaria es con frecuencia confundida con otras infecciones pulmonares agudas como influenza, neumonía atípica primaria, bronquitis, etc. En la forma persistente debe hacerse el diagnóstico diferencial con tuberculosis, neoplasias, otras infecciones micóticas, tuleremia, sífilis. (17) - (18) (22) (31) (67) (82)

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

La recuperación de la forma primaria de la enfermedad ocurre en todos los casos, sintomáticos y asintomáticos. Todas las formas de coccidioidomicosis persistente y secundaria, tienen un pronóstico grave a menos que una quimioterapia específica sea instituida. (22) (86)

BLASTOMICOSIS:

Es una enfermedad granulomatosa y supurativa crónica que tiene un estadio pulmonar primario, frecuentemente seguido por diseminación a otros sitios del organismo. El agente causal es el hongo dimórfico *Blastomyces dermatitidis*, saprófito del suelo, cuyo nicho ecológico no ha sido bien delineado. Ocurre principalmente en hombres, en la cuarta a sexta décadas de la vida. Se pensaba que la enfermedad estaba restringida al continente Norte-Americano; sin embargo, se han descrito casos en Africa, Canadá, México, América Central y del Sur. A diferencia de otras micosis no parece tener una forma subclínica moderada y la resolución espontánea de la enfermedad ha sido documentada raramente. (48) (59) (73)

SINONIMIA:

Blastomicosis Norteamericana, Enfermedad de Gilchrist's, Enfermedad de Chicago. (83) (85)

ETIOLOGIA:

Blastomyces dermatitidis, es un hongo dimórfico, cuya forma saprofita micelial ha sido encontrada en el suelo. El organismo puede crecer en Agar Sabouraud a temperatura ambiente 0 a 30 grados C., en un molde seco, produciendo conidias ovoides o esféricas de 2 a 10 micras. La conversión en medio de cultivo de la forma micelial a la forma parásita de Levadura ocurre a 37 grados C., en Agar sangre. Ha sido demostrado el estado sexual perfecto del organismo, que es conocido como *Ajellomyces dermatitidis*. El organismo ha sido también descrito con los siguientes nombres:

Oidium dermatitidis, *Cryptococcus Gilchristi*, *Zymonema Gilchristi*, *Glenospora Gammeli*, *Blastomycoides tulanensis*, *Endomyces capsulatus*, *Monosporium tulanense*, *Glenospora Brevis*, *Zymonema Dermatitidis*, *Zymonema Capsulatum*, *Scopulariopsis americana*, *Chrysosporium dermatitidis*. (48) (85)

En los tejidos *B. dermatitidis* se encuentra en forma esférica, multinucleado, con paredes gruesas - (0.5-0.75 micras) de base ancha, amplios poros de 5 a 20 micras; por lo que puede confundirse con algunas variedades de *Cryptococo*. La forma levaduriforme puede ser teñida con mucicarmina, no así el *cryptococo*, diferenciándose además por sus múltiples núcleos y su base ancha. (48) (87)

EPIDEMIOLOGIA:

El habitat natural de *B. dermatitidis* continúa siendo un enigma. Todas las infecciones son adquiridas por inhalación de esporas y seguido de un patrón de enfermedad establecido para otras micosis. Todos los intentos por aislar el organismo del suelo han fallado, con pocas excepciones. Las áreas donde se han encontrado positividad de los organismos han incluido, casas de pollo, rampas de peso de ganado, cocinas abandonadas, corrales de conejos y establos de mulas. (84) (87)

Es posible que el organismo esté atenuado la mayoría del tiempo y se disemine sólo bajo condiciones climáticas y ambientales de las estaciones frías. A diferencia de la histoplasmosis y coccidioidomicosis, que ocurren en áreas bien establecidas, la delineación de la endemidad de blastomicosis no ha podido realizarse por carecer de herramientas epidemiológicas. No hay una prueba cutánea aceptable para detectar infecciones resueltas y subclínicas y para aislar al organismo del ambiente. El conocimiento de la frecuencia de blastomicosis, está basado en reportes de enfermedad clínica en humanos y animales. Ha sido su presencia

reportado en el centro y sur-oeste de los Estados Unidos, en Canadá, México, América Central, América del Sur y así mismo en Africa. (83) (85)

Creiendo que el habitat natural y el reservorio infeccioso de *B. dermatitidis* es el suelo, se presume que la conidia infecciosa llega a ser transportada por el aire y luego inhalada por el hombre; esta conidia de menos de 5 micras, alcanza las vías aéreas terminales y produce la infección. (48) (73)

DISTRIBUCION:

La distribución de sexo y edad es generalmente la misma que la de otras micosis sistémicas; sin embargo, han sido reportadas variaciones. Se ha encontrado tres veces más frecuente en negros que caucásicos. La infección primaria se ha reportado así mismo en niños de tres meses hasta pacientes en la novena década de la vida, siendo el pico de incidencia en la edad Adulta. Los hombres son predominantemente infectados (Relación de 6:1 a 15:1). (73)

ANATOMIA PATOLOGICA:

MACROSCOPICA:

La autopsia de lesiones primarias curadas revela focos de cicatrización y fibrosis pulmonar, con nódulos calcificados fibrocaseosos poco usuales, en comparación con tuberculosis. Mientras que la formación de granulomas es característica de la enfermedad crónica prolongada, la blastomicosis diseminada tiende a ser supurativa o una mezcla de supuración y granuloma. Los focos pulmonares pueden ser diseminados, pequeños, múltiples nódulos, nódulos caseosos, abscesos y granulomas. Aunque cavitación es rara, puede ocurrir en sitios únicos o múltiples. Si la enfermedad es muy activa, la invasión a otros sistemas del área torácica puede ocurrir con producción de Pericarditis y/o endocarditis, o bien extenderse de la cavidad pleural, vertebras, costillas y pared torácica simulando Actinomicosis. (75)

MICROSCOPICA:

La respuesta tisular consiste en granulomas epiteloides, supuración crónica, necrosis, fibrosis o su combinación. La reacción varía de acuerdo al tipo de enfermedad del paciente. Hiperplasia epiteliomatosa y pocos organismos son vistos en la infección crónica, mientras que supuración, necrosis y numerosos organismos se observan en la forma generalizada. El diagnóstico histológico de blastomicosis se basa en la demostración de levaduras de *B. dermatitidis*.

En la infección pulmonar primaria, la reacción celular inicial es de tipo inflamatorio, con infiltración de polimorfonucleares; posteriormente se forman granulomas con áreas focales supurativas (granuloma de células epiteliales) y abscesos pequeños múltiples en su interior, conteniendo el hongo. La hiperplasia puede ser tan grande que sugiera neoplasia y los microabscesos son con frecuencia la única llave de la verdadera etiología. En la enfermedad diseminada, la organización dentro de granulomas es menos pronunciada y los abscesos necróticos supurativos son el cuadro histológico común. Conforme las defensas del paciente disminuyen, el organismo prolifera y masas de levaduras pueden encontrarse en los órganos involucrados. (75) (83)

FISIOPATOLOGIA:

La inhalación de la conidia infecciosa va seguida de conversión a la forma parásita de levadura esférica, con posterior diseminación metastásica linfohematógena y formación de infiltrados pulmonares y adenopatía hiliar. Las levaduras dentro de los tejidos se asocian con un proceso piogranulomatoso que consiste en la presencia de leucocitos polimorfonucleares y granulomas de células epiteloides con células gigantes multinucleadas, y ocasionalmente necrosis caseosa. La infección pulmonar crónica produce fibrosis del parénquima y pleuras. Los nódulos pulmonares y mediastinales Fibrocaseosos calcificados Curados común

mente asociados a Tuberculosis, Histoplasmosis y coccidioidomicosis, no son manifestación en la Blastomycosis. (48) (73) (74)

Los focos metastáticos más frecuentes incluyen piel, con acantosis e hiperplasia pseudo-epiteliomatosa, hueso, riñón, hígado, cerebro, próstata y nódulos linfáticos. (5) (73) (74)

SIGNOS CLINICOS:

La Blastomycosis pulmonar ocurre en huéspedes normales o inmunocompetentes. Se inicia como un síndrome respiratorio moderado con malestar general, tos, dolor pleurítico y fiebre moderada, fotofobia, mialgias y artralgias; mientras un 60% de los pacientes puede cursar asintomático. (48) (73) (81)

Semanas o meses después, la necrosis supurativa-progresiva del parenquima pulmonar incrementa la producción de esputo, el cual llega a ser sanguinopurulento; con disnea, ronquera, fatiga y pérdida de peso, y en algunos casos escalofríos, fiebre elevada y diaforesis llegan a ser manifestaciones prominentes. El examen del tórax revela estertores, roncus y matidez a la percusión, con hallazgos radiológicos de consolidación semejante a una Neumonía Bacteriana con adenopatía hilar; muchos de ellos descritos como infiltrados nodulares únicos o bilaterales, con o sin cavidades. Van seguidos más tarde por la formación de granulomas, fibrosis y pérdida de volumen. Los infiltrados hiliares unilaterales que se extienden hacia la periferia en forma reticular semejan al carcinoma. Los nódulos solitarios y derrames pleurales son raros. (5) (59) (81)

La diseminación linfohematógena se manifiesta físicamente como nódulos mucocutáneos y úlceras, abscesos subcutáneos, osteomielitis y prostatitis. Las lesiones en piel, simples o múltiples en áreas de exposición (Cara, Manos, antebrazo, piernas) son frecuentemente

manifestación inicial de la enfermedad. Las úlceras se desarrollan dentro de granulomas verrucosos con bordes serpentinos violáceos y eritematosos. Las lesiones de los huesos ocurren más frecuentemente en vertebras, tibia, fémur, cráneo y costillas, con dolor y lesiones líticas a los rayos "X". Ocasionalmente ocurre Monoartritis. Un tercio de los pacientes se presenta con enfermedad urogenital que incluye próstata, epididimo y vesículas seminales. (5) (48)

TEST CUTANEOS Y SEROLOGIA:

El test de fijación del complemento que utiliza antígeno en fase de levadura de B. Dermatitidis, ha sido usado extensamente en el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, los resultados obtenidos en casos confirmados por cultivo han revelado que este procedimiento es digno de poca confianza dando un resultado positivo en menos del 40% de dichos pacientes. Además, una reacción negativa tiene poco valor y no excluye la presencia de enfermedad activa. Títulos de 1:8 o mayores se consideran positivos; sin embargo, se ha encontrado que este antígeno frecuentemente reacciona en bajos títulos con suero de pacientes que no muestran infección por B. dermatitidis y también con el de casos confirmados de histoplasmosis y coccidioidomicosis. El estudio serológico con test de fijación del complemento debe realizarse a intervalos de tres a cuatro semanas para observar el movimiento de los títulos. Altos títulos o títulos que se van elevando indican que el paciente probablemente tiene blastomycosis u otra infección por hongos.

Un test que promete es la doble difusión en Agar gel, ya que resultados preliminares indican que el test es específico en el 70% de los casos. También se ha desarrollado la técnica de Anticuerpos Fluorescentes, que puede ser utilizada para demostrar la forma de levadura del organismo en cultivos y varios tipos de materiales clínicos, incluyendo tejido fijado en formalina. (34) (69)

Material para la realización de tests cutáneos (Blastomicina) está comercialmente disponible; sin embargo, el procedimiento tiene poco valor diagnóstico, ya que es negativo en más de la mitad (59%) de los pacientes con Blastomycosis activa. Por otro lado, puede ser positivo en ausencia de la enfermedad y existen reacciones cruzadas con otros hongos. Un test negativo no descarta la presencia de la enfermedad. (34) (69)

DIAGNOSTICO:

Es necesario demostrar el hongo en esputo, exudados o tejidos para efectuar el diagnóstico definitivo, mediante frotos con hidróxido de sodio o potasio al 10%, o cultivos adecuados, los cuales deben ser incubados de 22 a 30 Grados C., por 4 semanas. (48) (73) (74) (75)

Las secciones de tejido para análisis histopatológico demuestra las levaduras características con coloración de Gomori, Hematoxilina Eosina, o PAS. (48) (73)

La blastomycosis debe de ser diferenciada de cualquier otra enfermedad pulmonar crónica granulomatosa o supurativa, dentro de las que se incluyen: Tuberculosis, Sarcoidosis, Silicosis, actinomicosis, nocardiosis, o bien de neoplasias pulmonares con algunas de las cuales puede coexistir. (48) (81)

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

Aunque la forma aguda de la Blastomycosis parece ser relativamente benigna y puede resolverse sin quimioterapia específica en algunos pacientes, la enfermedad progresa a una forma crónica frecuentemente acompañada de lesión pleural, cutánea y ósea; por ello todos los pacientes con blastomycosis sintomática deben de recibir tratamiento. (48) (81)

ASPERGILOSIS:

La predilección de las infecciones micóticas por los tejidos pulmonares es bien conocida y la infección por *Aspergillus* no es la excepción. Una serie de factores que incluyen el estatus inmunológico del huésped, así como la frecuencia a intensidad de la exposición pulmonar, determinan si la enfermedad se desarrolla o no. Entre las enfermedades micóticas, la *Aspergillosis* provee una forma única de presentaciones clínicas que van desde un Síndrome de Hipersensibilidad Primaria (en el cual los corticosteroides pueden ser terapéuticos) hasta la infección invasiva y diseminada (en la cual los corticosteroides pueden ser la causa). En contraste con las infecciones pulmonares por histoplasmosis, *Coccidioidomycosis*, y *Blastomycosis* que ocurren en individuos inmunológicamente intactos y las infecciones pulmonares serias que ocurren por *Cryptococo* y *Cándida* en individuos inmunocomprometidos, la aspergilosis pulmonar ocurre en individuos con estatus inmunológico deficiente. (10) (29) (51)

SINONIMIA: Ninguna.

ETIOLOGIA:

El *aspergillus* es un hongo dimórfico con amplia distribución en la naturaleza, produce esporas de pared gruesa, resistentes a la desecación y que infectan al hombre por su inhalación, para luego desarrollar una infección de tipo saprófito. En esta forma el organismo adquiere características miceliales, creciendo como *Conidiospora* que contiene Esporas (conidias) de 3 micras de diámetro. La conidiospora es corta, lisa con un tamaño de 300 micras de ancho y 5-8 micras de diámetro. Aumenta gradualmente de tamaño, pasando imperceptiblemente a la forma de vesícula de 20-30 micras de diámetro. (57)

Cuando el organismo invade, produce hifas filamentosas septadas que tienen ramificaciones con angulación de 45 Grados. Se describen alrededor de 300 especies del género *Aspergillus*; sin embargo, sólo

mente 8 especies han sido relacionadas con enfermedad humana, siendo estas *A. Fumigatus*, *A. Flavus*, *A. Nigro*, *A. Terreus*, *A. Clavatus*, *A. Nidulans*, *A. Ni*veus, *A. Amsteliodami*, con más del 90% de las infecciones producidas por *A. Fumigatus*. (51) (85)

El organismo crece rápidamente en medio de Sabaudra a una temperatura de 25 a 37 Grados, produciendo una colonia lisa blanca que llega a ser verde-grisácea con la producción de conidias. (57)

EPIDEMIOLOGIA:

La especie *Aspergillus* constituye el hongo más comúnmente encontrado en el suelo y vegetaciones podridas, así como en comida derramada, paredes de refrigeradoras, pintura seca, medicamentos abiertos, grietas en bolsas de diálisis y vestidos usados. Las esporas han sido encontradas en especímenes de patología en formol; en balones de control del estado del tiempo en la atmósfera, en la nieve del antártico y en los vientos del Sahara. No existe por lo tanto regiones de prevalencia de la enfermedad, y la transmisión de Hombre-Hombre no ha sido descrita. (84) (85)

DISTRIBUCION:

La infección ha sido reconocida en todos los grupos etarios, así como en ambos sexos y en todas las razas. La enfermedad primaria es más vista frecuentemente en adultos masculinos, alrededor de los 40 años que en niños y mujeres. La Aspergilosis secundaria es un evento terminal en pacientes debilitados y depende de la disponibilidad de dichos sujetos y no del sexo o la edad, para su producción. Pequeños focos de infección primaria no son hallazgo raro en la necropsia pulmonar, pero si incidental y sin relación con la muerte del paciente. (84) (85)

ANATOMIA PATOLOGICA:

MACROSCOPICA:

La patología de las distintas formas de aspergilosis es variada. En la Aspergilosis Alérgica hay un abundante crecimiento de Hifas, con tapones mucosos y reacción inflamatoria bronquial. En la enfermedad Aguda invasiva, las hifas pueden ser vistas invadiendo la pared de los bronquios y el parenquima que los rodea, con formación de un proceso neumonítico, agudo, necrotizante y piogénico, con Abscesos masivos o pequeños, múltiples y amarillentos o infartos producidos por una marcada tendencia a invadir los vasos sanguíneos, causando trombosis. Los Aspergilomas se desarrollan en una cavidad pre-existente, con secciones que muestran masas de hifas parduzcas en el centro y un revestimiento fibroso o epitelial de la pared de la cavidad. (1) (14) (84) (85)

MICROSCOPICA:

La reacción histológica por la invasión del *Aspergillus* es generalmente de tipo piogénico con necrosis perifocal y restos de leucocitos que pueden encontrarse en forma extensa (necrosis de difusión). Se ha postulado que esta necrosis es debida a la liberación de endotoxinas por el hongo. La enfermedad crónica y las lesiones granulomatosas del pulmón son raras y muestran agregados de células gigantes de cuerpo extraño con tejido fibroso. Las hifas se encuentran usualmente esparcidas y distorciónadas y no muestran el patrón regular de ramificación que es visto en la forma aguda invasiva. (1) (14) (84) (85)

FISIOPATOLOGIA:

Las distintas especies de *Aspergillus* son responsables de tres cuadros clínicos: Hipersensibilidad por *Aspergillus* (Asma Extrínseca, Alveolitis alérgica extrínseca, Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica); Aspergilosis pulmonar No invasiva (Aspergilloma, Aspergilosis supurativa) y Aspergilosis Pulmonar Invasiva. (14) (51) (78)

La patogénesis de la alveolitis alérgica extrínseca se encuentra bajo debate. Clásicamente estos pacientes tienen elevación de los anticuerpos precipitantes (IgG) en contra del antígeno ofensor inhalado. Los test cutáneos efectuados con el antígeno apropiado generalmente producen una reacción tipo Arthus que puede o no, ser precedida por prurito y urticaria. De tal modo que la enfermedad por complejos inmunes (Tipo III) en los tejidos pulmonares ha sido generalmente considerada como el factor patogénico común. La observación de que la actividad de la enfermedad se correlaciona con niveles de precipitinas circulantes y que la terapia con esteroides conduce a una mejoría clínica, dan base a esta teoría. El hecho de que individuos expuestos a los mismos antígenos tienen elevación de precipitinas, sin el desarrollo de alveolitis extrínseca, demuestra la existencia de otros factores del huésped relacionados con el desarrollo de la alveolitis. Información reciente sugiere que el desarrollo de hipersensibilidad tardía con linfocitos (Tipo IV) puede ser un requisito adicional en los individuos que padecen este síndrome. (51) (57)

En la aspergillosis broncopulmonar alérgica se requiere de la inhalación y posterior vegetación del *Aspergillus* en las vías aéreas de un individuo atópico. Muchos pacientes son usualmente asmáticos, con secreciones viscosas que albergan al hongo. La respuesta del huésped con IgE e IgG permite una serie de reacciones antígeno-anticuerpo. La IgE parece jugar un papel principal. Además del broncospasmo, la liberación de mediadoras vasoactivas permite un incremento de las concentraciones, local de IgG que interactúa con el *Aspergillus* produciendo daño tisular por inmunocomplejos. Es de interés la directa correlación de la actividad de la enfermedad con el nivel de IgE. (51) (57)

La forma de producción del aspergilloma no se encuentra enteramente clara, ya que la mayoría son descubiertos largo tiempo después de su fase inicial. En

algunos casos, un proceso supurativo sub-agudo puede iniciar esta forma crónica de infección pulmonar. De cualquier forma el factor predisponente más común en la formación de un aspergilloma es la presencia de una cavidad pulmonar. La aspergillomas han sido identificados en cavidades producidas por Tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis, quistes bronquiales, asbestosis, espondilitis anquilosante, bronquiectasias y enfermedad maligna. Muchos observadores consideran que el crecimiento del hongo se debe a un pobre drenaje del espacio pulmonar. Los micelios son frecuentemente vistos creciendo dentro de las paredes de dichas cavidades. El hongo no invade el parenquima pulmonar circundante ni se disemina por vía hematógena. (51)

La Aspergillosis invasiva ocurre en pacientes neutropénicos, recibiendo inmuno supresores con una incidencia que es veinte veces mayor en pacientes con Leucemia Aguda que en Linfoma o en pacientes transplantados, debido a la profunda mielosupresión que existe. Es evidente que un adecuado número de Fagocitos circulantes son un elemento crítico que limita la invasión de *Aspergillus*. Estudios in Vitro soportan un papel importante de los neutrofilos en la defensa del huésped contra el hongo. Glucocorticoides y drogas inmunosupresoras como la Azathioprima, predisponen a la aspergillosis invasiva. Esto implica que un componente de la inmunidad mediada por células puede estar también involucrado. El rol de los anticuerpos humorales no está claro. Los pacientes inmunosuprimidos con aspergillosis invasiva usualmente no tienen anticuerpos detectables contra el hongo, siendo esta infección poco común en pacientes con Disgammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia. (51) (57) (47)

SIGNOS CLINICOS:

El asma extrínseca se produce por la inhalación de esporas de *Aspergillus*, con liberación de mediadores de los mastocitos, los cuales se fijan con los anticuerpos IgE contra el *Aspergillus*. De este modo, el

hongo puede ser incluido en la lista de inhalantes del medio ambiente que provocan Broncospasmo en pulmones previamente sensibilizados. La fiebre y los infiltrados pulmonares no están asociados con esta forma de presentación. (1) (51) (57)

La alveolitis alérgica extrínseca ocurre primariamente en individuos no atópicos como consecuencia de la exposición persistente a polvos orgánicos. El *Aspergillus* está presente en la cebada enmohecida de los pisos de cerverías y al ser inhalado por trabajadores produce el síndrome conocido como "Pulmón de los Trabajadores de Malta". Así mismo, puede estar presente en avena, maíz o heno enmohecido y es uno de los agentes que pueden producir el pulmón de granjero. Tos, disnea, fiebre, y escalofríos se desarrollan en individuos pre-sensibilizados, 4 a 6 horas después que el *aspergillus* es inhalado. El examen físico revela roncus y raramente sibilancias. El examen de esputo es normal. Los rayos "X" muestran infiltrados intersticiales difusos. Los tests de función pulmonar clásicamente indican un déficit restrictivo y una disminución de la saturación arterial de oxígeno. En la biopsia pulmonar hay infiltratos celulares de tipo intersticial con engrosamiento de septum alveolar. Posteriormente en enfermedad granulomatosa crónica con áreas de fibrosis. (1) (51) (57)

Los pacientes con Aspergillosis broncopulmonar alérgica son usualmente atópicos con historia de asma bronquial de larga duración previo a adquirir el hongo; en ellos la respuesta inmune al *aspergillus* incluye anticuerpos IgG e IgE contra el hongo. En este tipo la exposición al agente lo es más que una simple inhalación, pues estos residen en las vías aéreas dando un aporte continuo de antígeno. (51)

La enfermedad se manifiesta con fiebre intermitente de bajo grado, tos, sibilancias y producción de espú

to parduzco, siendo la eosinofilia un hallazgo característico en este y en la sangre. El *Aspergillus* puede aislarse de los cultivos de esputo. Los rayos "X" muestran infiltrados pasajeros con áreas de atelectasia, semejando los vistos en el Síndrome Eosinofílico. Los tests de función pulmonar revelan un déficit de tipo obstructivo y los anticuerpos séricos contra *aspergillus* están presentes. Si el proceso continúa pueden ocurrir como escuelas permanentes Bronquiectasias secundarias. (14) (51)

Por su parte, los Aspergilomas pueden existir por largo tiempo sin presentar síntomas clínicos y ser diagnosticados en forma incidental durante un examen rutinario radiográfico de tórax. A pesar de ello, un considerable número de pacientes puede manifestar síntomas, siendo el más común la hemoptisis, que se ha estimado se produce en 50 a 90% de los pacientes. Esta puede presentarse en poca cantidad; sin embargo, se han reportado casos de cuadros severos con resultados fatales. Su causa en asociación con el aspergilloma no se conoce con exactitud; sin embargo se ha atribuido a fricción mecánica del aspergilloma, a endotoxinas con propiedades hemolíticas y a factores anticoagulantes derivados del hongo. La invasión local vascular es también otro factor considerado. (51) (57)

Los pacientes pueden presentar además tos crónica, pérdida de peso, y fiebre que es excesivamente rara, a menos que ocurra una infección bacteriana por la bola de hongo. La disnea progresiva secundaria a un engrosamiento local de la pleura no es común. (57)

La imagen radiológica se describe como una campana en la que la bola de hongo es el badajo generalmente con una ventana semicircular de aire alrededor y que se encuentra localizada en el lóbulo superior. La cavidad en el pulmón se observa de forma oval pero puede ser elongada e irregular, así mismo puede verse que

la bola de hongo se mueve dentro de la cavidad al cambiar al paciente de posición. Ocasionalmente se presentan densidades calcificadas en el aspergilloma. (47) (51)

La aspergillosis invasiva se presenta en forma dramática semejando una neumonitis bacteriana aguda. El paciente típico se encuentra neutropénico, febril diséptico, y con frecuencia recibiendo Antibióticos de amplio espectro o inmunosupresores. Puede existir tos con poca expectoración, encontrando así mismo dolor pleurítico y roce pleural. Los rayos "X" pueden revelar cualquier forma de infiltrado, presentándose en la forma inicial hallazgos de bronconeumonía, siendo vista la afección lobar y un patrón miliar ocasionalmente. Algunos casos se presentan como Embolia e Infarto pulmonares. (51) (57) (78)

TEST CUTANEOS Y SEROLOGIA:

La difusión doble en Agar gel para la demostración de precipitinas séricas contra aspergillus ha sido estudiada, demostrando que el procedimiento es efectivo para el serodiagnóstico de algunas formas de aspergillosis. Pueden ser encontradas en un 100% de pacientes con Aspergillomas y 70% en las formas alérgicas de la enfermedad. Sin embargo, el procedimiento no es específico ya que precipitinas han sido encontradas en 1% de controles normales, en 15% de todas las admisiones a un Hospital general y en 39% de pacientes con tuberculosis pulmonar. No obstante un test positivo en un paciente en que se sospeche clínicamente Aspergillosis alérgica o Aspergilloma es evidencia de un diagnóstico correcto. (34)

El test no es de valor en pacientes con Aspergillosis invasiva ya que los anticuerpos no pueden ser demostrados en su suero, fallando así mismo otros métodos, tales como fijación del complemento, Anticuerpo fluorescente, inmunoelectroforesis. (34) (78)

Pruebas cutáneas con extracto de Aspergillus *Fumigatus* dan reacciones positivas en 99% de pacientes con Aspergillosis Alérgica y 22% de pacientes con Aspergillomas, existiendo pocos datos disponibles en relación a la forma invasiva de la enfermedad. (34) (51)

DIAGNOSTICO:

El laboratorio es esencial para el diagnóstico de la forma alérgica de la enfermedad. Existe eosinofilia en sangre y el material parduzco expectorado revela abundantes eosinófilos y elementos miceliales al frote, con cultivos positivos en 60 a 100% de los casos. Los niveles de IgE son elevados y anticuerpos precipitantes están presentes en 50 a 90% de los pacientes, con reacciones de hipersensibilidad tipo I (inmediata) y tipo III (tardía) presentes en 87 a 100%. Cuatro hallazgos mayores son considerados necesarios para efectuarel diagnóstico: 1) Infiltrados recurrentes en las radiografías torácicas; 2) Eosinofilia en esputo y periférica; 3) Asma; 4) Hipersensibilidad dérmica inmediata y tardía contra antígenos de Aspergillus. El diagnóstico diferencial incluye: Asma, Infiltrados Pulmonares con eosinofilia, Enfermedad pulmonar por Helmintos y otros tipos de Neumonitis por Hipersensibilidad. (57)

El diagnóstico de Aspergillomas usualmente se basa en la Radiografía de tórax, en obtener el organismo de exámenes múltiples de esputo o de material quirúrgico y en la presencia de precipitinas séricas. Su diagnóstico diferencial incluye: Micetoma secundario a otros hongos, quistes equinococcicos desintegrados, coágulos sanguíneos intracavitarios, tejido necrótico dentro de una cavidad por carcinoma o abscesos pulmonares. (1) (57)

La aspergillosis pulmonar invasiva es de las consideraciones a realizarse en un paciente con lesiones focales de tipo infiltrativo. Clínicamente no puede ser distinguida de otros procesos y deben realizarse exáme

nes y cultivos de esputo. Cultivos positivos han sido reportados en 8 a 34%. Estudios recientes han demostrado además el valor de los cultivos nasales para el diagnóstico. Su diagnóstico diferencial incluye neumonía por cualquiera de los organismos que infectan a los huéspedes inmunocomprometidos (otros hongos, nocardia, virus, neumocistis, bacteriano) afección pulmonar secundaria a neoplasia o neumonitis secundaria a efectos tóxicos de radiación y terapia. (27) (57)

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

El pronóstico de la Aspergillosis depende del tipo de enfermedad y el estado fisiológico del paciente. La forma alérgica tiene tendencia a ser más severa y la duración de los ataques más larga y crónica. El resultado patológico es un incremento en la dificultad respiratoria con Bronquiectasias, colapso segmental y fibrosis. Aspergilomas pueden permanecer por años, sin causar muchas alteraciones excepto hemoptisis o patología pulmonar asociada; dicha colonización puede invadir y provocar alta mortalidad. El curso clínico de la forma invasiva es usualmente fulminante y la muerte puede ocurrir en 1-2 semanas. Reportes recientes indican que con diagnóstico y tratamiento instituidos en forma temprana la curación puede ser alcanzada. (51)

CRIPTOCOCCOSIS:

La Criptococcosis es una infección, aguda, su-aguda o crónica, pulmonar, sistémica o del sistema nervioso central (Meninges) causada por el Cryptococo Neoformans. La infección primaria en el hombre, es pulmonar seguida a la inhalación de las levaduras, siendo usualmente sub-clínica y transitoria; sin embargo, puede presentarse como complicación de otras enfermedades en pacientes debilitados y adoptar la forma sistémica que puede llegar a ser fulminante. La reacción tisular se caracteriza por la presencia de macrófagos en poca cantidad; desarrollándose en las formas crónicas

granulomas tuberculoideos, con supuración y caseificación poco frecuentes. Su agente se distingue de los demás hongos patógenos por la producción de una cápsula mucinosa. (10) (29) (40)

SINONIMIA:

Torulosis, Enfermedad de Busse-Buschke, Blastomycosis Europea. (84) (85)

ETIOLOGIA:

Cryptococco Neoformans, es un organismo con forma levaduriforme que se reproduce en forma de Yeas, variando su tamaño de 5 a 20 Micras, y que produce en los tejidos una cápsula formada por polisacáridos.

Además no produce maduración de esferulas con endosporas. Ha sido reconocido además como: Saccharomyces neoformans, Torula neoformans, Blastomyces neoformans, Torulopsis neoformans, Debaromyces neoformans, Saccharomyces Lithogenes, Cryptococcus homini, Atelosaccharomycetes Hominis, Debaromyces Hominis y Torula histolytica, conociendo su estado perfecto como Leukoporioidium neoformans. El organismo crece en los medios ordinarios de laboratorio (Sabourau) a 37 grados. (87)

EPIDEMIOLOGIA:

Las palomas son el principal vector de mantenimiento y distribución del Cryptococo, el cual es hallado en las deposiciones de estas, así como en las de pollos. Estos no contraen la enfermedad quizá debido a sus altas temperaturas; pero los organismos encuentran en sus heces un habitat adecuado para su crecimiento, donde puede permanecer viable por dos años o más.

Existe además en los lugares habitados por estos animales, tales como aticos de edificios viejos, cúpu

las y cornizas, ambientes que presentan un substrato alcalino con alto contenido de sal y nitrógeno. En el medio rural es encontrado en granero, en donde el polvo contiene organismos viables. La exposición directa a los rayos solares especialmente en los meses de verano, esteriliza el habitat del *Cryptococco*; sin embargo, se mantiene en similares condiciones durante el invierno. (84) (87)

La distribución del microorganismo es mundial y el hombre llega a ser infectado por la inhalación del polvo contaminado con materias fecales de pollos y palomas que contiene las levaduras viables. Los criadores de palomas están más expuestos a sufrir la enfermedad que otros, tal como lo indica el encontrar altos niveles de anticuerpos contra la cápsula en estas personas. (84) (87)

DISTRIBUCION:

Esta micosis es más frecuente en hombres, no existiendo diferencias en cuanto a edad y raza, y teniendo los criadores de palomas la presencia de anticuerpos elevados, lo cual no aumenta el riesgo de contraer la infección. (86) (87)

ANATOMIA PATOLOGICA:

MACROSCOPICA:

El examen de los pulmones puede revelar procesos localizados o extensos. Granulomas *Cryptococales* solitarios son encontrados en huéspedes no comprometidos, con un tamaño que varía de 2 a 7 cms., y con mayor frecuencia en la periferia de los lóbulos o en el hilio. Las lesiones pueden ser sólidas, firmes, semejando un sarcoide; o masas mucoides gelatinosas semejando una neoplasia. La *Criptococosis* puede coexistir con tuberculosis, otras micosis, enfermedad de Hodgkin y Sarcoidosis. (40) (60)

MICROSCOPICA:

En la enfermedad ocurren dos tipos de reacción histológica: Gelatinosa y Granulomatosa. En el tipo gelatinoso existe degeneración mucoide del tejido que es invadido mientras las lesiones granulomatosas contienen histiocitos, células gigantes, linfocitos y fibroblastos. El número de levaduras encontradas en las lesiones granulomatosas es más pequeño que el visto en las gelatinosas, con un tamaño que varía de 5 a 10 micras, presentando en forma característica una cápsula gelatinosa, inmunológicamente inerte y que puede ser vista en frotis con Mucicarmina. Las levaduras varían considerablemente de tamaño particularmente en las lesiones viejas y cicatrizadas, pequeñas como *Histoplasma Capsulatum*, o grandes y de pared engrosada como *Blastomyces Dermatitidis*. La cápsula puede ser pequeña o estar ausente, lo cual puede hacer confuso el diagnóstico. (40) (60)

En los granulomas fibrosados solitarios, las levaduras están usualmente muertas y la cápsula se encuentra desintegrada con restos encapsulados y parcialmente calcificados, conteniendo colesterol. Dichas lesiones semejan tuberculomas o *Histoplasmosis* curados y pueden ser hallazgos incidentales de necropsia, sin sospechar *cryptococcosis*, a menos que se realicen frotis. (40)

FISIOPATOLOGIA:

Existen esencialmente dos tipos de enfermedad - por *cryptococo* y sus manifestaciones van a depender de la respuesta del huésped. En el paciente normal, luego de la inhalación del organismo, la infección frecuentemente subclínica se resuelve rápidamente con síntomas mínimos. Si el número de organismos inhalados es alto, la infección puede iniciarse en los pulmones con focos transitorios de invasión a otros sitios anatómicos. En forma rara, en pacientes normales, puede establecerse una infección crónica que puede ocasionar lesión sistémica, cutánea o meningítica. (35) (40)

El segundo tipo de enfermedad está asociada con huéspedes comprometidos, neoplasias, enfermedades debilitantes, y por terapia con drogas. En estos casos, las defensas del huésped son mínimas o inadecuadas y la enfermedad rápidamente afecta casi todos los órganos, particularmente el sistema nervioso. La Cryptococcosis se ha encontrado particularmente asociada a enfermedades de la colágena (Lupus Eritematoso Sistémico), Sarcoidosis, neoplasia, embarazo y proteinosis alveolar en menor escala. (35) (40) (60)

SIGNOS CLINICOS:

La infección primaria pulmonar no tiene síntomas diagnósticos y la mayoría de los casos son probablemente asintomáticos. Cuando están presentes, ellos incluyen tos, fiebre, dolor pleurítico, malestar general, pérdida de peso y esputo mucoso. (35) (36)

La disminución de los sonidos respiratorios, matidez a la percusión y frotos pleurales están frecuentemente presentes, encontrándose estertores diseminados en la enfermedad de tipo Miliar. El examen radiológico revela un cuadro variable y dependen de la reciente de la infección, la severidad de la enfermedad y el estatus de defensa del huésped. Los cambios se describen en 4 categorías: En la primera, un área discreta y moderada de infiltración aparece en los campos pulmonares inferiores, siendo usualmente de 2 a 7 cms. y gradualmente se extienden a la periferia, simulando un carcinoma, abscesos o quiste Hidatídico. No hay linfadenopatía hiliar y al curar dichas lesiones desaparecen o forman pequeños granulomas. (33)

En el segundo tipo, hay un amplio y más difuso infiltrado que afecta las áreas pulmonares inferiores, con acentuación de los vasos, ocurriendo fibrosis residual cuando las lesiones curan. En el tercer tipo, hay infiltrados peribronquiales extensos con sombras que semejan una tuberculosis activa; sin embargo, la fibrosis es

mínima y la necrosis caseosa y cavitación son raras. Cualquiera de los tipos anteriores puede ocurrir en las infecciones primarias y ocasionar diseminación al sistema nervioso con igual frecuencia. (33)

El cuarto tipo semeja una tuberculosis miliar y usualmente ocurre en pacientes con Linfoma o Leucemia, encontrándose granulos de aspecto gelatinoso en ambos campos pulmonares, con poca reacción tisular. (33)

TEST CUTANEOS Y SEROLOGICOS:

Debido a que la cápsula de polisacáridos del organismo es inmunológicamente inerte, la respuesta humoral y alérgica producida es pequeña; por lo que no existe un test cutáneo satisfactorio. Se han desarrollado, sin embargo, test de fijación del complemento y hemaglutinación para detectar la aparición de anticuerpos. De ellos, el test de fijación del complemento parece ser más específico y seguro para identificar el polisacárido del cryptococo en los líquidos corporales, así como para evaluar la mejoría de un paciente durante su tratamiento. Sin embargo, han sido reportados falsos positivos hasta en un 40%. (34)

DIAGNOSTICO:

Es necesaria la identificación del organismo en el esputo, así como en los tejidos por medio de frote y cultivo para establecer el diagnóstico de Cryptococcosis. Algunos puntos son importantes para diferenciar esta entidad de otras infecciones micóticas y bacterianas. En la cryptococcosis hay una marcada predilección de la enfermedad para establecerse en los lóbulos pulmonares inferiores, con cavitación, fibrosis, calcificación, linfadenopatía hiliar y colapso pulmonar que ocurren raramente. Las lesiones en moneda vista comúnmente en Histoplasmosis o Coccidioidomicosis, y las sombras que se extienden desde lesiones focales emulando lesiones neoplásicas, halladas en Blastomycosis no son vistas en esta entidad. El diagnóstico di

ferencial debe establecerse principalmente con Tuberculosis, otras micosis y enfermedad neoplásica. (33) (35) (36)

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

Las lesiones pulmonares en pacientes normales tienen un buen pronóstico y curan lentamente sin tratamiento, desapareciendo por completo o dejando una cicatriz residual. Rara vez hay diseminación hematógena hacia el sistema nervioso central, y cuando esto sucede, el pronóstico es grave a menos que se instituya tratamiento. (40) (60)

NOCARDIOSIS:

La Nocardiosis es una infección supurativa causada por los actinomicetos aeróbicos, *Nocardia Asteroides* y *Nocardia Braziliensis*. La enfermedad puede presentarse en forma subclínica, como un proceso neumónico o en forma sistémica por diseminación hematógena, siendo los pacientes más afectados aquellos debilitados por otras enfermedades o por medicación, considerando se a la *N. brasiliensis* como un agente primariamente patógeno y a la *N. asteroides* como un oportunista. (10) (29) (46)

SINONIMIA: Ninguna.

ETIOLOGIA:

La *Nocardia Asteroides* ha sido reconocido como el agente etiológico más común de la Nocardiosis Humana. Son organismos aeróbicos, Grampositivos, filamentosos, que se fragmentan en formas bacilares y que son frecuentemente Acido-Resistentes. Los organismos fueron anteriormente clasificados como hongos por su desarrollo micelial, sin embargo, fueron reclasificados como bacterias (*Mycobacteriaceae*) por la carencia de celulosa en su pared celular, así como por otras propiedades bioquímicas. Los micelios ramificados encontrados en el aire se fragmentan a conidias o esporas y de forma irregular tienen 1 micra de diámetro;

fragmentados posteriormente a formas coco-bacilares, son encontrados en los tejidos y en los medios de cultivo, principalmente Sabouraud, donde crece a 23-370.

El organismo ha sido reconocido además como: *Cladotrix asteroides*, *Streptothrix carnea*, *Streptothrix Freeri*, *Actinomyces Gypsoides*, *Discomyces asteroides*, *Oospora Asteroides*, *Actinomyces Asteroides* y *Poractinomyces asteroides*. (19) (24) (28)

EPIDEMIOLOGIA:

El organismo ha sido aislado del suelo y parece tener una distribución mundial sin áreas de prevalencia, asociándose con enfermedad animal, habiéndose encontrado en ganado, animales pequeños y peces. La infección resulta de la inhalación de las formas miceliales, o sus fragmentos (Esporas), sin que haya sido reportada la transmisión hombre-hombre. (19) (29) (46)

DISTRIBUCION:

No existe un patrón racial y ocupacional en las formas de presentación de la enfermedad. Aunque el organismo ha sido aislado del suelo, la incidencia en el medio rural no es mayor que la urbana. La infección primaria ocurre en un 90% en los hombres y el promedio de hombres a mujeres en revisiones de casos es reportado como 2:1 y 3:1; apareciendo en todas las edades, aunque la mayor incidencia se ha encontrado en período de 30 a 50 años. (19) (46)

ANATOMIA PATOLOGICA:

MACROSCOPICA:

La formación de múltiples abscesos con necrosis central y pequeñas áreas de fibrosis periférica son los hallazgos usuales. Rara vez un tuberculoma o un granuloma organizado con infiltración de células gigantes son vistos. El cuadro puede no distinguirse de infecciones causadas por bacterias piógenas y los abscesos pueden aparecer homogéneos, semejando un linfoma. (3) (45) (53).

Los cambios pulmonares pueden ser una combinación de consolidación neumónica, abscesos, lesiones miliares difusas y nodulares, y cavidades con adherencias. La afección pleural conduce a una pleuresía fibrinosa, empiema, abscesos múltiples y derrame, además adenopatía traquebronquial. (3) (45) (53)

MICROSCOPICA:

La supuración es el cuadro histológico clásico de la nocardiosis. Existe un infiltrado denso de polimorfonucleares, fibrina, linfocitos y células plasmáticas dentro de nódulos, los cuales pueden necrosarse cuando alcanzan gran tamaño y así formar una caverna. Fibrosis, necrosis caseosa y presencia de células gigantes de Langhans no ocurre y ello no permite la diferenciación de las lesiones vistas en tuberculosis. Los organismos pueden ser demostrados con Frote de Gam y methenamina de plata, encontrándose los Filamentos con múltiples ramificaciones y cademas de cuerpos bacilares. (45) (46) (53)

FISIOPATOLOGIA:

La enfermedad es reportada tanto como un proceso primario, como un proceso infeccioso oportunista. Es vista comúnmente en asociación con enfermedades crónicas y neoplásicas, particularmente en pacientes que han recibido tratamiento con esteroides, tales como Leucemia, Enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso, Asma, Penfigo Vulgar y Proteinosis Alveolar pulmonar. En esta última se piensa que el fluido presente en los alveolos, rico en proteínas y carbohidratos, provee un medio excelente para el crecimiento del organismo. (13) (46) (79)

La infección aguda puede presentarse como abscesos pulmonares aislados o como una bronconeumonía que subsecuentemente forma un absceso, con diseminación a otras partes del pulmón, pleura o pared torácica ocurre en forma rara. La infección crónica puede presentarse como un pequeño absceso o enfermedad crónica

ca fibronodular, los cuales pueden estar confinados a pequeñas porciones de pulmón o estar diseminados, semejando una tuberculosis miliar, ocasionalmente con perforación y formación de fístulas en la pared torácica. La nocardia puede también invadir cavidades pulmonares preexistentes, dando lugar a la formación de Bolas de Hongo. (19) (79)

Según reportes, la enfermedad puede asociarse a carcinoma de la mama Tuberculosis pulmonar, bronquiectasias y enfisema, Antracosis, Silicosis, Seno Pilonidal, Enfermedad de Paget y disproteinemia. (46)

SIGNOS CLINICOS:

Los síntomas encontrados son fiebre, anorexia, malestar general, pérdida de peso, pleuresia, sudoración nocturna y escalofríos. La tos es inicialmente no productiva, y posteriormente mucopurulenta con estrias sanguinolentas, presentándose hemoptisis masiva si ocurre cavitación. Matidez, disminución de los sonidos respiratorios y estertores, pueden encontrarse a nivel del área afectada. (19) (46) (53)

La evaluación radiológica demuestra comúnmente infiltrados pulmonares de tipo Segmental o lobar, agrandamiento hilar, moteados difusos, nódulos o masa. Empiema y derrames pleurales son también frecuentes, siendo la afección bilateral común. (28)

TEST CUTANEOS Y SEROLOGIA:

Ha sido descrito un Test cutáneo (Asteroidina) y se han realizado ensayos serológicos en pacientes con nocardiosis; sin embargo, una respuesta consistente no ha sido encontrada. En la actualidad no existe un procedimiento serológico o cutáneo digno de confianza para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. (34)

DIAGNOSTICO:

La identificación del organismo en secciones histológicas, pus o esputo es suficiente para establecer el diagnóstico. Los especímenes obtenidos deben ser examinados con frote de Gram, y cultivados para confirmar la impresión. La nocardiosis puede semejar tuberculosis en todos los estados; y en los casos en que hay lesión pleural y de la pared torácica sugiere actinomicosis. Otras condiciones a tomar en cuenta en el diagnóstico diferencial son otras infecciones micóticas, carcinomatosis del pulmón y sarcomas. Hay que considerar además en los pacientes inmunocomprometidos, la posibilidad de otras infecciones micóticas y bacterianas oportunistas. (24) (45) (46) (79).

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

A pesar de la sensibilidad del agente infeccioso a varios antibioticos, el pronóstico de la nocardiosis no es bueno, en especial si ha ocurrido diseminación. En el huésped previamente normal la nocardiosis pulmonar tiene un 50 a 60 % de curación con tratamiento adecuado. El uso continuo de inmunosupresores parece impedir la respuesta terapeutica de la enfermedad. (45) (46).

ACTINOMICOSIS:

La actinomicosis es una infección supurativa causada por Actinomycetes anaeróbicos y caracterizada por una diseminación periférica con extensión al tejido continuo, diseminación hematogena y formación de cavidades provenientes de lesiones supurativas. La enfermedad afecta principalmente las regiones cervicofacial, torácica y abdominal; y puede provocar severa incapacidad y desfiguración. (10) (29) (84).

SINONIMIA:

Leptothricosis, Streptotricosis, Mandíbula aterronada. (83) (85).

ETIOLOGIA:

El Actinomyces Israelii es el agente causal usual,

pero A. Naeslundii y Arachnia propionica pueden producir la enfermedad. Son organismo, microaerófilicos, anaeróbicos, ramificados, gram positivos y usualmente no han sido resistentes. Considerados por su morfología como Hongos, pero por su respuesta a los antibióticos y la composición de su pared celular, se les identifica como bacterias. Cultivados en agar sangre, las colonias aparecen luego de 2 a 4 días de incubación a 37 grados bajo condiciones anaeróbicas. El test de catalasa y otras pruebas bioquímicas distinguen a este organismo del Propionibacterium Acnes, un contaminante común de la piel. El organismo es conocido también como: Discomyces bovis, Bacterium Actinocladothrix, Nocardia Actinomyces, Cladothrix bovis, Streptothrix Actinomices, Oospora Bovis, Nocardia Bovis, Actinomyces Bovis, Actinomyces Bovis sulfureus, Cladothrix Actinomyces. (19) (83) (84).

EPIDEMIOLOGIA:

Los organismos son parásitos no patógenos del hombre, encontrándose en las membranas mucosas de la cavidad oral, en caries dental, en las criptas amigdalares y en el tracto gastrointestinal. Algunos autores indican que granulos sin neutrófilos adheridos pueden ser encontrados en amígdalas sanas. (12) (19) (29).

DISTRIBUCION:

Los hombres son más afectados que las mujeres y no existe una predisposición ambiental u ocupacional. La incidencia de la enfermedad parece ser mayor entre las edades de 11 a 20 y de 35 a 50 años, tiempo en que las infecciones en dientes y amígdalas son comunes. (12) (19)

ANATOMIA PATOLOGICA:

MACROSCOPICA:

La enfermedad produce a nivel pulmonar múltiples abscesos, bronquiectasias, adherencias y engrosamiento pleural. Puede ocurrir así mismo, fistulas

bronquiales, fibrosis y empiema con extensión rara al pericardio. Inicialmente existe un infiltrado denso que produce lesiones de tipo nodular de tamaño variable, lo cual es seguido de la formación de granulomas y finalmente con supuración interior, formación de abscesos. (44) (76) (85)

MICROSCOPICA:

El proceso consiste en una respuesta aguda de tipo piógeno, la cual evoluciona a una lesión granulomatosa crónica, supurativa y con formación de abscesos, que pueden curar dejando cicatrices y fibrosis. Los granulos característicos tiene una masa adherente de polimorfonucleares, encerrada por una banda de infiltrado celular consistente en linfocitos, células plasmáticas, células epiteliales, histiocitos y grandes abscesos. En la periferia hay un área de tejido de granulación que contiene histiocitos cargados de lípidos, estructuras vasculares; y raramente células gigantes. Esto puede ser visto en frotos con HE. (44) (76) (85)

Los granulos consisten en rosetas densas con filamentos de distribución radial, que varían de 30 a 400 micras, con diámetro de menos de 1 micra, son Gram positivos y se pueden ver en frotos con coloración de Methenamina de plata. (44) (76) (85)

FISIOPATOLOGIA:

La enfermedad puede ser encontrada primariamente en el pulmón o resultar de diseminación del área mandibulofacial, produciéndose un infiltrado granulomatoso crónico, con formación de abscesos. La extensión pleural con empiema resultante es una complicación frecuente de la actinomicosis pulmonar y raramente infecciones bacterianas secundarias pueden complicar los. (44) (76)

SIGNOS CLINICOS:

Los síntomas iniciales incluyen fiebre moderada, -

tos con esputo purulento sin hemoptisis. Con el progreso de la enfermedad y el desarrollo de pequeños abscesos en el pulmón, el esputo se presenta con estrías sanguinolentas, lo que sugiere destrucción pulmonar. La diseminación de la infección incluye pleura y pared torácica, encontrándose cavidades que drenan material purulento, lo cual incrementa disnea y la fiebre, presentándose además sudoración nocturna, anorexia y anemia. El Examen Físico revela signos de consolidación o derrame, estertores y dedos en palo de tambor. (12) (19) (44)

El examen radiográfico muestra consolidaciones masivas, usualmente bilaterales y en la mitad inferior de los campos pulmonares; las cuales pueden proyectarse a las regiones hiliares y sugerir neoplasia; sin embargo, ciertas rarefacciones pueden estar presentes y esto advertir actinomicosis más que tumor. Los derrames pleurales y adherencias son comunes, existiendo afección de las costillas, que muestran cambios destructivos y proliferativos.

Las infecciones crónicas aparecen como grandes masas, semejando un carcinoma broncogénico que puede extenderse a través de las fisuras y al espacio pleural y pared torácica, pudiendo originar fibrosis pulmonar extensa. (12) (19) (44)

Extensión extrapulmonar hacia pericardio, mediastino, arterias pulmonares y por debajo del diafragma, son complicaciones reconocidas de la infección pulmonar, raramente por diseminación hematogena. (12) (19).

La Actinomicosis pleuropulmonar con cavidades - que drenan material purulento como forma de presentación ha llegado a ser actualmente rara. Probablemente la forma más común de presentación sea una sombra en la radiografía de tórax, similar a la cau

sada por un carcinoma bronquial. (58)

TEST CUTANEOS Y SEROLOGIA:

Aún no ha sido creado un test cutáneo digno de confianza para el diagnóstico de la actinomicosis. Estudios iniciales sobre la detección de anticuerpos contra *Actinomyces Israelii* han demostrado reacciones positivas en un alto porcentaje de personas normales, así como en pacientes con tuberculosis y actinomicosis. El test de doble difusión en agar gel es más prometedor, ya que anticuerpos han sido encontrados en 87% de casos demostrados de actinomicosis diseminada; sin embargo, no fueron vistos en pacientes con actinomicosis localizada ni en personas normales, observándose reacciones cruzadas en el suero de pacientes con tuberculosis, por lo que se hacen necesarios mayores estudios para hacer este test más específico. (34)

La inmunofluorescencia es un método excelente para la detección e identificación del agente etiológico de esta enfermedad en el hombre. Anticuerpos fluorescentes reactivos contra los serotipos de *A. Israelii* han sido desarrollados y pueden ser utilizados para la detección del organismo en cultivos, frotos de tejido y exudados. (34)

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de actinomicosis se basa en la demostración del organismo en los tejidos, líquido pleural o en el material de drenaje de cavidades, mediante frotos; sin embargo, la confirmación por cultivos es necesaria. La enfermedad debe ser diferenciada principalmente de: Tuberculosis, nocardiosis, abscesos pulmonares, bronquiectasias y tumores (Carcinoma Broncogénico). (19) (58) (76)

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

Previo al uso de antibióticos, el pronóstico de la en

fermedad era pobre. Actualmente con terapia adecuada puede ser obtenido un 80% de recuperación en todos los casos. (19)

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS:

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad granulomatosa crónica que característicamente produce una infección pulmonar primaria, frecuentemente inaparente, que se disemina provocando granulomas ulcerados de la cavidad oral, mucosa nasal y ocasionalmente mucosa gastrointestinal. Los nódulos linfáticos están comúnmente tomados y algunas veces hay extensión al tejido cutáneo o existir afección sistémica. La enfermedad en su desarrollo es similar a la Blastomicosis y Coccidioidomicosis, con distribución geográficamente restringida a Centro y Sur América. (84) (85)

SINONIMIA:

Blastomicosis Sud-Americana, Blastomicosis Brasileña, Enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, Granuloma Paracoccidioidal. (84) (85)

ETIOLOGIA:

El Paracoccidioides Brasiliensis es un hongo dimórfico que crece en medio de Saboraud a 25 grados C., produciendo una variedad de esporas que no son características de la especie. Todos los cultivos producen clamidiosporas intercaladas con hifas en forma de espiral, produciendo en los medios que son deficientes en glucosa, células de forma rectangular o triangular y artrosporas de pared engrosada. Una semejanza superficial con *Blastomyces dermatitidis* puede causar un error diagnóstico. Se ha conocido el organismo también como: *Zymonema Brasiliense*, *Zymonema Histoporocellularis*, *Mycoderma Brasiliensis*, *Mycoderma Histoporocellularis*, *Monilia Brasiliensis*, *Coccidioides Brasiliensis*, *Coccidioides Histoporocelluloides Tenuis*, *Lutziomyces Histoporocellularis*, *Blas*

tomyces Brasiliensis y Aleurisma Brasiliensis. (85) (88)

EPIDEMIOLOGIA:

El organismo se puede encontrar en el suelo de regiones donde existen cultivos de café, áreas caracterizadas por bosque húmedo, con temperaturas de 23 Grados C., altitud de 648 metros y precipitación Pluvial de 1,400 mm. anual. Tiene predilección por el suelo ácido y se ha encontrado en el contenido intestinal de los murciélagos, pero no existe evidencia de enfermedad en los animales. A pesar de los hallazgos anteriores, el habitat saprófito y las asociaciones ecológicas del hongo no han sido completamente dilucidados. (84) (90)

En base al reporte de los casos, la enfermedad ha sido encontrada principalmente en Sur América (Brasil, Colombia, Venezuela, Argentina, Perú, Ecuador, Uruguay) América Central y México; Casos importados han sido encontrados en Estados Unidos y Europa. (85)

DISTRIBUCION:

Los estudios realizados con test cutáneos indican que no hay diferencia en cuanto a sexo, en contraste con los datos obtenidos de la enfermedad clínica, en los que se ha encontrado un 90% de la enfermedad en varones y 10% en mujeres. Ocurre entre los 10 a 70 años, con una mayor incidencia entre los 20 y 50 años. Se ha tratado además de asociar la enfermedad a otros factores, entre ellos leñadores que padecen otras enfermedades (Malaria, Tuberculosis) y que esencialmente son mal nutridos. Esto sugiere que factores fisiológicos, hormonales e inmunológicos juegan un papel en la aparición y distribución de las formas clínicas de la enfermedad. (85) (89)

ANATOMIA PATOLOGICA:

MACROSCOPICA:

El cuadro es similar al descrito para la Coccidiofomycosis y blastomycosis, siendo la principal diferencia la extensa afección del tejido linfático y ocasionalmente del tracto Gastrointestinal, encontrados en esta enfermedad. (83)

MICROSCOPICA:

Existe una reacción granulomatosa junto a la formación de abscesos piógenos con presencia de células gigantes de Langhans y células de cuerpo extraño que contienen numerosos organismos. Áreas de necrosis focal y caseosa con zonas de macrófagos, histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos pueden ser vistas. Microabscesos con reacción polimorfonuclear se encuentran intercalados con áreas de granulomas. En las lesiones antiguas puede haber fibrosis extensa. (83) (90)

FISIOPATOLOGIA:

La infección se adquiere por la inhalación de esporas del ambiente, permaneciendo aún obscuro el reservorio en la naturaleza. Los cambios pulmonares aparecen como lesiones bilaterales, siendo la reacción inicial una alveolitis con infiltración de macrófagos y pocas células gigantes, lo cual es algunas veces seguido por caseificación de pequeñas áreas. Las lesiones se desarrollan lentamente perdiendo con el tiempo su apariencia inicial, llegando a alcanzar características de fibrosis intersticial. Puede existir adenopatía hilar y con el tiempo pueden aparecer calcificaciones pequeñas, hallazgo menos común que en otras micosis o tuberculosis. La diseminación hematógena hacia las membranas mucosas de nariz, boca o ganglios linfáticos hace que el paciente busque atención médica. (84) (89)

SIGNOS CLINICOS:

La enfermedad pulmonar es frecuentemente una infección sub-clínica o inaparente. Cuando es presente en forma progresiva, se acompaña de insuficiencia

respiratoria, disnea, fiebre, dolor torácico, estertores y tos productiva con esputo que algunas veces está teñido con sangre. Todos los lóbulos pulmonares pueden encontrarse afectados, pero con mayor frecuencia los inferiores. Los rayos "X" muestran infiltración, estriación y presencia de pequeños nódulos, áreas que se hacen confluentes. Las infecciones crónicas se asocian con una leve a moderada supuración, con fibrosis extensa y deterioro de la función respiratoria que puede conducir a un Cor pulmonale. Las cavidades no son comunes y pueden ser vistas sólo en un tercio de los casos. La enfermedad linfática y mucocutánea extensa puede estar presente con cambios pulmonares mínimos. (88) (89) (90)

TEST CUTANEOS Y SEROLOGIA:

Pruebas cutáneas con antígenos preparados de levaduras en cultivo o de tejidos infectados de cerdos han sido utilizadas para la evaluación del estado inmune del paciente. Los pacientes que se recuperan de la enfermedad tienen una respuesta fuerte de hipersensibilidad retardada, evidenciada por un área de induración de 10 mm. o más. Los pacientes en fase terminal de la enfermedad son usualmente anérgicos; sin embargo, ambos tienen tests positivos de inmunodifusión. Pacientes con tests cutáneos reactivos y de inmunodifusión negativos tienen una enfermedad moderada, subclínica y limitada. La paracoccidioidina es específica para la enfermedad en dilución de 1:100, ya que una dilución de 1:10 puede tener reacción cruzada con suero de pacientes con Histoplasmosis y Coccidioidomicosis. Test de precipitinas, Fijación del complemento e inmunodifusión son realizados en forma satisfactoria; las precipitinas aparecen en forma temprana en la enfermedad y desaparecen después de la terapia. Los anticuerpos fijadores del complemento aparecen en forma tardía están presentes varios meses después de la terapia. Los anticuerpos fijadores del complemento aparecen en forma tardía y están presentes varios meses después de la cura clínica. El test de fijación del complemento es posi-

tivo en 84 a 95% de los pacientes con infección activa, encontrándose reacciones cruzadas con suero de pacientes con aspergillosis y candidiasis. La reaparición de test serológicos positivos sin signos clínicos ha sido interpretado como índice de infección latente. Así mismo, ha sido desarrollado el test de inmunodifusión, el cual ha tenido buena correlación con el de fijación del complemento, encontrándose positivo en 16% de pacientes que fueron negativos por fijación del complemento; por otro lado, ha sido encontrado específico para la enfermedad, llegando a ser negativo al haber cura clínica. (84) (85)

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico se realiza al encontrar el organismo esputo, material de biopsia, material de las lesiones ulceradas y nódulos linfáticos, mediante frotos con KOH, y confirmación por cultivo. Las levaduras varían en tamaño, siendo las jóvenes de 2 a 10 micras y las maduras de 30 micras o más, las cuales pueden tener una pared doble retractil y ser esféricas, ovales, elípticas y presentarse en cadenas de 4 o más. Los test serológicos son de ayuda en sugerir el diagnóstico y monitorización de la terapia. La enfermedad debe ser diferenciada principalmente de otras micosis y de tuberculosis. Su mayor incidencia la tiene en pacientes que tienen otras enfermedades; por ejemplo: Desnutrición, ascariasis y otras helmintiasis, enfermedad de chagas, esquistosomiasis, etc. (85) (88)

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

La forma benigna y sub-clínica, es frecuentemente autolimitada con recuperación sin tratamiento y sin extensión hacia las formas avanzadas. En estas, la terapia prolongada lleva a la remisión de la enfermedad. (90)

OTRAS MICOSIS: SPOROTRICOISIS:

En la Sporotricosis diseminada el pulmón raramente se afecta si el sitio primario ocurre en otra parte del cuerpo. La enfermedad pulmonar primaria presumiblemente ocurre por la inhalación de las formas miceliales de *Sporothrix Schenckii* que crece en el Musgo y otras plantas, sin obtenerse en la mayoría de los casos una historia de exposición previa. La mayoría de pacientes se encuentran en un estado de competencia inmunológica reducida, siendo principalmente diabéticos y alcohólicos crónicos los más afectados. (38) (71)

La enfermedad se manifiesta en dos formas principales, semejando algunas formas de tuberculosis. La primera y más frecuentemente reportada es una enfermedad crónica cavitaria, siendo su curso general como el de las otras micosis pulmonares. La infección se inicia como una neumonitis aguda o una bronquitis que puede ser mínima o acompañarse de fiebre, tos y malestar general. Las áreas apicales del pulmón aparecen como los sitios favoritos de la enfermedad, lo cual conduce a un diagnóstico inicial de tuberculosis; posteriormente la enfermedad llega a convertirse en una neumonitis crónica con masas nodulares, cavidades de pared delgada con fibrosis y derrame pleural. Si no se trata la enfermedad, esta puede permanecer estacionaria, pero con frecuencia progresa y se extiende, llegando a producirse cavitación masiva con necrosis caseosa y un desenlace fatal. (38) (71)

El segundo tipo de infección se ha descrito con afección primaria de los nódulos linfáticos, en forma aguda y rápidamente progresiva, pero con resolución y recuperación frecuentes. Los linfáticos traqueobronquiales están tomados, lo cual puede llegar a ser de tal magnitud y por ello causar obstrucción bronquial. La enfermedad puede permanecer estacionaria por largos períodos de tiempo y tener resolución espontánea.

En ambas formas, el diagnóstico diferencial incluye histoplasmosis, coccidioidomicosis y sarcoidosis, siendo eliminadas otras infecciones micóticas por medio de test cutáneos y de fijación del complemento negativos y sarcoidosis por un test de Kveim negativo. La confirmación serológica y de cultivo son necesarias para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Los cultivos deben realizarse con material obtenido de lavado bronquial y biopsia, ya que en los de esputo con frecuencia crece *Candida* y *S. schenckii* componentes de la flora normal y alterar el diagnóstico. (71)

El Test cutáneo con *Sporotrichina* usualmente es fuertemente positivo en los casos de Sporotricosis pulmonar, posteriormente su respuesta disminuye de intensidad y algunas veces reaparece durante la terapia debido a la liberación del antígeno. Títulos de fijación del complemento, aglutinación a inmunodifusión aparecen en el suero de pacientes infectados y pueden utilizarse para el seguimiento de la terapia. (38)

Dos patrones radiológicos han sido descritos en la enfermedad. El primero es una neumonitis aguda o crónica, con áreas diseminadas de tipo miliar y distribución segmentaria o áreas de opacidad que semejan un tumor, y que posteriormente se cavitan. La segunda muestra afección de los linfáticos traqueobronquiales, siendo frecuentes las lesiones en áreas hiliares. Engrosamiento mediastinal, moteado difuso y atelectasias se describen en algunos casos, representando un tipo mixto de lesión. (38) (71)

CANDIDIASIS:

La candidiasis bronquial es una bronquitis crónica que se presenta con tos productiva, estertores medianos, fibrosis y engrosamiento peribronquial al examen radiológico, siendo difícil determinar a la *Candida albicans* como agente etiológico. La enfermedad puede presentarse como una condición crónica con le

sión bronquial exclusivamente o como una enfermedad pulmonar progresiva fatal. (56) (83)

La candidiasis pulmonar como enfermedad primaria es rara, debiendo sospechar su diagnóstico al descartar primero otras entidades. La Cándida rápidamente coloniza condiciones patológicas preexistentes, como neoplasias y desórdenes funcionales crónicos, estando en estos casos en número de 10^6 por ml. y fácilmente visible en frotis de esputo. Si continúa su multiplicación pueden ocurrir severo distress y muerte. (83)

La enfermedad se presenta con tos, fiebre, sudoración nocturna, disnea, pérdida de peso y producción de esputo mucoso gelatinoso con estrías sanguinolentas. Los rayos "X" muestran engrosamiento peribronquial e hiliar y lesiones que semejan una tuberculosis miliar. En infecciones extensas y severas, las lesiones son densas, lisas y frecuentemente un lóbulo puede mostrar completa consolidación, a veces con cavitación. Cuando dos o más lóbulos están severamente tomados la muerte sigue de insuficiencia respiratoria. La enfermedad pulmonar es frecuentemente secundaria a Septicemia y diseminación del organismo de otros focos. Neumonía por Aspiración secundaria a Cándida es rara, sin embargo, ha sido reportada en pacientes inmunocomprometidos. (56) (83)

MUCORMICOSIS:

La afección pulmonar puede ser primaria, debido a la inhalación de esporas o secundaria por aspiración de material infeccioso a partir de enfermedad rinofacial. Los síntomas que presenta son los de una neumonía y bronquitis no específicas, con signos de trombosis e infarto, e inicio súbito de dolor, disnea, frote pleural y esputo sanguinolento. Los rayos "X" muestran hallazgos inespecíficos de Neumonía e infarto.

La enfermedad es generalmente progresiva y tiene un desenlace fatal en 3 a 30 días. Ha sido reportada su extensión al corazón con producción de infarto miocárdico por invasión directa a los vasos coronarios, su presencia en pacientes diabéticos y su hallazgo incidental en necropsias. (83) (86)

TRATAMIENTO:

Entre las drogas utilizadas para el tratamiento de las micosis sistémicas se describen principalmente: Los antibióticos Poliénicos, los imidazoles y la Fluocitocina. (9) (11) (50)

ANTIBIOTICOS POLIENICOS:

Este grupo se caracteriza por un anillo macrólido de 26 a 38 átomos de carbono, con formación de un éster o lactona internos, que sustenta varios grupos hidroxilo. El número de uniones conjugadas y el tamaño molecular parece influenciar su actividad en contra de los esteroides y sus efectos biológicos sobre las células. (11) (50)

Actúan promoviendo la pérdida de los constituyentes celulares, con posterior lisis y muerte, efecto que depende de la unión de la droga con los esteroides de la membrana celular, causando alteración de sus propiedades físicas e incremento en su permeabilidad. La efectividad de la droga varía según la composición lipídica de la membrana y el tipo y concentración de droga utilizada. De ellas, la anfotericina parece tener mejor respuesta, ello debido a su unión más ávida con el ergosterol, el principal esteroide de la membrana del hongo. Otros Poliénicos tienen un mayor efecto sobre las células animales debido a su unión más fuerte con el colesterol, el principal esteroide de las células animales, lo que explica la toxicidad e estos para el huésped. (50)

De acuerdo a estudios en vitro, han sido descritos 14 antibióticos poliénicos, así como seis derivados, di

vididos en 2 grupos de acuerdo a sus efectos letales y su acción sobre la permeabilidad celular. El primer grupo produce una considerable pérdida de potasio, efecto fungistático a bajas concentraciones y muerte a concentraciones altas, mostrando una separación entre su efecto fungistático y fungicida, pudiendo presentarse este último en ausencia del primero. Se incluyen en este grupo: Anfotericina B, Candicidina, Aureo fungina A y B, nistatina y seis derivados sintéticos (Anfotericina B metil-Ester, N-Acetil Anfotericina B, Hemicina A y B metil-Ester, N-Acetil Candicidina y N-Acetil Nistatina). El segundo no induce pérdida de potasio o es mínima y un efecto fungistático separable de la muerte celular; este grupo incluye un Trieno (Trienina), Tetraenos (Pimericina y Etruscomicina), Pentaenos (Filipina y Chainina) y un Hexaeno (Dermos tatina), así mismo un Polieno con estructura química aún no conocida (Linfosarcina). (50)

Además de los efectos ya descritos contra el hongo, la anfotericina B posee propiedades inmunocoadyuvantes potentes. Ha sido demostrado que la droga mejora el número de células productoras de anticuerpos en el bazo y los nódulos linfáticos de ratones. En general, la magnitud de inmunopotenciación para IgG es mucho mayor que para IgM, siendo la potencia de Anfotericina B similar a otros inmunocoadyuvantes (BCG). Además de sus efectos sobre la inmunidad humoral, la droga puede también aumentar tanto las reacciones de hipersensibilidad tardía como la inmunidad celular para mejorar la resistencia del huésped a la infección. (11) (50)

La anfotericina B es la droga de elección para muchas de las infecciones micóticas. La droga se excreta lentamente por los riñones, con una vida media plasmática de aproximadamente 24 horas, alcanzando una concentración en líquido cefalorraquídeo de más o menos el 3% del nivel plasmático, y no puede ser re-

movida por diálisis. Su administración es usualmente parenteral, por vía intravenosa, ya que la droga no se absorbe por el tracto gastrointestinal. La terapia local puede ser utilizada (Intrarticular); sin embargo, no ha tenido buenos resultados. (11) (50)

No existe un método definido para determinar las dosis óptimas, y la duración del tratamiento, regímenes empíricos han sido utilizados, basados en la dosis total y el monitoreo de su toxicidad. Se administra un test de 1 mg, dando posteriormente 0.2 mg/kg durante el primer día con incrementos de 0.1-0.2 mg/kg / Día hasta alcanzar la dosis diaria de 0.5-1 Mg por kg. Por otro lado puede iniciarse con 1 mg durante el primer día y luego doblar la dosis cada día hasta alcanzar la dosis de 0.5-1 mg/kg. Con este último método se producen menos reacciones tóxicas. La administración puede ser realizada en días alternos y la dosis diaria no debe exceder a 1.5 mg/kg. (11)

Sus efectos colaterales incluyen: Tromboflebitis, fiebre, escalofríos, cefalea, náusea y vómitos, los cuales se presentan en aproximadamente un 80% de los pacientes, pero que pueden ser controlados mediante la premedicación con Aspirina (de 0.5-1 g) y Difenhidramina (25-50 mgs), así como la edición al frasco de infusión de 25 a 50 mgs. de Hidrocortisona y 2,000 a 3,000 unidades de heparina. La afección renal es, sin embargo, el efecto tóxico más importante de la anfotericina B, ya que luego del inicio de la terapia, la filtración glomerular cae alrededor del 40%, estabilizándose posteriormente a un 20 a 60% de lo normal, valores con los cuales el paciente permanece durante el curso del tratamiento. Si la función renal continúa deteriorándose por debajo de este nivel, la droga debe discontinuarse por 2 a 7 días, para luego reiniciarla con dosis de 0.25 mg/kg e incrementos graduales. La Refrotoxicidad ha sido reducida en animales de laboratorio con la administración concomitan-

te de manitol intravenoso o bicarbonato oral; sin embargo, ésto no ha sido ensayado en pacientes. (11) (50)

En muchos pacientes el aclaramiento de creatinina y los niveles de nitrógeno de urea retornan a valores normales meses después de haber terminado la terapia, sin que una reducción permanente en el filtrado glomerular haya sido documentada. (50)

Otras anormalidades renales pueden presentarse sin que puedan ser usadas como guía para su dosificación, siendo estas: Cilindruria, acidosis tubular renal moderada y otras alteraciones de la función tubular. Puede ocurrir hipokalemia en aproximadamente un cuarto de los pacientes y lo cual requiere suplementos de potasio. El hematocrito cae a un valor de 22 a 35% debido a una disminución en la eritropoyesis. Trombocitopenia, disfunción hepática y reacciones alérgicas son manifestaciones que ocurren raramente. (11) (50)

El monitoreo de la toxicidad requiere de controles periódicos de hematocrito, potasio sérico, nitrógeno de urea y creatinina séricos, valores de dióxido de carbono y análisis urinario. Estas pruebas deben ser obtenidas previo a iniciar el tratamiento y luego 2 veces por semana durante las primeras cuatro semanas, y posteriormente cada semana hasta que el tratamiento sea discontinuado. No existen datos objetivos apropiados sobre duración de la terapia, pero la mayoría de pacientes han sido tratados con 1.5 a 2 gramos diarios por 6 a 12 semanas. (11) (50) (9)

IMIDAZOLES:

El espectro antimicrobiano de los derivados del imidazol, incluye a muchos de los hongos, así como bacterias patógenas gram positivas, aunque su acción contra estas es limitada. Difieren en el tamaño de

sus cadenas estructurales y ello probablemente determina su potencia antimicótica y toxicidad en el huésped. (9) (50)

El interés clínico inicial del Clotrimazole fué estimulado por estudios realizados in vitro, los cuales evidenciaron que muchos de los hongos eran susceptibles; sin embargo, observaciones en vivo han demostrado poca o ninguna actividad quimioterapéutica. Además, estudios clínicos han demostrado poca eficacia y mucha toxicidad. Es degradado por enzimas hepáticas, lo que disminuye en efectividad terapéutica y produce muchos síntomas gastrointestinales, especialmente náusea, vómito y diarrea, habiéndose reportado además alucinaciones y desorientación. (50)

El Miconazole (1-(2-(2,4, dichlorofenil) 2-(2,4, -dichlorofenil) metoxistil-1-H-Imidazole) es otro de los derivados con amplio espectro de actividad antimicótica y antibacteriana. Estudios de su mecanismo de acción sugieren que a bajas concentraciones inhibe el transporte de las purinas y a altas concentraciones produce daño a nivel del plasmalema y la pared celular, causando pérdida de los componentes del citoplasma. La mayoría de trabajos experimentales han sido realizados en modelos animales de coccidioidomycosis, con resultados efectivos, tanto contra esta enfermedad como también contra la cryptococcosis, candidiasis, paracoccidioidomycosis y meningitis por cryptococo. Sin embargo, su corta vida media hace que se requiera de frecuente administración y su pobre penetración en el líquido cefalorraquídeo ha necesitado terapia intratecal. La droga es metabolizada en el hígado a un metabolito inactivo, no debiéndose por ello ajustar la dosis en pacientes con compromiso de la función renal. Han sido utilizadas dosis de 400 a 1200 mgs. cada 3 horas, sin que se haya establecido la duración del tratamiento, sugiriéndose un período de 3 a 12 semanas, dependiendo del tipo de infección trata

da y la respuesta del paciente. (66) (70)

La toxicidad que ha sido reportada inicialmente durante la infusión del medicamento incluye: Anafilaxia, taquicardia, fiebre, escalofríos, náusea y flebitis. Prurito, anemia a hiponatremia son relativamente comunes, leucopenia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas y aumento del colesterol y los triglicéridos han sido reportados. Estudios realizados en coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis sugiere que la droga es efectiva para estas entidades. El papel de la droga en blastomicosis, histoplasmosis, esporotricosis y meningitis a criptococo permanece sin ser definido, por lo que no debe ser considerado como un agente antimicótico de primera línea, sino de ser reservarse para pacientes quienes no toleran o no responden a la Anfotericina B. (66) (70)

Recientemente ha sido introducido un nuevo imidazole, el Ketoconazole (R4 1,400), actualmente bajo estudios clínicos. Se ha encontrado que es soluble en agua y bien absorbido por el tracto gastrointestinal. A concentraciones tan bajas como 0.01 microgramo por ml ha mostrado ser un potente inhibidor de la síntesis de ergosterol de *Candida Albicans*; con un espectro de actividad similar al del miconazole, aunque parece ser 5 veces más activo in vitro contra *Coccidioides immitis*. (50)

Estudios in vivo han demostrado que es efectivo contra coccidioidomicosis en ratones; así mismo resultados preliminares reportan buenos resultados en pacientes con Paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis, e histoplasmosis. (8) (20)

La droga debe administrarse por vía oral, a dosis de una a dos tabletas (200 mgs por tableta) una vez al día siendo la acidez gástrica la encargada de solubilizar las tabletas. Después de una dosis de 200 mg se

alcanza una concentración de 2 microgramos por ml, 2 a 4 horas después de la dosis, cayando a 1 microgramo por ml a las 8 horas y a menos de 0.4 microgramos por ml a las 24 horas. La droga es extensamente degradada in vivo y solamente una pequeña cantidad se excreta en forma activa por el riñón y el tracto biliar, por ello la dosis no requiere modificación en insuficiencia renal. Sin embargo, no hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática ni evidencia que estimula las enzimas microsomales hepáticas que median su propia destrucción. (20)

Estudios respecto a su toxicidad son el momento incompletos; sin embargo, la droga puede causar prurito, rash cutáneo, hipoestesias, náusea moderada y vómitos con dosis de 400 a 600 mgs. Se ha encontrado así mismo un caso aislado de ginecomastia, uno de hepatitis y cuatro con una elevación moderada de transaminasas. La droga es atractiva y permite la terapia oral de las micosis sistémicas; sin embargo, estudios adicionales son necesarios para un mayor conocimiento acerca de ella. Su insuficiencia para penetrar al líquido espinal representa una dificultad para el tratamiento de la meningitis por hongos. (20)

FLUOCITOSINA:

La fluocitosina (5-Fluocitosina) es un agente antimicótico sintético para uso oral, efectivo en el tratamiento de algunas micosis sistémicas, en particular las que son debidas a levaduras. Sus propiedades antimicóticas resultan de su conversión al antimetabolito 5-Fluorouracil. La ausencia o pobre actividad de la citocina Deaminasa, que cataliza la formación de fluocitosina en la levadura, se ha observado en las células animales y es considerada la base de la baja toxicidad de la droga a los pacientes. Evidencia reciente indica que por inhibición de la síntesis de RNA, la droga también interrumpe la síntesis de DNA, por

conversión de la droga a 5-fluoro-2-deoxiurédílico ácido, el que a su vez inhibe la sintetasa de timidilato, que da como consecuencia la disminución del ácido nucleico antes mencionado. Resistencia a la fluocitosina puede producirse por deficiencia enzimática en la vía antes propuesta o por un excedente de compuestos normales en el ambiente, los que podrían competir con los antimetabólitos fluorinados. Se han reportado varios tipos de resistencia por deficiencia de permeasas, desaminasas de citocina o pirofosforilasa monofosfato de uridina. (9) (50)

Los estudios in vitro han demostrado efectividad contra candida, criptococo, toruplosis y algunas especies de aspergillus. La concentración inhibitoria mínima varía de 0.1 a 25 microgramos por mililitro, siendo esta última cantidad, el valor usualmente aceptado como intermedio entre la sensibilidad y resistencia de los organismos. Es importante que en los tests de sensibilidad in vitro los medios se encuentren libres de pirimidinas, ya que el hongo las puede utilizar en forma selectiva en vez de fluocitosina. La droga es fungistática y fungicida, y resistencia ha sido encontrada en 7-8% para candida albicans, 2% para criptococo, y en menor grado para aspergillus. (50)

Estudio en vivo han demostrado efectos quimioterapéuticos contra Candida Albicans y cryptococo neoformans, y sólo beneficios marginales contra Sporothrix schenckii y aspergillus, siendo ineficaz contra histoplasma y blastomices. (9) (50)

La dosis recomendada es de 150 mg/kg/día dado en divididas cada 6 horas, siendo rápida y completa su absorción en el tracto gastrointestinal con una vida media de 3 a 5 horas, y con excelente penetración al líquido cefalorraquídeo y otros fluidos. Su distribución exacta en los órganos y líquidos corporales se desconoce, pero aproximadamente en 80 a 90% de la

dosis oral es excretada sin cambios en la orina, por lo que las dosis empleadas deben ser reducidas en insuficiencia renal. (50)

La droga es bien tolerada por los pacientes aún cuando es dada en grandes dosis y por períodos largos de tiempo, habiendo encontrado toxicidad a nivel gastrointestinal con náusea, vómito, diarrea y raramente perforación, alteraciones en la función hepática que incluyen principalmente títulos elevados de transaminasas y fosfatasa alcalina; así mismo depresión de la médula ósea con neutropenia y trombocitopenia. Usualmente las manifestaciones tóxicas anteriores se presentan en forma moderada y son reversibles cuando se reduce la dosis o se suprime la droga. (9) (50)

Muchas de las manifestaciones tóxicas, particularmente los efectos hematológicos, parecen estar relacionados con la concentración sérica de la droga, sobre todo cuando ésta excede los 100 microgramos por ml. Esta relación ha sido particularmente evidente cuando la droga se ha administrado en combinación con anfotericina B, propiciándose la potenciación de la toxicidad de esta última o una elevación de los niveles de fluocitosina, debido al daño renal producido. (9) (50).

Pocas son las indicaciones para la utilización de fluocitosina sola, ellas incluyen infecciones por Candida albicans (Respiratorias, urinarias y del tracto gastrointestinal) y cromomycosis, ya que la mayoría de las veces debe utilizarse en combinación con anfotericina B para el tratamiento de Candida Albicans, Aspergillosis y Criptococosis. (50)

TRATAMIENTOS COMBINADOS:

La acción de la anfotericina B contra el hongo es mediada por dos mecanismos principales, su unión a la membrana celular y el aumento de su permeabilidad. Estudios in vitro han mostrado que el uso de do

sis bajas, no tóxicas y no letales promueven una unión selectiva con el ergosterol de la membrana celular del hongo y con ello dan lugar a la introducción de otras macromoléculas dentro del hongo, potenciando así sus efectos. Se ha demostrado que utilizando anfotericina B a concentraciones inhibitorias mínimas en combinación con fluocitosina y tetraciclina se han incrementado los efectos antimicóticos contra *Cryptococo neoformans* y varias especies de *Candida*; así mismo su combinación con Rifampicina potencializa su efecto contra *Candida Albicans*, *H. Capsulatum* y *B. dermatitidis*; la Polimixina B en combinación con fluocitosina o tetraciclina es efectiva contra *candida* y *cryptocococo*. (11) (50).

En vivo ha sido reportada que la combinación de Anfotericina B con Fluocitosina es aditiva y quizá sinérgica contra *Cryptococo* y *Candida*. Otros autores han reportado que la unión de Anfotericina B y Tetraciclina es sinérgica contra *Coccidioides Immitis* y que además la combinación de Anfotericina B con Rifampicina es similar contra *Histoplasma Capsulatum* y *Blastomices Dermatitidis*. (50).

Algunas combinaciones, sin embargo, parecen antagónicas; por ejemplo; Miconazol y Anfotericina B, que disminuye la efectividad de esta última, ello quizá por inhibición de la síntesis de ergosterol inducida por el miconazol, con pobre unión de la anfotericina B a la membrana celular del hongo. (50)

En la actualidad la información es suficiente para recomendar la terapia combinada de Anfotericina B-Fluocitosina en el tratamiento de infecciones por *candida* y *cryptococo*. No hay suficiente experiencia en contra de otras infecciones y en el uso de otras combinaciones. (9) (50)

REGIMENES TERAPEUTICOS ESPECIFICOS:

La recuperación sin tratamiento específico es típica

en la Histoplasmosis pulmonar primaria, así como en casos de reinfección, en huéspedes normales; sin embargo, en los raros pacientes en quienes se presenta severa hipoxia y síndrome de dificultad respiratoria, el tratamiento con anfotericina B así como con corticosteroides está indicado. (48) (77)

Un problema terapéutico único lo representa la Mediastinitis fibrosante secundaria a histoplasmosis, ya que la linfadenectomía mediastinal temprana no sólo es diagnóstica sino que además potencialmente curativa. La remoción del antígeno de histoplasma junto con los nódulos linfáticos hiliares y mediastinales hace que se produzca en el huésped una reacción progresiva de hipersensibilidad con fibrocalcificación. La Anfotericina B o esteroides no se encuentran indicados en esta forma de la entidad. Una intervención terapéutica satisfactoria depende esencialmente de un diagnóstico temprano antes que el proceso invasivo fibroesclerótico se llegue a mineralizar. Una vez que el mediastino es envuelto en esta metamorfosis calcificante comprometiendo estructuras vitales del mismo, llega a ser inaccesible para el cirujano, ya que nervios, linfáticos, venas y arterias pueden ser dañadas durante el acto quirúrgico, con hemorragia incontrolable, durante y en el post-operatorio como la mayor complicación quirúrgica. (48)

Todos los casos de Histoplasmosis diseminada deben ser tratados con Anfotericina B intravenosa a dosis de 2 mg/kg/día, en forma inicial, y posteriormente un régimen de 0.5 mg/kg/día. A pesar de dicho tratamiento, la frecuencia de recaídas se estima en alrededor del 50%. Cuando se encuentra pericarditis, se requiere de un curso similar de anfotericina B junto a la administración de corticosteroides. (32) (48)

La excisión de las lesiones cavitarias no es curativa, ya que la enfermedad frecuentemente reaparece

en el tejido contiguo con pérdida de parénquima pulmonar funcional durante la resección, por lo que debe evitarse. Estos pacientes requieren tratamiento con anfotericina B a dosis de 0.5 mg/kg/día hasta alcanzar un total de 2 gramos. (37) (48) (62)

Los pacientes que presentan coccidioidomicosis pulmonar primaria generalmente no requieren tratamiento. Cuando el infiltrado persiste por más de 6 semanas y se presenta una neumonía coccidioidal persistente, puede constituir una indicación para el inicio de la terapia con anfotericina B. Se duda, sin embargo, que el tratamiento con esta droga puede detener la cavitación una vez que esta se ha iniciado. Cuando la cavitación es parte de la neumonía necrotizante o la diseminación local o distante toma lugar, la droga está indicada. En el tratamiento de una cavidad establecida, la droga no induce el cierre de la misma, pero en presencia de síntomas de infección pulmonar puede considerarse un ensayo con la misma. (16) (22)

No existen ensayos controlados que documenten la eficacia de la dosis y duración que se necesite, lo cual hace difícil establecer una guía para el tratamiento de la enfermedad. Claras indicaciones para la terapia con anfotericina B son el encontrar una o más lesiones fuera de los pulmones, la enfermedad miliar evaluada radiográficamente, y que es indicativa de diseminación hematógena, y los tratados con drogas citotóxicas. (22)

Algunos factores que pueden incrementar el riesgo de una resolución inadecuada son: 1) Un estado de inmunosupresión como procesos linfoproliferativos o embarazo; 2) Pérdida de la respuesta con inmunidad mediada por células, medido por el test cutáneo (Coccidioidina); 3) Individuos de raza negra y asiática; 4) Altos títulos de fijación del complemento; 5) Significante toxicidad, fiebre y pérdida de peso. (16)

La cirugía es con frecuencia utilizada en coccidioidomicosis para efectuar el diagnóstico, ya que el granuloma coccidioidal es con frecuencia indistinguible de otras causas de nódulos solitarios del pulmón, pero su papel en el tratamiento es limitado a la reparación de una fístula broncopulmonar, el drenaje de un empiema y la resección de enfermedad cavitaria. (15) (16) (22)

Existe, sin embargo, controversia y diferencia de opiniones respecto a la indicación de resección de una cavidad pulmonar por coccidioidomicosis. A pesar de ello, se consideran algunas indicaciones para la resección quirúrgica, siendo ellas: 1) Cavidades de rápida expansión, con riesgo inminente de ruptura; 2) Fístula Broncopulmonar; 3) Micetomas sintomáticos y 4) Hemorragia seria y persistente. (15) (16)

Las infecciones por Blastomicosis no tratadas son potencialmente fatales y todos los pacientes con enfermedad sintomática deberían recibir tratamiento. La droga de elección es anfotericina B intravenosa a dosis de 0.5 mg/kg/día hasta alcanzar 2 gramos. Si la anfotericina B falla, cursos con 2- Hydroxystilbamidina (225 mg al día hasta una dosis total de 8 gm) pueden ser utilizados. (39) (48)

En el tratamiento de alveolitis alérgica extrínseca debida a Aspergillosis, los glucocorticoides pueden ser de ayuda, sin embargo, la eliminación del Antígeno inhalado es la mejor medida. Desafortunadamente muchos de estos antígenos son debidos a riesgos ocupacionales y los trabajadores deben ser forzados a la utilización de máscaras como medida preventiva. Si la alveolitis alérgica extrínseca existe por largos períodos (meses o años) previos al diagnóstico y tratamiento, la fibrosis pulmonar irreversible puede ocurrir. (51) (57)

En el caso de Aspergillosis Alérgica Broncopulmonar, el tratamiento con agentes antimicóticos sistémicos no es de ayuda, siendo los Glucocorticoides efectivos en disminuir los síntomas clínicos y los niveles de IgG, tanto en forma continua como alterna. Un tratamiento inefectivo puede permitir que esta entidad progrese al desarrollo de Bronquiectasias. (51)

La terapéutica del paciente con Aspergilloma es controversial y esto incluye observar al paciente sin dar tratamiento. Aunque han sido reportados algunos casos que responden a la terapéutica médica aislada, la mayoría de clínicos coinciden en que el uso sistémico de anfotericina B es inefectivo en el tratamiento de la lesión, debido principalmente a las altas concentraciones de drogas requerida y a su inhabilidad para penetrar en el sitio de infección. Esto último ha conducido a la realización de intentos para instilar por vía endobronquial estos compuestos antimicóticos, sin que se hayan obtenido resultados satisfactorios. (51) (57)

La resección rutinaria del aspergilloma ha sido recomendada por un gran número de investigadores, basados en la presencia de hemoptisis masiva. Sin embargo, aún en presencia de hemoptisis, la cirugía no parece necesaria puesto que se ha encontrado que muchos de estos pacientes resuelven sus síntomas sin tratamiento, siendo la severidad de procesos subyacentes (Enfermedades crónicas pulmonares), la determinante de importancia en los resultados, debiendo la resección quirúrgica no ejecutarse en forma rutinaria; por lo tanto en manejo de un paciente con aspergilloma debe ser individualizado. (51)

La aspergillosis pulmonar invasiva en pacientes inmunosuprimidos puede ser tratada satisfactoriamente con el uso de anfotericina B, en forma temprana y en altas dosis, lográndose una recuperación adecuada, pudiéndose asociar la transfusión de granulocitos. Un tratamiento satisfactorio está directamente relaciona

do con la rapidez del diagnóstico y con el inicio de la terapia, debiéndose utilizar la defervescencia y el aclaramiento radiográfico como indicadores de la respuesta y guía de su curación. Desafortunadamente el éxito clínico en tratar la infección inicial puede ser un error y los pacientes pueden recaer meses más tarde con recrudecimiento de la enfermedad. (51) (57)

El sinergismo entre anfotericina B y la 5-fluorocitosina es conocido y ha mostrado tener valor clínico en la infección por aspergillus, sin embargo, hay pocos datos que apoyan el uso de 5-fluorocitosina en pacientes inmunocomprometidos con aspergillosis invasiva, por los efectos de mielosupresión de la droga. Aerosoles con histatina han sido también utilizados en varios pacientes, sin embargo, su uso es de difícil evaluación y no se emplea para las formas invasivas de aspergillosis. Ocasionalmente en la forma invasiva puede llegar a desarrollarse enfermedad cavitaria, recomendándose generalmente reacción quirúrgica en pacientes comprometidos. El papel de la terapia con granulocitos en la aspergillosis invasiva no se encuentra bien definido, sin embargo, en algunos pacientes neutropénicos, repetidas infusiones pueden ser de beneficio en combinación con la medicación antimicótica. (51)

Algunos autores indican que la enfermedad pulmonar por criptococo es una infección autolimitada y que el tratamiento con drogas es innecesario; otros indican que el riesgo de diseminación es real y recomiendan el tratamiento temprano con Anfotericina B o 5-Fluorocitosina. Sin embargo, no ha sido demostrado que ocurra diseminación tardía proveniente de enfermedad pulmonar cuando el tratamiento no es dado. (19) (36)

La enfermedad pulmonar y del sistema nervioso central requiere tratamiento con las drogas ya mencionadas; pudiendo obtener un completo aclaramiento de

las lesiones pulmonares. Cuando las lesiones focales pulmonares no responden, la resección quirúrgica debe ser evaluada. (19) (33)

El tratamiento de elección para la nocardiosis es sulfonamidas o Trimetropin-Sulfa, debiendo utilizarse terapia prolongada, generalmente por 1 a 2 meses con dosis de 8 a 10 gr. diarios de sulfadiazina o sulfisoxazole, posteriormente 4 gramos al día por 1 año, para alcanzar niveles sanguíneos de 10 mg/100 ml. Algunos autores reportan el uso de Cloranfenicol o tetraciclina en combinación con las sulfas; así mismo algunos casos de la enfermedad observados en pacientes a quienes se les efectuó trasplante renal con falla en el tratamiento con sulfonamidas, fueron tratados con Minociclina y una combinación de Ampicilina y eritromicina, obteniendo buenos resultados. (4) (19) (84)

La penicilina en dosis es de 2 a 5 millones de unidades al día por 6 semanas, seguido de terapia prolongada con penicilina oral y tetraciclina por 2 a 4 meses en los casos moderados y por 12 a 18 meses en los casos severos es el tratamiento de elección para Actinomicosis. Drogas alternativas son la eritromicina y la clindamicina. Las lesiones supurativas deberían de ser excindidas y drenadas. Con el tratamiento adecuado se obtiene un 80% de recuperación del cuadro. (19) (58) (84)

En los casos moderados de paracoccidioidomicosis pueden ser utilizado tratamiento con sulfonamida oral, mientras los casos más avanzados son tratados con anfotericina B con las dosis ya mencionadas. (83) (84) (88)

La esporotricosis con enfermedad limitada a los nódulos miliares puede permanecer silenciosa y algunas veces resolverse, sin embargo, cuando hay una mayor afección del parénquima pulmonar con producción

de neumonitis crónica, la enfermedad puede ser fatal si no se trata. La anfotericina B es la droga de elección en los esquemas ya establecidos para las otras micosis. Se ha reportado así mismo el uso de Dihidroxitilbamidina, así como griseofulvina en casos aislados. La resección quirúrgica es considerada además como tratamiento adecuado. (71) (84)

La candidiasis pulmonar es tratada con Anfotericina B a dosis totales de 2 a 3 gramos que con frecuencia son efectivas. La 5-fluorocitosina ha sido también utilizada en el tratamiento de algunos casos con dosis que han variado de 8 a 12 gramos, sin embargo, han sido encontradas fallas en el mismo y puede existir depresión de la médula ósea. (56)

La Anfotericina B es también administrada para Mucormicosis pulmonar, hasta la obtención de las dosis máximas y detención de la progresión de la enfermedad, continuándose posteriormente el tratamiento por un total de 10 a 12 semanas, con malos resultados. (83) (87)

V. MATERIAL Y METODOS

El objeto de estudio del presente trabajo lo constituyeron los casos clínicos con diagnóstico de Micosis Pulmonar, que fueron encontrados en Revisión Retrospectiva en el Departamento de Medicina del Hospital General "San Juan de Dios" en el período comprendido del año 1,976 a 1,980.

Para tal efecto se realizó revisión del libro de egresos de los diferentes servicios del Departamento de Medicina, Archivo del Departamento de Estadística y las Historias Clínicas de los casos encontrados.

En cada caso se efectuó un estudio de los aspectos: Etiológicos, Síntomas y Signos Clínicos principales, laboratorios y procedimientos diagnósticos, tratamiento y Evolución Clínica.

Se realizó así mismo Revisión Bibliográfica de la entidad y análisis comparativo entre los hallazgos de los casos que fueron estudiados.

VI. PRESENTACION DE CASOS:

Se presenta a continuación, en forma breve, una descripción de los casos que con diagnóstico de Micosis Pulmonar fueron encontrados durante el período 76-80 en el Departamento de Medicina del Hospital General "San Juan de Dios".

CASO No. 1:

Paciente Masculino de 51 años, Originario y Residente en Nuevo Progreso San Marcos, Soltero, Analfabeto, Agricultor (Cafetales).

MC: Referido por Médico particular por lesiones en Cavidad Oral de 3 meses de Evolución.

Historia: Aparecimiento de lesiones 3 meses antes, con sensación de "Comezón", localizadas en maxilar superior y paladar Blando y Duro, y luego masas que han ido aumentando de tamaño, con diseminación posterior a ambos maxilares. Cuando acompañado de debilidad generalizada, pérdida de peso, períodos de fiebre no cuantificada por termómetro, negando historia de tos. Ningún antecedente de importancia. Hábitos: Fumador crónico.

EF: 75 lbs. de peso, febril (38 grados C.), taquipneico e hipotenso, alerta, emaciado, malas condiciones higiénicas y nutricionales. Conjuntivas pálidas. Boca con presencia de lesiones nodulares blanquecinas en paladar blando y duro, así como en maxilar superior, ausencia de piezas dentales, abundante sepsis oral. Adenopatía Cervical Múltiple, pequeños no dolorosos, así como supraclaviculares. Pulmones con Matidez basal en 1/3 la izquierda con presencia de estertores gruesos crepitantes difusos más acentuados en las bases. Atrofia de Masas Musculares. Rx. de "Tórax" a su ingreso: Infiltrado Basal Derecho. Densidad difusas en ambos campos pulmonares.

IC a su Ingreso: Problema Granulomatoso Pulmonar y Oral de Etiología: A) Tuberculosis B) Micosis: b1) Blastomycosis Tropical b2) Aspergillosis b3) Coccidioidomycosis. Le fueron realizados estudios para descartar problema tuberculoso, los cuales fueron negativos. Se efectuó posteriormente frote y cultivo de las lesiones que presentaba en la boca, las cuales fueron reportadas como: compatibles con Paracoccidioides Braziliensis. Frote y Biopsia de paladar descartaban además malignidad. Desarrollo proceso infeccioso sobreagregado en boca. Recibió tratamiento con Ketoconazole (1 tab. PO BID) por 25 días, pero el mismo fue suspendido por presentar reacción de hipersensibilidad (Fiebre), administrándose entonces Anfotericina B (De 5 hasta 40 mgs. IV C/24 Hrs), por 28 días, desarrollando durante este período Rash cutáneo moderado e Hipokalemia leve que recibió tratamiento. Le fue dado así mismo tratamiento con penicilina Procaína (800,000 U IM C/24 Hrs.) por 8 días por el proceso sobreagregado en boca. Paciente evolucionó satisfactoriamente con mejoría franca de cuadro Oral y Pulmonar, egresado 81 días después en condición Mejorado. Concluyéndose: Paracoccidioidomycosis.

CASO No. 2:

Paciente Masculino de 40 años de edad, Originario de Nahualla y Residente en esta capital, Cargador de Bultos (Terminal).

MC: Dolor en Hemitórax anterior izquierdo y debilidad general de 2 meses de evolución.

Historia: 2 años de haber iniciado cuadro de debilidad general progresiva más decaimiento, que 1 año después se acompañó de dolor en tórax izquierdo anterior, así como tos seca no espasmódica, esputo blanquecino, no sangre, pérdida de peso y fiebre no cuantificada por termómetro de remisión espontánea. Dos meses antes de consultar cuadro se acentuó, sobre todo, dolor en tórax anterior izquierdo con irradiación a

la espalda y tos por lo cual consulta. Ningún antecedente de importancia. Hábitos: negativo.

EF. Signos vitales dentro de límites normales. Consciente, orientado, malas condiciones nutricionales. Hipermemia de orofaringe. Pulmones con matidez en base pulmonar izquierda, estertores crepitantes finos en ambos campos pulmonares, disminución de transmisión de los ruidos en base pulmonar izquierda, disminución de murmullo vesicular en base izquierda. Hepatomegalia y edema grado II con fovea en ambos miembros inferiores. Rx. de "Tórax" a su ingreso: Área de densidad en base izquierda, adenopatía parahiliar e infiltrados apicales bilaterales. Derrame pleural izquierdo + Infiltrado Neumónico.

IC a su Ingreso: 1) Problema Pulmonar (Derrame): A) Tuberculosis B) Micosis Pulmonar C) Neoplasia D) Absceso Pulmonar. 2) Hepatomegalia: A) Nutricional B) Infiltrativa: b1) Tuberculosis b2) Neoplasia. 3) D.C.A. y Anemia. Se efectúa drenaje y estudio del derrame. - Se descartan posibilidades de Tuberculosis y Cáncer de Pulmón. Se realiza biopsia pleural que es reportada como Proceso inflamatorio crónico y posteriormente Biopsia de Pared Torácica reportada: Coccidioidomycosis, recibiendo tratamiento con Ketoconazole (1 tableta PO BID). Paciente presentó como complicación absceso en área donde fue realizada Biopsia pleural y posteriormente formación de fístula a Pulmón Izquierdo, - ejecutándose resección costal + Toracotomía así como tratamiento con Meticilina (1 gr. IM C/4 Hrs.) por 7 días y Diclocil (250 mgs. PO C/6 Hrs.) por 9 días. Sin embargo, paciente no tuvo respuesta adecuada al tratamiento, falleciendo a los 129 días de su ingreso.

Concluyéndose: 1) Coccidioidomycosis Pulmonar 2) Absceso en Pared Torácica izquierda + Fístula 3) Sepsis.

VII. DISCUSION:

La Micosis Pulmonar es una entidad raramente investigada en nuestro medio, encontrando una incidencia de 2 casos en nuestra revisión de 5 años (1976-1980). Si la comparamos con tablas epidemiológicas de otros países que muestran incidencias de 23 por Millón para la Histoplasmosis y de 0.2 por Millón para la Coccidioidomycosis. (26) Vemos que éstas son prácticamente similares, aunque debemos de tomar en cuenta el pobre estudio que se le realiza a los pacientes que presentan esta entidad en nuestro medio, contribuyendo a esto la no disponibilidad de metodología diagnóstica, en lo que respecta a tests cutáneos y serológicos.

En la presente revisión no podemos mencionar - predominio de una u otra Micosis, ya que los únicos 2 casos encontrados se refieren a Coccidioidomycosis y Paracoccidioidomycosis; las 2 entidades se presentaron en el Sexo Masculino con un intervalo de edades que oscilaron entre 40 y 60 años, hecho confirmado en la revisión de literatura efectuada.

Tal y como se ha descrito los signos y síntomas de la afección Micótica Pulmonar son inespecíficos, habiendo encontrado que únicamente el caso de Paracoccidioidomycosis, tuvo una presentación típica de afección - concomitante Pulmonar y Oral, como algunos reportes - lo mencionan. (88) (89)

Los hallazgos radiológicos que en nuestro medio conforman la única ayuda al diagnóstico clínico, fueron todos sugestivos de enfermedad Granulomatosa; en el caso de Coccidioidomycosis presentado, Adenopatía Hiliar y derrame pleural, fueron hallazgos prominentes, descritos ambos en la literatura con una incidencia de 20 y 30% respectivamente. (16) (22) (42)

La importancia que cobran las entidades predispuestas tales como: Leucemia, Linfoma, Desnutrición,

Enfermedad Pulmonar Crónica, otras Neoplasias, Antibiocoterapia prolongada, Maniobras Endobronquia-- les repetidas e Inmunodeficiencia Primaria, es determinante para que la Micosis se presente. En nuestros casos encontramos que la Desnutrición fue el factor -- condicionante principal para el desarrollo de Micosis -- Pulmonar.

Los hallazgos de Laboratorio aunque no patognómicos, son de ayuda para documentar la presencia de -- Enfermedad crónica, como lo es la Micosis Pulmonar.

En nuestro medio no hay disponibilidad de ejecución de pruebas cutáneas y serológicas, de suma importancia en otros países; contamos solamente con Trotes y Cultivos (Esputo y Biopsia de tejidos), así como rayos "X", para la confirmación del diagnóstico en estos casos.

La anfotericina B continúa siendo la droga de elección en el tratamiento de estas entidades, habiendo sido utilizada en 1 caso de la presente revisión encontrando como reacciones colaterales Rash cutáneo e Hipopotase mia.

Una droga alternativa y que aún se encuentra en estudio, como lo es el Ketoconazole, fue utilizada en ambos pacientes de esta revisión, sin que haya sido demostrado su beneficio, encontrando como efecto adverso único para su uso, Reacción de Hipersensibilidad -- manifestada por fiebre. Esto de compara a las conclusiones obtenidas de diversos reportes de la literatura -- Mundial. (8) (20) (50)

Las complicaciones asociadas en nuestros pacientes incluyeron Fístula Pleuro-cutánea con formación de Absceso Bacteriano, así como infección sobreagregada Bacteriana de la Cavidad Oral, lo cual se prueba de las alteraciones inmunológicas debilitantes de nuestra población.

El tiempo de hospitalización fluctuó en 60 días como promedio, valor muy encima de lo encontrado en -- otros países, en los que es de 35 días. Contribuyó a esta prolongada estancia, la poca disponibilidad de medios diagnósticos y las complicaciones presentadas por los pacientes.

En cuanto a Mortalidad, correspondió a un caso, -- el cual presentaba Coccidioidomicosis, no incluido dentro de las formas benignas de la enfermedad y quien -- presentó como complicación Fístula pleuro-cutánea con formación posterior de Absceso Bacteriano y sepsis.

Es de suma importancia la obtención de nuevos -- métodos diagnósticos en nuestros hospitales para la detección de Infección Micótica Pulmonar.

VIII. CONCLUSIONES:

1. La enfermedad Micótica Pulmonar se presenta con una incidencia baja en nuestro medio Hospitalario, habiéndose encontrado en la revisión efectuada, dos casos que correspondieron a: Coccidioidomicosis y Paracoccidioidomicosis, pertenecientes al sexo Masculino.
2. La radiografía de tórax fue el principal método diagnóstico auxiliar de la entidad en nuestros casos, siendo su confirmación realizada por medio de frotis y cultivos de esputo y material de biopsia.
3. Test cutáneos y serológicos son de importancia para correlación de el cuadro clínico, así como terapéutica en Histoplasmosis, Coccidioidomicosis, Aspergillosis y paracoccidioidomicosis. No son realizados en nuestro medio en forma rutinaria.
4. La Desnutrición es el factor predisponente principal que encontramos en nuestros casos para el desarrollo de Micosis Pulmonar.
5. La anfotericina B continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con Enfermedad Micótica Sistémica de acuerdo a la revisión efectuada, habiéndose encontrado como complicaciones secundarias a su utilización en nuestros casos, Rash cutáneo e Hipopotasemia.
6. El Ketoconazole es utilizado como droga alternativa en el tratamiento de la Enfermedad Micótica (Candidiasis, Coccidioidomicosis y Paracoccidioidomicosis principalmente); sin embargo, resultados clínicos satisfactorios no fueron observados en nuestros pacientes, encontrándose como efecto adverso Reacción Hipersensibilidad manifes-

tada por Fiebre.

7. Infección Bacteriana sobreagregada fue la principal complicación observada en los casos estudiados.
8. El tiempo de hospitalización de nuestros pacientes fue en promedio de 60 días, falleciendo uno de ellos a consecuencia de complicaciones sobreagregadas.

IX. RECOMENDACIONES:

1. Efectuar Tests cutáneos y serológicos a los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Pulmonar, para el diagnóstico temprano de Enfermedad Micótica.
2. Tener en mayor consideración a los procesos micóticos en el Diagnóstico Diferencial de los procesos granulomatosos Pulmonares.
3. Aunque no disponible en Guatemala, debe continuarse el uso de Anfotericina B, como la droga de elección para el tratamiento de los procesos micóticos sistémicos, hasta que la eficacia de los nuevos productos disponibles al momento tenga un soporte más objetivo.
4. Es necesario efectuar mayores estudios sobre micosis pulmonar en nuestro medio para poder determinar, en mejor forma, su incidencia y posibles áreas endémicas de distribución.

X. REFERENCIAS:

- 1) Aslam P.A., C.E. Eastridge et al. ASPERGILLLOSIS OF THE LUNGAN EIGHTEEN YEAR EXPERIENCE. Chest., Vol. No. 59, No. 1 January 1971 Pags. - 28-31.
- 2) Aguilar Torres F., Leon J Jackson,, et al. - COUNTERIMMUNOELECTROPHORESIS IN THE DETECTION OF ANTIBODIES AGAINST COCCIDIOIDES IMMITIS. Annals of Internal Medicine 85: 740-744, 1976.
- 3) Berd David. NOCARDIA BRASILIENSIS INFECTION IN THE UNITED STATES, American Journal of Clinical Pathologic., Vol No. 59 August 1, 1973 Pags. 254-257.
- 4) Bach Michael, Antony Monaco et al. PULMONARY NOCARDIOSIS J.A.M.A. Vol 224 No. 10, June, - 1973. Pags. 1378-1381.
- 5) Busey John et al. BLASTOMYCOSIS. American Review of Respiratory Disease. Vol 89. 1, 1964. - Pags. 659-672.
- 6) Brodsky, et al. HISTOPLASMOSIS ASSOCIATED WITH EARTH DAY ACTIVITIES. The American - Journal of Medicine. Vol. 54 March 1973 Pags. 336- - 342.
- 7) Benson Werner et. al. AN EPIDEMIC OF COCCIDIOIDOMICOSIS AMONG ARCHEOLOGY STUDENTS - IN NORTHERN CALIFORNIA. New England Journal of Medicine. Vol. 286. No 10. Oct. 1971 Pags. 507-10.
- 8) Borelli Dante, José L. Bram et al. KETOCONAZOLE AN ORAL ANTIFUNGAL: LABORATORY AND CLINICAL ASSESSMENT OF IMIDAZOLE DRUGS. Santa Clara Valley Medical Center, Stanford University. -

1979. Pags. 1-8. Post Graduate Medicine. Vol 55:657-61.

9) British Society for Antimicrobial Chemotherapy. TREATING FUNGAL INFECTIONS. British Medical Journal. No 6215 Vol No 280 March 1980. pags. - 668-69.

10) Briggs. Dick Jr. FUNGAL INFECTIONS OF THE LUNG. Symposium on Pulmonary Disease. Med. Clin. of North America. Vol No. 61 No 6 November - 1977. Pags. 1175-79.

11) Bennett John E. CHEMOTHERAPY OF SYSTEMIC MYCOSES. (First and Two Parts). The New England Journal of Medicine. Vol. 290 No. 1 y No. 6. January and February. 1974 Pags. 30-31; 320-21.

12) Coodley E.L. ACTINOMYCOSIS. CLINICAL - DIAGNOSIS AND MANAGEMENT Post Graduate Medicine. Vol 43. 1973. Pags. 73-78.

13) Carlsen Etick, et. al. NOCARDIOSIS AND - PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS. Annals of Internal Medicine Vol. 60 No. 2 February 1964. Pags. 275-81.

14) Campbell M. J. et al. BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS. Amer. Rev. Of Resp. Dis. Vol 89: 186-195. 1964.

15) Cotton Bert H. et al. SURGICAL CONSIDERATIONS IN PULMONARY COCCIDIOIDOMYCOSIS. Am Journal of Surgery vol. 90 July 1955. Pags. 101-106.

16) Catanzaro Antonio. PULMONARY COCCIDIOIDOMYCOSIS. Symposium on Infections Lungs Disease. Med. Clin. of N.A. Vol No 64 No 3 may 1980. Pags. - 461-73.

17) Cordero Fernando. DERMATOLOGIA MEDICO-QUIRURGICA. Cuarta Edición. Litografía imp-Color. Guatemala, C.A. 1,976 Pags. 277-306.

18) Catanzaro Antonio. COCCIDIOIDOMYCOSIS. In MANUAL OF CLINICAL PROBLEMS IN PULMONARY MEDICINE. Little Brown Manual. Boston. 1980. Pags. 155-58.

19) Catanzaro Antonio and Richard Bordow. CRYPTOCOCCOSIS, NOCARDIOSIS AND ACTINOMYCOSIS. In MANUAL OF CLINICAL PROBLEMS IN PULMONARY MEDICINE. Little Brown Manual. Boston. 1980. Pags. 177-79.

20) Drutz, David et al. KETOCONAZOLE: A MAJOR INNOVATION FOR TREATMENT OF FUNGAL DISEASE. Annals of Internal Medicine. Vol. 93 No. 6 - December 1980. Pags. 921-23.

21) Drutz David and Antonio Catanzaro. COCCIDIOIDOMYCOSIS (Part No 1). American Review of Respiratory Disease Vol No 117. 1978 Pags. 559-80.

22) Drutz David and Antonio Catanzaro. COCCIDIOIDOMYCOSIS. (Part No 2). American Review of Respiratory Disease. Vol No 117. 1978. Pags. 727-66.

23) Dismukes William et. al. DISSEMINATED - HISTOPLASMOSIS IN CORTICOSTEROID-TREATED PATIENTS. J.A.M.A. Vol 240 No 14 sep. 1978 Pags. 1495-98.

24) Frazier Arnold. et. al. NOCARDIOSIS. Mayo Clin. Proc. Vol No 50 November 1975. Pags. 657-63.

25) Furcolow Michael. TEST OF IMMUNITY IN HISTOPLASMOSIS. The New England Journal of Medicine. Vol 263. No. 7 1963 Pags. 357-61.

26) Fraser David et. al. LA ASPERGILLOSIS Y OTRAS MICOSIS SISTEMICAS. JAMA EN CENTRO AMERICA . Vol No 3. No 9 Septiembre 1980. Pags 669-75.

27) Fischer Janeth et al. ASPERGILLOSIS PULMONAR INVASORA ASOCIADA A GRIPE. JAMA EN CENTROAMERICA. Vol No 3 No 9 Septiembre 1, 980. - Pags. 698-90.

28) Grossman Charles. et, al. ROENTGEN MANIFESTATIONS OF PULMONARY NOCARDIOSIS. Radiology. vol 96: 325-330. 1970.

29) Gentry In. M.D. REVIEW OF THE OLD AND NEW IN THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF INFECTIONS DISEASE. FUNGAL INFECTIONS. The Alton Ochsner Medical Foundation and the American College of Physicians. May. 1978. Pags. 84-93.

30) Goodwin Robert. et. al. THE ENLARGING HISTOPLASMOMA. American Review of Respiratory Disease. Vol 100 no 1 July 1969. Pags. 1-11.

31) Goldstein Elliot. MILIARY AND DISSEMINATED COCCIDIOIDOMYCOSIS. Annals of Internal Medicine. - Vol No 89 No 3 sep. 1978 Pags. 365-66.

32) Goodwin Robert et, al. DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS: CLINICAL AND PATHOLOGIC CORRELATIONS. Medicine. Vol 59 No 1 Jan. 1980. Pags. 1-33.

33) Gordonson Jay et, al. PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS. Radiology, Vol No 112: 557-561. September 1974.

34) Howard A.B. et. al. THE CURRENT STATUS OF SEROLOGIC, IMMUNOLOGIC AND SKIN TESTS IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY MYCOSIS. Chest. Vol No 63, No 2 February, 1973. Pags. 259-69.

35) Houk Vernon et. al. PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS. Annals of Internal Medicine. Vol 63 No 4 Oct. 1964. Pags. 583-95.

36) Hammerman Kenneth et, al. PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS: CLINICAL FORMS AND TREATMENT. American Review of Respiratory Disease. Vol 108 1973. Pags. 1116-23.

37) Lockshtin M. et. al. EPIDEMIC HISTOPLASMOSIS. The Lancet. Vol No II No 8191. August. 1980. 406-7.

38) Lynch Peter. et. al, SYSTEMIC SPOROTRICHOSIS. Annals of Internal Medicine. Vol 73 : 23 -30 1970.

39) Lockwood W.R. et. al. THE TREATMENT OF NORTH AMERICAN BLASTOMYCOSIS. American Review of Respiratory Disease. Vol No 100. 1969 Pags. 314-19.

40) Lewis Jerry et al. THE WIDE SPECTRUM OF CRYPTOCOCCAL INFECTIONS The American Journal of Medicine. Vol. no. 53 Sept. 1972. Pags. 315 - 21.

41) Lowell James. et. al. THE VALUE OF THE SKIN TEST AND COMPLEMENT FIXATION TEST IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC PULMONARY HISTOPLASMOSIS. The American Review of Respiratory Disease. Vol. 114, 1976 Pags. 1069-75.

42) Lonky Steward and Antonio Catanzaro. ACUTE COCCIDIOIDAL PLEURAL EFFUSION. American Review of Respiratory Disease. Vol No 114 1976. Pags. 681-88.

43) Levine H.B. et al. DERMAL SENSITIVITY TO COCCIDIOIDES IMMITIS. American Review of Respiratory Disease. Vol No 107., 1973 Pags. 379-85.

44) McQuarrie Donald et. al. ACTINOMYCOSIS OF THE LUG AND THE CHEST WALL. Surgery. Vol 64, No 5, 1968. Pags. 905-11.

45) Lerner G. et. al. NOCARDIOSIS: THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT. American Review of Respiratory Disease. Vol. 96 494 500 Sep. 1967.

46) Murray John. et. al. THE CHANGING SPECTRUM OF NOCARDIOSIS. The American Review of Respiratory Disease. Vol No 83 No 3 March 1961. Pags. 315-28.

47) Meyeer Richard, et. al. ASPERGILLOSIS COMPLICATING NEOPLASTIC DISEASE. The American Journal of Medicine. Jan 1973. Vol No 54 Pags. 6-15.

48) Macher Abe. M.D. HISTOPLASMOSIS AND BLASTOMYCOSIS. Symposium on Infections Lung Disease. Med. Clin. of N.A. Vol No 64 No 3 May 1980. Pags. 446-59.

49) Mashburn J.D. et, al, PULMONARY CALCIFICATIONS AND HISTOPLASMOSIS. The American Review of Respiratory Disease. Vol No 84 1961. Pags. 208-15.

50) Medoff Gerald M.D. et. al. STRATEGIES IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC FUNGAL INFECTIONS. The New England Journal of Medicine. Vol 302 No 3 Jan. 1980. Pags. 145-54.

51) Pennington James M. D. ASPERGILLUS LUNG DISEASE. Symposium on Infections Lung Disease. Med. Clin. of N.A. Vol No 64 No 3 May 1980 pags. 475-90.

52) Pappagianis Demosthenes. SEROLOGIC STATUS AFTER POSITIVE COCCIDIODIN SKIN REACTIONS. The American Review of Respiratory Disease. Vol 95. 520-23. August. 1966.

53) Raich Robert et. al. PULMONARY ANGUINOUS NOCARDIOSIS. The American Review of Respiratory Disease. Vol 83 505-09 Apr. 1961.

54) Reddy Prathapchandra M.D. et. al. PROGRESSIVE DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS AS SEEN IN ADULTS. The American Journal of Medicine. Vol 48 May 1970 Pags. 629-36.

55) Rubien Harry et. al. THE COURSE AND PROGNOSIS OF HISTOPLASMOSIS The American Journal of Medicine. Vol. 27 278-87 August 1959.

56) Rose Harold et. al. PULMONARY CANDIDIASIS. A CLINICAL AND PATHOLOGICAL CORRELATION. Arch. Intern. Med. Vol 138 June 1978 Pags. 964-65.

57) Ramsdell Joseph. ASPERGILLUS LUNG DISEASE. IN MANUAL OF CLINICAL PROBLEMS IN PULMONARY MEDICINE. Little Brown Manual. Boston. 1980. Pags. 171-73.

58) Slade P.R. et, al. THORACIC ACTINOMYCOSIS Thorax Vol. 28 No 73. 1, 1973. Pags. 73-85.

59) Sarosi George. et. al. CLINICAL FEATURES OF ACUTE PULMONARY BLASTOMYCOSIS. The New England Journal of Medicine. Vol 290 No 10 March. Pags. 1000-02.

60) Schoroter Gerhard. et. al. CRYPTOCOCCOSIS AFTER RENAL TRANSPLANTATION. Surgery. Vol 79 No 3 March 1976. Pags. 268-77.

61) Scully Robert et. al. CASE RECORD OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL. HISTOPLAS

MOSIS OF MEDIASTINAL LYMPH NODES. The new England Journal of Medicine. Vol 295 No 7 Aug. 1976. Pags. 381-88.

62) Sutliff Wheelan D. HISTOPLASMOSIS COOPERATIVE STUDY. The American Review of Respiratory Disease. Vol 105. 1972. pags. 60-66.

63) Sarosi George. et. al. DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS: RESULTS OF LONG-TERM FOLLOW-UP. Annals of Internal Medicine. Vol 75 511-16, 1971.

64) Scott Davies M.D. et. al. DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS IN IMMUNOLOGICALLY SUPPRESSED PATIENTS. The American Journal of Medicine. Vol 64 Jan 1978. Pags. 94-99.

65) Smith James. et. al. PROGRESSIVE DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS. Annals of Internal Medicine. Vol 76 557-65., 1972.

66) Stevens David., Et. al. MICONAZOLE IN COCCIDIOIDOMYCOSIS. The American Journal of Medicine. Vol 60 Feb. 1976. Pags. 191-202.

67) Sievers Maurice. DISSEMINATED COCCIDIOIDOMYCOSIS AMONG SOUTH WESTERN AMERICAN INDIANS. The American Review of Respiratory Disease Vol 109. 1974. Pags. 602-10.

68) Scalarone Gene M. et. al. SPHERULIN AS A COMPLEMENT FIXING ANTIGEN IN HUMAN COCCIDIOIDOMYCOSIS. American Review of Respiratory Disease Vol 110. 1974. Pags. 324-28.

69) Scientific Assembly Statement. THE USE OF SKIN TEST AND SEROLOGIC TEST IN HISTOPLASMOSIS, COCCIDIOIDOMYCOSIS AND BLASTOMYCOSIS. American Review of Respiratory Disease. Vol

89) Murray H.W. et. al. DISSEMINATED PARACOCIDIOIDOMYCOSIS IN THE UNITED STATES. American Journal of Medicine. Vol. 56: 209. 1974.

90) Restrepo A. et. al. PARACOCIDIOIDOMYCOSIS. Am. Journal Trop. Med and Hyg. Vol 19:68. 1970.

Br. Marco Vinicio Flores Belteton
MARCO VINICIO FLORES BELTETON

Dr. Hago Eduardo Pezzarossi Zelaya
Dr. Hago Eduardo Pezzarossi Zelaya.

Dr. José Luis Bran Cabrera
Revisor.
Dr. José Luis Bran Cabrera.

Dr. Carlos A. Waldheim
Director de Fase III
Dr. Carlos A. Waldheim.

Dr. Jaime Gómez Ortega
Secretario
Dr. Jaime Gómez Ortega.

Dr. Carlos A. Waldheim
Decano.
Dr. Carlos A. Waldheim.

o. Bo.