

9
dej



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**INFECCIONES MICOTICAS MAS
FRECUENTES ASOCIADAS A
DIABETES MELLITUS**

(TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION)

TESIS PROFESIONAL

para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

P R E S E N T A:

FRANCISCO AMEZCUA CARRASCO

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Indice.

INTRODUCCION	1
CAPITULO I: GENERALIDADES	3
1.1. DEFINICION	3
1.2. CRONOLOGIA	3
1.3. PREVALENCIA	6
1.4. HERENCIA	6
1.5. CLASIFICACION	7
5.A. <u>DIABETES</u> PRIMARIA O ESPONTANEA	8
5.A.1. <u>DIABETES</u> TIPO 1 O INSULINO- DEPENDIENTE (DMID)	8
A.1.a. ETIOLOGIA	9
A.1.b. MANIFESTACIONES CLINICAS	12
5.A.2. <u>DIABETES</u> TIPO 2 O NO INSULINO- DEPENDIENTE (DMNID)	13
A.2.a. ETIOLOGIA	14
A.2.b. MANIFESTACIONES CLINICAS	15
5.B. <u>DIABETES</u> SECUNDARIA	17
5.D. <u>DIABETES</u> GESTACIONAL	18
1.6. COMPLICACIONES AGUDAS DE LA <u>DIABETES MELLITUS</u> ..	19
1.6.1. CETOACIDOSIS DIABETICA	19
1.6.2. COMA HIPERGLUCEMICO HIPEROSMOLAR NO CETOSICO	22

1.7. COMPLICACIONES CRONICAS DE LA	
<u>DIABETES MELLITUS</u>	24
1.7.1. ALTERACIONES VASCULARES	24
1.7.2. RETINOPATIA	25
1.7.3. NEFROPATIA DIABETICA	26
1.7.4. ENFERMEDADES NERVIOSAS	26
1.8. DIAGNOSTICO DE LA <u>DIABETES MELLITUS</u>	27
1.8.1. GLUCOSA PLASMATICA EN AYUNAS	27
1.8.2. PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA	28
1.8.3. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	30
1.9. TRATAMIENTO DE LA <u>DIABETES MELLITUS</u>	30
1.9.1. DIETA	31
1.9.2. EJERCICIO	32
1.9.3. INSULINA	32
1.9.4. AGENTES HIPOGLUCEMIANTES BUCALES	33
CAPITULO 2: INFECCION Y <u>DIABETES</u>	35
2.1. INTRODUCCION	35
2.2. FACTORES QUE PREDISPONEN AL PACIENTE DIABETICO	
A LA INFECCION	36
2.2.1. NIVEL DE GLUCOSA EN PIEL Y SALIVA	36
2.2.2. CETOACIDOSIS	36
2.2.3. FUNCION DE LOS LEUCOCITOS	
POLIMORFONUCLEARES	37
2.2.4. FACTORES LOCALES	39
2.3. CARACTERISTICAS DEL MICROORGANISMO	40

A. MUCORMICOSIS	41
A.1. DEFINICION	41
A.2. SINONIMOS	41
A.3. ETIOLOGIA	41
A.3.1. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS	44
A.3.2. CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS	44
A.3.3. HABITAT	44
A.4. EPIDEMIOLOGIA	45
A.5. ASPECTOS CLINICOS	46
A.5.1. MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL	46
A.5.2. MUCORMICOSIS PULMONAR	48
A.5.3. MUCORMICOSIS GASTRO-INTestinal	49
A.5.4. MUCORMICOSIS CUTANEA	50
A.5.5. MISCELANEA	51
A.6. DIAGNOSTICO	52
A.6.1. EXAMEN DIRECTO	52
A.6.2. CULTIVO	53
A.6.3. BIOPSIA	54
A.6.4. RAYOS X	54
A.6.5. INMUNODIAGNOSTICO	54
A.7. TRATAMIENTO	55
A.7.1. TERAPIA ANTIFUNGICA	55
A.7.2. CIRUGIA	56
A.7.3. CORRECCION DE FACTORES PREDISPONENTES ...	56
A.8. PROFILAXIS	57

B. CANDIDOSIS	50
B.1. DEFINICION	58
B.2. SINONIMOS	58
B.3. ETIOLOGIA	58
B.3.1. CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS	60
B.3.2. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS	60
B.3.3. HABITAT	60
B.4. EPIDEMIOLOGIA	61
B.5. ASPECTOS CLINICOS	63
B.5.1. MUCOSAS Y SEMIMUCOSAS	63
B.5.2. VULVOVAGINITIS Y BALANITIS	64
B.5.3. PIEL	65
B.5.4. SISTEMICA	65
B.5.5. CANDIDOSIS MUCOCUTANEA CRONICA	67
B.6. DIAGNOSTICO	68
B.7. TRATAMIENTO	69
B.8. PROFILAXIS	70
C. GEOTRICOSIS	72
C.1. DEFINICION	72
C.2. ETIOLOGIA	72
C.2.1. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS	73
C.2.2. CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS	73
C.2.3. HABITAT	74
C.3. EPIDEMIOLOGIA	74

C.4. ASPECTOS CLINICOS	74
C.4.1. GEOTRICOSIS BRONQUIAL	74
C.4.2. GEOTRICOSIS PULMONAR	75
C.4.3. GEOTRICOSIS ORAL	75
C.4.4. GEOTRICOSIS INTESTINAL	76
C.4.5. GEOTRICOSIS CUTANEA	76
C.5. DIAGNOSTICO	77
C.5.1. EXAMEN DIRECTO	77
C.5.2. CULTIVO	77
C.5.3. BIOPSIA; RAYOS X	78
C.6. TRATAMIENTO	78
D. ERITRAMA	79
D.1. DEFINICION	79
D.2. ETIOLOGIA	79
D.2.1. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS	79
D.2.2. CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS	80
D.2.3. HABITAT	80
D.3. EPIDEMIOLOGIA	81
D.4. ASPECTOS CLINICOS	81
D.5. DIAGNOSTICO	82
D.5.1. FROTIS	82
D.5.2. CULTIVO	83
D.5.3. LUZ DE WOOD	83
D.6. TRATAMIENTO	84
D.7. PROFILAXIS	84

E. ASPERGILOSIS	85
E.1. DEFINICION	85
E.2. ETIOLOGIA	85
E.2.1. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS	85
E.2.2. CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS	86
E.2.3. HABITAT	87
E.3. EPIDEMIOLOGIA	87
E.4. ASPECTOS CLINICOS	88
E.4.1. ASPERGILOSIS PULMONAR	88
E.4.2. ASPERGILOSIS DISEMINADA	88
E.4.3. ASPERGILOSIS CUTANEA	89
E.4.4. OTROS SITIOS DE INFECCION	89
E.5. DIAGNOSTICO	90
E.5.1. EXAMEN DIRECTO	90
E.5.2. CULTIVOS	91
E.5.3. BIOPSIA	92
E.5.4. SEROLOGIA	92
E.5.5. RAYOS X	92
E.6. TRATAMIENTO	92
E.7. PROFILAXIS	93
CAPITULO 3: CONCLUSIONES	94
BIBLIOGRAFIA	98

Introducción.

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico que afecta a varios millones de personas, calculándose que entre el 2 y el 4% de la población mundial es diabética; en México existen aproximadamente 4 millones de personas que padecen la enfermedad.

El síndrome de la diabetes mellitus se debe a una falta relativa o absoluta de insulina, lo que provoca una elevación de los niveles de glucosa sanguínea y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y proteínas. La cetoacidosis diabética (CAD) y el coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (CHHNC), son dos complicaciones agudas que pueden amenazar la vida del paciente; a menudo, los casos de muerte en relación a estas dos condiciones patológicas se deben a una factor precipitante subyacente, como un accidente cardiovascular o una infección.

Las infecciones se presentan con mayor frecuencia en pacientes diabéticos a diferencia de aquellos que no lo son, además de que la infección en sí juega un papel adverso en el control metabólico de este padecimiento.

Entre las infecciones que afectan al diabético, y de las cuales se ocupa el presente trabajo, encontramos

a las micosis oportunistas: candidosis, mucormicosis, geotricosis, eritrasma y aspergilosis. Estas micosis son producidas por hongos saprófitos inócuos, que en condiciones normales no generan enfermedades al hombre, pero dadas las condiciones que imperan en la diabetes mellitus, y aunado a ciertas características del hongo, como adaptación a la temperatura corporal (37°C), a cambios en las condiciones bioquímicas y posibilidad de contacto con el huésped, ocasionan que la infección se presente.

Los objetivos del presente trabajo monográfico son:

1. Describir las características generales presentes en el paciente diabético que lo predisponen a sufrir una infección oportunista.
2. Señalar la importancia de las infecciones micóticas oportunistas en el diabético y los factores que favorecen a cada una de ellas.
3. Describir las características de los distintos agentes etiológicos que ocasionan una micosis oportunista, así como sus formas clínicas que puedan ayudar a su rápido diagnóstico.
4. Presentar algunas de las medidas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de las micosis oportunistas y sus beneficios.

CAPITULO 1: G E N E R A L I D A D E S .

1.1. Definición.

Trastorno metabólico causado por una falta relativa o absoluta de insulina, y que se caracteriza por una elevación excesiva e inapropiada de la glucosa sanguínea, acompañada de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y proteínas. Su manifestación más grave es la cetoacidosis diabética. Las afecciones vasculares consisten en aterosclerosis inespecífica acelerada (envejecimiento prematuro) y una microangiopatía específica, que afecta sobre todo ojos y riñones. Se observa en el enfermo poliuria, polidipsia y pérdida de peso a pesar de la polifagia. El síndrome puede ser asintomático, o bien presentarse como una enfermedad aislada de cualquier órgano o sistema. La cetoacidosis fulminante puede ser el primer signo, aunque a menudo también se manifiesta por una de las complicaciones que se presentan a largo plazo, como son úlceras de los pies, retinopatía o proteinuria. (2, 3, 4)

1.2. Cronología.

La diabetes mellitus es un padecimiento conocido desde la antigüedad y que ha acompañado al hombre a lo

largo de su historia. Los hechos que a continuación se presentan ilustran lo anterior, así como algunos de los muchos esfuerzos realizados por comprender y combatir esta enfermedad. (3, 4)

- En Egipto se hicieron descripciones de la enfermedad desde hace 3000 años.
- Los escritos médicos chinos mencionaban un síndrome de polifagia, polidipsia y poliuria, indicando con esto que probablemente se trata de la enfermedad.
- En la India, 400 años a. C., Charak y Susrut hicieron notar lo dulce de la orina y la correlación entre la obesidad y la diabetes.
- En el principio de la era cristiana, los romanos Areteo y Celso describieron la enfermedad y le dieron el nombre de diabetes (sifón) mellitus (melli: miel o azúcar).
- 1000 años d. C., el árabe Avicena mencionó la correlación de la diabetes con la gangrena.
- En el siglo XVI, Paracelso inició el estudio químico de la orina diabética.
- 1675. Willis describió la dulzura de la orina diabética "como si estuviera impregnada de miel".
- 1686. Morton hizo notar el carácter hereditario de la enfermedad.
- 1775. Dobson comprobó que la dulzura de la orina se

debía a azúcar y sugirió que no era formada de ovo por el riñón, pero éste era el que extraía el azúcar del cuerpo.

- 1859. Bernard demostró el contenido elevado de glucosa en la sangre diabética y reconoció la hiperglucemia como un signo cardinal de la enfermedad.
- 1869. Langerhans, siendo aún estudiante de medicina, describió los islotes celulares del páncreas que ahora llevan su nombre.
- 1921. Banting y Best tuvieron éxito en preparar extractos del páncreas que pudieran corregir la deficiencia.
- 1939. Hagedorn introdujo la primera insulina de acción prolongada.
- 1953. Sanger determinó la estructura química de la insulina de buey.
- 1955. Empleo de agentes hipoglucemiantes bucales del tipo de la sulfonilurea.
- 1960. Nicol y Smith describieron la estructura química de la insulina humana.
- 1964. Katsoyannis (E.U.A.) y Zahn (Alemania), lograron la síntesis de ambas cadenas A y B de la insulina y pudieron combinarlas con material biológicamente activo.
- 1967. Steiner describió una gran molécula de

"proinsulina" que presenta sólo una actividad biológica pequeña. (3, 4, 5)

1.3. Prevalencia.

La diabetes mellitus tiene una distribución mundial y se afirma que alrededor del 2% de la población del mundo la padece (6). Por ejemplo, en Norteamérica anualmente se diagnostican más de medio millón de nuevos casos y se ha predicho que en 1990, habrá por lo menos 20 millones de pacientes diabéticos (1). En México, a pesar de que no se conoce con certeza la incidencia de este padecimiento, se calcula que se encuentra entre el 2 y el 4% de la población general, acompañada de elevados índices de mortalidad (6).

1.4. Herencia.

Se ha establecido, en parte, que la diabetes mellitus es hereditaria, aunque la forma en que esto ocurre está aún sujeto a discusión. Esta idea se basa en la mayor frecuencia de diabetes entre los parientes de diabéticos conocidos. El patrón de herencia se caracteriza por: 1) mayor presentación en las parejas de gemelos idénticos que en los gemelos bivitelinos; 2) la transmisión equilateral del carácter por cualquiera de

los progenitores afectados. El estudio genético se complica debido a que: 1) no obstante que la susceptibilidad a la diabetes es hereditaria, la enfermedad misma no es evidente clínicamente durante años; 2) los estudios genéticos están basados en la existencia de diabetes clínica (fenotipo), y no en la presencia de la disposición genética (genotipo), ya que este último no ha sido observado por el momento; 3) la diabetes es un síndrome, y por ejemplo, la pancreatitis crónica puede asociarse a hiperglucemia indistinguible de la observada en la diabetes genética. (3)

1.5. Clasificación.

Antes de 1979, no existía un criterio uniforme con respecto a la clasificación de la diabetes mellitus. En este año, el "National Diabetes Data Group" (E.U.A), publicó el documento "Clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías de intolerancia a la glucosa", proporcionando con esto, criterios adecuados que permiten diferenciar de una manera más clara entre diabéticos y no diabéticos, y clasificar pacientes que muestran anomalías respecto a la tolerancia a la glucosa.

A continuación se muestran las categorías básicas

recomendadas por el "National Diabetes Data Group" a excepción de la división en primaria y secundaria (el término tipo 1 ha sido frecuentemente usado como sinónimo de diabetes insulino-dependiente y tipo 2 como equivalente a diabetes no insulino dependiente).

A. Primaria (o espontánea).

1. Tipo 1. Insulino-dependiente (DMID) (anteriormente llamada juvenil).

2. Tipo 2. No insulino dependiente (DMNID) (anteriormente llamada del adulto).

B. Secundaria. Asociada con ciertas condiciones y síndromes, tales como diabetes pancreática, endocrinopatías, etc.

C. Disminución de la tolerancia a la glucosa.

D. Diabetes gestacional (intolerancia a la glucosa durante el embarazo). (1, 6, 7)

5.A. Diabetes primaria o espontánea.

5.A.1. Diabetes tipo 1 o insulino-dependiente (DMID).

Se caracteriza por disminución o falta de producción de insulina, es decir, que carecen esencialmente de la síntesis de la misma. Aproximadamente un 10% de todos los diabéticos

pertenecen a este grupo. La diabetes tipo 1 afecta a hombres y mujeres con aproximadamente la misma frecuencia y cerca del 50% se diagnostica en la infancia. La mayor parte de los casos de diabetes tipo 1 se desarrolla antes de los 40 años, pero existen numerosas excepciones. La presentación inicial del diabético juvenil puede ser debida a: 1) cetoacidosis; 2) hiperglucemia marcada, deshidratación y colapso sin cetoacidosis, principalmente coma hiperosmolar o 3) una situación intermedia entre las dos formas anteriores; usualmente no se observa obesidad en estos pacientes.

(3, 4)

A.1.a. Etiología. El desarrollo de la diabetes tipo 1 es aparentemente multifactorial, dado que parecen desempeñar un papel en ella los factores infecciosos, genéticos e inmunológicos, existiendo posiblemente una íntima relación entre los dos últimos. (1)

1. Transmisión genética. En la diabetes tipo 1 es difícil de definir, debido a que las influencias ambientales ejercen un papel significativo. Pyke y Nelson (1), estudiaron la evolución de gemelos idénticos después de que uno de ellos desarrollara una diabetes tipo 1, descubriendo sorprendentemente que el otro gemelo desarrollaba DMID sólo en el 50% de los casos,

aunque su constitución genética era idéntica a la del hermano afectado, lo que sugiere que posiblemente esté influida más por el ambiente, a la inversa de otras enfermedades hereditarias.

2. Tipos HLA. El HLA-DR3 y HLA-DR4 muestran una gran relación positiva con la diabetes insulino-dependiente en caucásicos, negros estadounidenses y México-estadounidenses, observándose también en los primeros, que los subtipos HLA-B8 y HLA-B15, muestran alta correlación con este padecimiento. La presencia de HLA-B8 también se correlaciona con la existencia de anticuerpos circulantes contra los antígenos de las células de los islotes en pacientes con diabetes tipo 1.

(1, 8)

3. Infecciones virales. Se ha dicho que la diabetes juvenil posiblemente se deba a destrucción viral de células beta y algunos estudios han demostrado que ocurre en grupos asociados con ciertas epidemias virales comunes (por ejemplo, coxsackie virus del grupo B). En 1977, Cudworth llevó a cabo un análisis prospectivo de 100 pacientes que desarrollaron una DMID; se observó que casi el doble de nuevos casos de diabetes se diagnosticaban durante la primavera o el otoño, época en la que prevalecen las infecciones virales. Los estudios

serológicos indicaron que la mayoría de los diabéticos diagnosticados en esta época, mostraban una elevación de los títulos de anticuerpos contra virus coxsackie B1 y B4, además de mostrar también una frecuencia significativamente más elevada de los subtipos HLA-BB y B15. (8)

4. Autoinmunidad. Estudios recientes señalan que más del 50% de pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente de inicio en la juventud (DMID), expresan anticuerpos contra receptores de insulina (predominantemente IgM). Se sabe que la variación en la frecuencia de anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), especialmente en diabéticos sin otros trastornos autoinmunitarios (órgano-específicos), está relacionado con la duración de la diabetes; estos anticuerpos que se hallan en el 70-85% de los casos al momento del diagnóstico, tienden a desaparecer del suero después de un año aproximadamente. Se ha observado la persistencia de ICA, varios años después del inicio de la diabetes en relación con poliendocrinopatías autoinmunes y en algunos estudios, con la presencia de HLA-BB y HLA-DR3. Los anticuerpos contra las células de los islotes son exclusivamente IgG, la mayor parte de las subclases IgG2 e IgG4. Aproximadamente 70% de los ICA presentes al momento del diagnóstico fijan

complemento, pero esta proporción declina a menos del 50% en los enfermos antiguos. (8)

MacLaren (8), empleando la técnica de inmunofluorescencia indirecta, reportó que las células de insulinoma de tejido humano cultivado, son útiles para la identificación de autoinmunidad humoral en diabéticos. Los anticuerpos que reaccionan en este sistema son tanto IgM como IgG y se encontraron en 87% de diabéticos tipo 1 aparentemente en forma independiente a la duración del padecimiento.

A.1.b. Manifestaciones clínicas. La diabetes mellitus insulino dependiente es casi siempre sintomática a los pocos días de su instalación, siendo muchos de estos síntomas causados por elevación de los niveles séricos de glucosa (hiperglucemia). Son manifestaciones clínicas de la diabetes tipo 1:

1. Poliuria (aumento de volumen urinario), provocada por una diuresis osmótica de glucosa, ya que cuando los riñones reciben una carga de glucosa sérica mayor de 180 mg/dl (umbral renal), la totalidad de la glucosa filtrada no puede ser reabsorbida en forma normal y es excretada en la orina, y como debe estar acompañada de agua para su solubilización, es frecuente observar la excreción de un volumen urinario de 2000 ml por día o

más en pacientes hiperglucémicos, en los cuales la cantidad de glucosa excretada puede ser considerablemente elevada.

2. Polidipsia (aumento de la sed) asociado a menudo con polifagia (aumento de apetito), aunque con referencia a esto último, usualmente se observa pérdida de peso a consecuencia de la disminución del efecto anticatabólico de la insulina, produciéndose también pérdida importante de nitrógeno, potasio y sodio.

3. Cetoacidosis, que se define como la presencia de niveles elevados de cetonas en la sangre (cetonemia), conjuntamente con un estado de acidosis (metabólica). Debido a la dependencia absoluta de insulina exógena que muestran los pacientes con diabetes tipo 1, estos se encuentran en una situación de mayor riesgo de desarrollar una cetoacidosis. (1)

5.A.2 Diabetes tipo 2 o no insulino-dependiente (DMNID).

Se define como insulino-independiente (a menudo, aunque no siempre, no requiere de tratamiento con insulina) y resistente a la cetosis (8). Generalmente aparece después de los 40 años y en el 80% de los casos hay obesidad y no se encuentran anticuerpos circulantes contra las células insulares. (6, 7)

A.2.a. Etiología. Los factores que pueden ser responsables de la diabetes tipo 2 son:

1. Genéticos. La transmisión genética parece ejercer un papel importante en la diabetes tipo 2. Los estudios de gemelos llevados a cabo por Pyke-Nelson (1), mostraron que cuando un gemelo idéntico desarrolla diabetes tipo 2, la probabilidad de que el otro la padezca en el curso de pocos años es mayor del 90%.

2. Obesidad. Más de dos tercios de los diabéticos del tipo 2 muestran un peso corporal excesivo en el momento en que se les diagnostica la diabetes. La obesidad trae como consecuencia una disminución de la cantidad de receptores para insulina en los tejidos blanco, y por consiguiente, también una disminución de la acción de la insulina. (3, 4)

3. Envejecimiento, inactividad física, estilo de vida occidental y empleo de drogas que interfieren con la actividad de la insulina o de los receptores para la misma. (4)

4. Defectos moleculares como receptores anormales para insulina, o deficiencia posterior a la fijación de insulina a nivel de los receptores. (5)

5. Autoanticuerpos que compiten con la insulina por su

unión a los receptores tisulares (anticuerpos antirreceptores). Un pequeño número de pacientes puede adquirir resistencia notable a la insulina en base a los anticuerpos (autoanticuerpos), y en la mayoría de los sueros estudiados, la actividad residía en las moléculas policlonales de la clase IgG, aunque también se encontró actividad de IgM. (8)

A.2.b. Manifestaciones clínicas. La diabetes tipo 2 puede ser asintomática o bien, sus síntomas pueden ser leves o estar enmascarados por los de otras enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca, artritis o enfermedad vascular periférica, aunque algunos muestran todos los síntomas típicos de la hiperglucemia, es decir, poliuria, polidipsia, apetito excesivo y pérdida de peso. Es poco usual que se pueda desarrollar cetoacidosis, sin embargo, una situación de estrés puede asociarse con un grado de resistencia a la insulina, suficiente para permitir la aparición de un estupor hiperosmolar o incluso de una cetoacidosis. Con frecuencia se descubre la existencia de diabetes indirectamente en pacientes que son internados por colecistitis aguda, celulitis, neumonía, cataratas, fractura de cadera o infarto al miocardio. Más a menudo, este padecimiento se diagnostica cuando los análisis de

un control de rutina muestran la presencia de una hiperglucemia en ayunas o posprandial. (1, 3, 4)

Algunos de los síntomas que pueden orientar hacia la investigación de una posible diabetes tipo 2 son:

1. Vaginitis. La hiperglucemia induce particularmente la proliferación vaginal de Candida. Se estima que aproximadamente una de cada tres mujeres que presentan vaginitis candidósica es consecuencia de la diabetes mellitus.

2. Miopia. Cuando un adulto exhibe trastornos miópicos, frecuentemente existe una diabetes subyacente.

3. Forúnculos. Los diabéticos pueden tener severas infecciones cutáneas debidas generalmente a estafilococos.

4. Síndrome del túnel carpiano. La compresión del nervio medio es constante. En general, el síntoma más temprano consiste en trastornos de la sensibilidad a nivel de los tres dedos centrales de la mano.

5. Neuropatía periférica. Los síntomas pueden ser ardor bilateral y simétrico de los pies, pérdida de reflejos a nivel del tobillo y la rodilla, y a menudo se detecta una disminución de la sensación vibratoria, dolorosa y

postural. (1)

5.B. Diabetes secundaria.

En un pequeño porcentaje de casos de diabetes (menos del 10%), los trastornos del metabolismo son secundarios a un síndrome específico más que a las causas genéticas y ambientales (1). Dentro de la diabetes secundaria se incluyen:

1. Hemocromatosis. Es una enfermedad hereditaria que se produce por depósito de hierro en diversos tejidos como hígado, piel e hipófisis, afectando también el páncreas endócrino.

2. Pancreatitis. El páncreas endócrino también es afectado por la destrucción y cicatrización, consecuencia de una pancreatitis aguda o crónica. Si un paciente desarrolla una pancreatitis crónica calcificada, puede producirse una destrucción suficiente de los islotes como para causar una diabetes por deficiencia de insulina.

3. Diabetes por estrés. Durante el estrés grave, el notable aumento de las catecolaminas circulantes y la activación de nervios simpáticos del páncreas endócrino, inducen a la supresión de liberación de insulina y a la liberación de glucagón.

4. Exceso de hormona de crecimiento. El exceso de hormona de crecimiento a menudo provoca una alteración de los efectos de la insulina. Aproximadamente 20 a 50% de los pacientes con acromegalia, han mostrado tener diabetes franca o intolerancia a la glucosa. En todos los casos existe depresión de la sensibilidad a la administración de insulina.

5. Síndrome de Cushing. El hipercortisolismo antagoniza la acción de la insulina, y su efecto mineralocorticoide puede provocar una reducción de potasio que altera la secreción de insulina. El exceso de glucocorticoides, produce una intolerancia a la glucosa o signos clínicos de diabetes franca en uno de cada cinco adultos.

6. Otras enfermedades endócrinas y metabólicas. Gran número de enfermedades metabólicas y endócrinas se asocian con mayor frecuencia a la diabetes de lo que puede esperarse en la población general. Esto incluye síndrome de Prader-Willi, enanismo sexual ateliótico, ataxia de Friedreich, atrofia óptica y sordera nerviosa, síndrome de Turner y muchos otros. (1, 4)

5.D. Diabetes gestacional.

El embarazo ejerce una acción diabetogénica definitiva en las mujeres predispuestas. Al principio,

la diabetes se hace sólo aparente durante el embarazo y desaparece después del parto. El carácter pasajero del trastorno, traduce la incapacidad de las células insulares para satisfacer las necesidades aumentadas de insulina generadas por el medio interno general del embarazo, particularmente durante el segundo y tercer trimestres. Rara vez persiste, pero con frecuencia, varios años o decenios después, se desarrolla la diabetes permanente. Hay pruebas de que el factor hormonal, como el lactógeno placentario y la destrucción acentuada de la insulina endógena por la placenta, ayuda a precipitar la diabetes. (3, 6)

1.6. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus.

1.6.1. Cetoacidosis diabética.

Se presenta como complicación frecuente de la diabetes insulino-dependiente y puede ser la primera manifestación del estado diabético.

1. Rasgos bioquímicos.

- Debido al fracaso de las principales acciones de la insulina, los procesos metabólicos dominantes son la movilización de triacilgliceroles del tejido adiposo y la gluconeogénesis hepática.

- La oxidación de los ácidos grasos, realizada principalmente por el hígado, forma grandes cantidades de acetil-CoA, y debido a la poca disponibilidad de oxalacetato, se desvía para formar acetato y D-3-hidroxiacetato (llamados cuerpos cetónicos). (5, 8)
- La excreción de cuerpos cetónicos perturba el equilibrio ácido-base (acidosis) y causa una deshidratación posterior.
- Las proteínas son degradadas a aminoácidos, que son empleados para aumentar la gluconeogénesis. La glucosa abandona el hígado en grandes cantidades, pero no es eficazmente utilizada por los músculos o por el tejido adiposo, debido a la disminución de la acción insulínica, ocasionando hiperglucemia. En el curso de algunas horas es posible detectar la excreción de más de 150 g de glucosa en la orina. Cuando se desarrolla una hipovolemia, la capacidad renal de concentración disminuye y se excreta una mayor cantidad de agua, lo que contribuye al agravamiento de la misma.
- Aumento del movimiento de potasio desde el espacio intracelular hacia el extracelular y finalmente hacia la orina, lo que produce una reducción del potasio orgánico total. También hay excreción en la orina de sodio y amonio. (1)

2. Rasgos clínicos.

- Los síntomas tempranos de la cetoacidosis usualmente son inespecíficos. La poliuria, la sed y la polidipsia, pueden ser tan habituales en pacientes con diabetes insulino-dependiente, que no permiten anticipar una complicación.
- La instalación de los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolores abdominales vagos) suelen indicar la progresión hacia la cetoacidosis.
- Comúnmente se observa en los pacientes respiración rápida y profunda (respiración de Kussmaul-Kien), y en todos los casos, el olor de acetona en el aire espirado proporciona un indicio adecuado para el diagnóstico.
- Otros signos clínicos incluyen: sequedad en la piel y boca, extremidades frías, leve hipotermia, distensión abdominal y ausencia de reflejos.
- Aproximadamente uno de cada 10 pacientes presentan un estado clínico de shock. (1, 7)

3. Diagnóstico y hallazgos de laboratorio.

Si el paciente presenta un pH bajo, una P_{CO_2} reducida y una reacción positiva de ácido acetoacético,

puede afirmarse que existe una cetoacidosis diabética si la glucemia es elevada. (1)

1.6.2. Coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico.

Es una complicación muy similar a la cetoacidosis diabética (CAD), y la razón precisa por la cual un paciente presenta un CHNC y otro desarrolla una CAD no se conoce. Un 95% de todos los pacientes con CHNC, padecen una diabetes tipo 2. Por lo general se observa en edad adulta, pero es más frecuente en personas de edad avanzada, habitualmente ancianos (aunque se ha descrito en gente joven). (1)

1. Rasgos bioquímicos.

A diferencia de la CAD, el CHNC presenta:

- La osmolalidad sérica algo más elevada (usualmente 350 a 450 mOsm/kg).
- Elevación extrema de glucosa sanguínea (valores de 1000 mg/dl o más no son raros).
- Ausencia o discreta cetonemia.

2. Rasgos clínicos.

- La deshidratación es el rasgo cardinal del CHNC. En

las dos terceras partes de los casos, se han presentado los síntomas prodrómicos de polidipsia, poliuria y glucosuria.

- Choque, hiperpirexia, taquicardia, hipotensión postural e hiperventilación (en ocasiones con respiración tipo Kussmaul). La piel muestra una turgencia disminuida, las membranas mucosas se encuentran secas y los ojos se observan hundidos.
- Los trastornos neurológicos son diversos y pueden incluir hiperreflexia, desorientación moderada y coma.
- Las condiciones precipitantes comunes incluyen el infarto al miocardio, embolia pulmonar, pancreatitis aguda, sepsis, insuficiencia renal e infarto cerebral.

(1, 3, 4)

3. Hallazgos de laboratorio.

- Nivel elevado de glucosa sanguínea, en general, mayor de 600 mg/dl.
- Ausencia o ligera elevación de acetona en plasma.
- BUN elevado (menor de 50 mg/dl), creatinina elevada, electrolitos normales a elevados y osmolaridad en suero elevada en forma característica.
- pH sanguíneo normal o ligeramente por debajo de lo

normal, aunque en raros casos puede existir una acidosis láctica por perfusión deficiente. (1, 3, 4)

1.7. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.

1.7.1. Alteraciones vasculares.

Los enfermos diabéticos presentan dos tipos fundamentales de alteraciones vasculares: la microangiopatía y la aterosclerosis, las que pueden aparecer juntas o aisladamente y causar diferentes formas de daño tisular y orgánico. (10)

1. Microangiopatía. Este término anatómico, se emplea para describir lesiones degenerativas en los vasos sanguíneos de pequeño calibre, como arteriolas, capilares y vénulas, distribuyéndose ampliamente por el organismo, y siendo la responsable de la retinopatía, nefropatía, neuropatía y dermopatía. Estas lesiones se caracterizan por el engrosamiento de la membrana basal de estos vasos. El examen anatomopatológico de la piel aparentemente normal del diabético, ha mostrado cambios en los pequeños vasos dérmicos, indicando que la microangiopatía diabética es un proceso generalizado. Estas alteraciones se producen en diabetes tipo 1 y tipo 2. (1, 10)

2. Aterosclerosis. La diabetes en todas las edades, está asociada con aterosclerosis. Altera las arterias medianas y anchas y la lesión primaria es la placa arterial formada por diversas células, grasa, tejido fibroso y calcio, y puede complicarse presentando ulceración, calcificación, hemorragia y trombosis. Las arterias periféricas están lesionadas de mayor gravedad y la gangrena en los pies causada por isquemia, es 70 veces más frecuente en diabéticos. Las secuelas clínicas comunes, como son infarto del miocardio, trombosis cerebral, nefrosclerosis arteriolar y lesiones isquémicas de piernas y pies, sigue siendo la principal causa de muerte en los diabéticos. (4, 10)

1.7.2. Retinopatía.

La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en el adulto. Los pacientes diabéticos están expuestos a un riesgo de ceguera 13 veces mayor que los individuos no diabéticos (1). Alrededor de dos tercios de los diabéticos con 15 años de enfermedad, y más del 90% de los que tienen 30 o 40 años con el padecimiento, tienen signos de retinopatía diabética.

1.7.3. Nefropatía diabética.

La insuficiencia renal crónica representa la causa principal de muerte (que se ha estimado aproximadamente en un 40%) en pacientes con diabetes tipo 1 (4). Aunque muchas lesiones separadas pero relacionadas, contribuyen a la aparición de una insuficiencia renal en el paciente diabético, la glomeruloesclerosis es la causa más frecuente, progresiva y característica. A medida que la enfermedad renal progresa, la proteinuria se convierte en un hallazgo de laboratorio frecuente, esto debido al engrosamiento de la membrana basal de los túbulos, la cual es más permeable a las macromoléculas. Según progresa la lesión, todo el glomérulo puede ocluirse por completo, con pérdida de la función renal, uremia y muerte. La pielonefritis, complicación frecuente, es una manifestación local de la susceptibilidad aumentada a las infecciones. . (1, 3, 4, 6)

1.7.4. Enfermedades nerviosas.

En casi todos los diabéticos que han padecido la enfermedad durante más de 20 años, existe algún tipo de neuropatía. Algunas lesiones probablemente sean secundarias a una vasculopatía diabética, mientras que otras presentan una patogenia aparentemente metabólica.

Los mecanismos de la lesión nerviosa incluyen: 1) aumento de la incorporación de glucosa por células de Schwann en los nervios periféricos, produciéndose conversión enzimática de glucosa a fructosa, con lesiones osmolares intracelulares secundarias al "almacenamiento" de sorbitol; 2) defectos en la síntesis de mielina; 3) deficiencia de mioinositol; 4) glucosilación excesiva de las proteínas y 5) infarto de un nervio secundario a anomalías anatómicas en las arteriolas. (1)

1.8. Diagnóstico de la diabetes mellitus.

Frecuentemente, el diagnóstico de la diabetes mellitus es sugerido por antecedentes de polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso (3). La sospecha clínica se confirma por pruebas de laboratorio como las que a continuación se mencionan:

1.8.1. Glucosa plasmática en ayunas.

El diagnóstico de la diabetes mellitus, se establece mediante la demostración de una glucemia en ayunas superior a los 140 mg/dl en niños y adultos que no padecen enfermedades intercurrentes, son ambulatorios y han ingerido una dieta normal. La glucemia en ayunas puede ser normal o límite y, en este caso, la obtención de varias cifras que excedan los 200 mg/dl dos horas

después de las comidas, es suficiente como para establecer el diagnóstico. (1)

1.8.2. Prueba de tolerancia a la glucosa.

Cuando los valores en ayunas y posprandiales son normales, es necesario efectuar una prueba de tolerancia a la glucosa(1). Con esta prueba, se trata de demostrar la incapacidad de un individuo para metabolizar de manera apropiada la carga de glucosa. (4)

a. Dosis.

75 g de glucosa es la cantidad que permite la mayor discriminación en los adultos. En los niños, la dosis es de 1.75 g de glucosa por kg de peso ideal.

b. Procedimiento.

b.1. Deberá efectuarse después de que el paciente ha ayunado de 10 a 14 horas.

b.2. Se recogerá una muestra sanguínea en ayunas y después, el paciente beberá una solución de glucosa. El tiempo cero es el momento de la ingestión de la glucosa y la solución debe ser bebida en el curso de 5 min.

b.3. Se obtienen muestras sanguíneas a los 60, 90 y 120 min, siendo preferible determinar la glucosa en el

plasma venoso.

b.4. Los métodos aceptados para la determinación de glucosa incluyen el de la glucosa oxidasa, hexoquinasa y el de la o-toluidina. Respecto al método, el médico necesita conocer: 1) si se usa sangre capilar o venosa (la glucosa en la sangre capilar es más alta); 2) si la glucosa fué determinada en sangre total o en plasma (el plasma o el suero darán valores más elevados que la sangre total); 3) que técnica en particular se ha empleado en la medición. (1, 3, 6)

c. Resultados.

En la actualidad, una comisión internacional patrocinada por los National Institutes of Health de E.U., ha recomendado los siguientes criterios:

c.1. Cuando hay hiperglucemia en ayunas, la diabetes manifiesta se diagnostica si el valor de glucosa correspondiente a las dos horas son mayores de 200 mg/dl.

c.2. Las cifras intermedias entre lo normal y la diabetes franca (140-200 mg/dl) a las dos horas, más una cifra mayor de 200 mg/dl entre los 30 y 90 min, se define como trastorno de tolerancia a la glucosa. (6)

1.8.3 Hemoglobina glucosilada.

La porción aldehído de la glucosa puede condensarse, en forma espontánea y no enzimática, con grupos amino proteicos accesibles. En condiciones de elevada concentración de glucosa, hay formación de un mayor número de proteínas glucosiladas. La formación de estas, refleja la concentración de glucosa sérica y es de utilidad como un índice a largo plazo, del control de glucemia en los diabéticos. La hemoglobina es la proteína glucosilada que con mayor frecuencia se determina. Dado que la vida máxima promedio de un eritrocito es de aproximadamente tres meses, el porcentaje de glucohemoglobina presente en cualquier momento, refleja el nivel promedio de glucosa de varias semanas anteriores. En diabéticos mal regulados, la hemoglobina glucosilada aumenta hasta 12 a 15% en comparación a 4 a 6% en personas normales. (1, 6)

1.9. Tratamiento de la diabetes mellitus

Los objetivos en el tratamiento del enfermo diabético son:

1. Corregir las anormalidades metabólicas subyacentes, con el fin de remediar los síntomas diabéticos.

2. Logro y mantenimiento del peso corporal ideal.
3. Prevenir, o cuando menos retardar, las complicaciones crónicas.
4. Contener la aterosclerosis elevada inespecífica, a la cual el diabético es muy susceptible.
5. Adaptación psicosocial normal.
6. Prevención de la hipoglucemia u otras complicaciones de la terapéutica. (3, 6)

1.9.1. Dieta.

Los requerimientos calóricos básicos en los pacientes diabéticos, están indicados por el peso ideal, la actividad física y la ocupación del paciente. La cantidad de calorías ingeridas por un diabético, debe ser igual a las calorías consumidas si su peso es ideal. En los niños en particular, este debe ser suficiente para lograr el crecimiento y desarrollo deseados.

La frecuencia de las comidas y la cantidad de calorías ingeridas en cada una, deben ser cuidadosamente integradas al tipo de tratamiento insulínico del paciente diabético. Es necesario tener en cuenta, tanto el tipo de diabetes, como la cantidad de insulina

empleada. (1, 3)

1.9.2. Ejercicio.

El ejercicio es tan importante como la dieta, tanto en la diabetes tipo 1 o tipo 2. En el caso de la diabetes tipo 1, el ejercicio aumenta la velocidad de ingreso de glucosa en los tejidos insulino-dependientes, tal vez debido a un aumento en el número de receptores de insulina. Se recomienda que el diabético tipo 1 planifique sus actividades, con la finalidad de evitar una hipoglucemia. En la diabetes tipo 2, no se asocia el ejercicio con el riesgo de hipoglucemia, pero existe, claramente, un mejor control de la glucemia si el ejercicio se realiza con intervalos regulares. (1)

1.9.3. Insulina.

La insulina es una hormona polipeptídica que desempeña funciones clave en la integración del metabolismo energético. Aumenta la velocidad de síntesis de glucógeno, ácidos grasos, proteínas y estimula la glucólisis, promoviendo la entrada de glucosa, algunos otros azúcares y aminoácidos, en las células musculares y adiposas. Inhibe procesos catabólicos, como la degradación de glucógeno y grasas, y disminuye la

gluconeogénesis. En resumen, la insulina promueve procesos anabólicos e inhibe otros catabólicos en músculo, hígado y tejido adiposo. (5)

El uso de insulina está bien indicado en el paciente diabético juvenil y de tipo adulto, en quienes la dieta ha resultado insuficiente para mantener concentraciones satisfactorias de glucosa, tanto en ayunas como en estado posprandial. Su empleo es indispensable en la cetoacidosis diabética. Su vida media endógena es corta cuando se absorbe del sitio subcutáneo de la inyección. La complicación más frecuente es la hipoglucemia, la cual puede deberse a una sobredosificación de insulina, omisión o demora de las comidas, intensa actividad física y errores en la técnica de inyección. (3, 6)

1.9.4. Agentes hipoglucemiantes bucales.

Se utilizan en la terapéutica de la diabetes del adulto, siempre y cuando, esta no sea del tipo cetósico y no se haya podido controlar únicamente con dieta. Los hipoglucemiantes bucales no tienen relación con la insulina, ni pueden reemplazarla en la cetoacidosis diabética. Existen dos tipos: las sulfonilureas y las biguanidas; estos agentes se recomiendan sólo si: 1) Las

medidas dietéticas han fallado; 2) si el paciente rehúsa utilizar insulina, y 3) si se contempla su uso durante un plazo relativamente corto. (3)

CAPITULO 2: I N F E C C I O N Y D I A B E T E S .

2.1. Introducción.

Los pacientes diabéticos presentan con mayor frecuencia y más severamente infecciones, que aquellos individuos que no lo son, además de que la infección en sí, juega un papel adverso en el control metabólico de este padecimiento. Se ha encontrado una flora patógena múltiple: microorganismos grampositivos, gramnegativos, anaerobios y hongos, siendo la más común de este último la colonización mucocutánea, principalmente en diabéticos pobremente controlados. En particular, los microorganismos que con mayor frecuencia causan infección en el paciente diabético son S. aureus, C. albicans y dermatofitos. (11, 12)

El reducido suministro neurovascular, la xerosis, los cambios de pH y el incremento de los niveles de glucosa en la piel, son responsables, en parte, de la disminución de la resistencia local de los diabéticos. Estudios de los mecanismos de defensa en pacientes diabéticos y en modelos animales experimentales, con o sin cetoacidosis, muestran una disminución en la capacidad de los granulocitos para desempeñar una cantidad vital de funciones de defensa. (12, 13)

2.2. Factores que predisponen al paciente diabético a la infección.

2.2.1. Nivel de glucosa en piel y saliva.

Estudios realizados por Urbarch y Lentz (10) en pacientes sanos, han mostrado que los valores cutáneos de glucosa, después de la administración de la misma por vía oral, muestran tendencia a conservar valores altos durante más tiempo que en la sangre, fenómeno más acentuado en el diabético, al que dieron el nombre de "glucohistequia cutánea", que aplicaron al valor elevado de azúcar en la piel acompañado de glucemia normal en ayunas. Cifras más altas de glucemia se han encontrado en diabéticos que además presentaban ciertas dermatosis.

Se ha observado que el nivel de glucosa en saliva de pacientes diabéticos es elevado, lo cual estimula el desarrollo de microorganismos capaces de producir infección bucal. (15)

2.2.2. Cetoacidosis.

Este es uno de los factores predisponentes más importantes; se le asocia principalmente con mucormicosis, ya que un alto porcentaje de los individuos que presentan la infección padecen diabetes, siendo los pacientes con cetoacidosis los que presentan

mayor riesgo (9, 19). Al parecer, el desarrollo de estos hongos se ve favorecido por el medio rico en glucosa y el pH bajo que impera en este tipo de complicación aguda, además de que se ha reportado una disminución en la actividad inhibitoria del suero sobre el desarrollo de estos hongos. A la fracción sérica que produce dicha inhibición se le ha llamado fracción fungistática, cuya naturaleza química es aún tema de especulación.

(17, 18, 19)

2.2.3. Función de los leucocitos polimorfonucleares.

La mayor parte de la energía para las funciones de los leucocitos polimorfonucleares (PMN), se deriva del metabolismo de la glucosa, y puesto que varias enzimas clave en este proceso son dependientes de insulina, la disminución en las funciones de los leucocitos puede ser consecuencia de defectos metabólicos presentes en el diabético insulino-deficiente. En la producción de un grupo de agentes microbicidas altamente reactivos, mediante la reducción parcial de oxígeno ("estallido respiratorio"), intervienen cuatro componentes para su realización; Uno de estos es la reducción de oxígeno (O_2) a superóxido (O_2^-), usando NADPH como donador del electrón, y cuya integridad funcional puede probarse mediante el empleo del colorante nitroazul de tetrazolio

(NBT), que al reaccionar con el $O_2^{\cdot -}$ generado por el "estallido respiratorio" se reduce, convirtiéndose de amarillo, a formazán insoluble de color azul. En relación con esto último, se ha observado que en pacientes diabéticos la capacidad reductiva de NBT por parte de los PMN está disminuida. (8, 12, 23)

Los leucocitos de pacientes diabéticos, con o sin cetoacidosis, presentan un decremento tanto en la quimiotaxis como en la fagocitosis, ambos procesos energético-dependientes. El defecto es revertido con terapia de insulina; se ha notado además, que la actividad fagocítica de los PMN de diabéticos bien controlados es normal. (14, 16, 20)

Se ha encontrado también una disminución en la capacidad de destrucción intracelular por parte de los leucocitos de pacientes diabéticos, con o sin cetoacidosis, fenómeno tal vez debido a una deficiente producción de H_2O_2 , ya que en presencia de esta sustancia y haluros, la mieloperoxidasa cataliza las reacciones microbicidas (8, 21). Bagdade (31), demostró además que en este tipo de pacientes, los PMN presentan baja adherencia al endotelio, fenómeno previo a la diapedesis.

2.2.4. Factores locales.

La insuficiencia vascular, debida a lesiones degenerativas en vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, influye en los mecanismos de defensa del paciente diabético ya que: 1) disminuye el flujo de sangre a los tejidos periféricos, 2) disminuye la concentración de oxígeno en los tejidos, favoreciendo de este modo, el crecimiento de microorganismos microaerófilos y anaeróbicos.

Las alteraciones del flujo sanguíneo pueden afectar la cinética de la respuesta local inflamatoria y, junto con la hipoxia en el tejido, influye directamente en la función bactericida dependiente de oxígeno de los leucocitos.

La neuropatía sensitiva contribuye al desarrollo de úlceras neuropáticas, sobre todo en áreas sujetas a traumas y presiones, y en especial, bajo los dedos del pie y metatarsianos, en el talón, en zonas de fricción y en callosidades con tratamiento inadecuado, pudiendo desembocar en una infección. La neuropatía autónoma involucra a la vejiga, produciendo retención urinaria y estasis, lo cual predispone al paciente a sufrir una bacteria. (4, 10, 16)

2.3. Características del microorganismo.

En lo que respecta a los hongos capaces de producir una micosis oportunista, podemos mencionar las siguientes características:

1. Deben soportar la temperatura corporal (37°C).
2. Adaptación a cambios en las condiciones bioquímicas y a sustratos más elaborados.
3. Posibilidad de entrar en contacto con el huésped.

A. M U C O R M I C O S I S .

A.1. Definición.

Se atribuye el término mucormicosis, a la enfermedad causada por hongos oportunistas pertenecientes a la clase Zigomycetes, particularmente del orden de los Mucorales, y que en general, se presentan en pacientes comprometidos con inmunodeficiencias, leucemias y diabetes mellitus descompensada. La enfermedad es de curso agudo, y debido a que las hifas invaden la luz y paredes de vasos sanguíneos, se produce trombosis, infarto y necrosis.

(19, 28, 47, 48)

A.2. Sinónimos.

Los más comunes son: Zigomicosis, Ficomicosis, Rhinoficomicosis, Hifomicosis. (47, 49)

A.3. Etiología.

Los hongos causantes de la mucormicosis se incluyen dentro de la clase de los Zigomycetes. Hay tres órdenes pertenecientes a esta clase: Mucorales, Entomophthorales y Zoopagales, de los cuales, el primero es el de mayor número e importancia patológica. Encontramos 14 familias

dentro del orden Mucorales, siendo la familia Mucoraceae la más importante. (19, 27, 48)

Los tres géneros patógenos de la familia Mucoraceae son: Rhizopus, Absidia y Mucor. La distinción entre las especies esta basada en la morfología del ciclo asexual, características fisiológicas y producción de zigosporas. Las consideraciones morfológicas y fisiológicas más importantes son:

1. Presencia y localización de rizoides
2. Longitud y ramificación del esporangióforo.
3. Diámetro del esporangio y forma de la columnela.
4. Persistencia de la pared celular del esporangio.
5. Presencia y forma de la apófisis.
6. Diámetro de la esporangiospora, forma y superficie.
7. Temperatura máxima de crecimiento.
8. Fuente de carbono asimilable.

GENERO	RIZOIDE	COLUMNELA	ESPORANGIO
<u>Rhizopus</u>	Grandes y numerosos	Ovoide	Normal
<u>Mucor</u>	No presenta	Ovoide	Normal
<u>Absidia</u>	Escasos y pequeños	Piriforme	Normal
<u>Cunninghamella</u>	No presenta	Ovoide	Vesiculado

TABLA 1. Micromorfología de los Mucorales. (19)

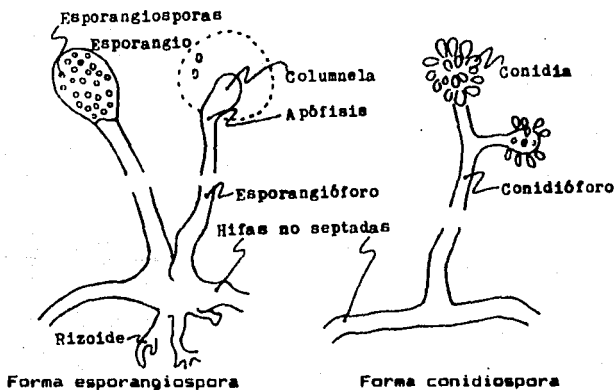


FIG. 1. Representación esquemática de las características morfológicas usadas para distinguir entre los Mucorales patógenos. (27)

A.3.1. Características macroscópicas

Los hongos Mycorales crecen en diversos medios como Sabouraud agar, gelosa sangre, papa dextrosa agar, etc. Se desarrollan entre 48 a 72 horas incubadas a temperatura ambiente, y sea cualquier género y especie son prácticamente iguales: colonias blanco-grisáceas, algodonosas y a menudo llenan el tubo con agar o la caja de Petri. No producen pigmentos.

A.3.2. Características microscópicas.

Presentan hifas anchas, en general no tabicadas (cenocíticas), las cuales sostienen las formas de reproducción por medio de estructuras denominadas esporangióforos, terminando en un engrosamiento que recibe el nombre de columnela, y de donde se origina la membrana que recubre a las esporas (esporangio).

A.3.3. Hábitat.

Tiene hábitat ubicuo, aislándose frecuentemente de la tierra, materia orgánica en descomposición, frutas, diversos alimentos, sobre todo pan de centeno y trigo (esto explica los casos gastrointestinales, por el ingreso de fuertes inóculos al organismo). (19)

A.4. Epidemiología.

Pacientes con cetoacidosis diabética, uremia y aquellos que consumen drogas, están expuestos a padecer la enfermedad. Se asocia también con leucemias, linfoma, quemaduras, tratamiento con esteroides e inmunosupresión natural o inducida. (37, 48)

Refiriéndose en particular a la diabetes mellitus cetoacidótica, esta ha sido considerada por varios autores como el primer factor predisponente, en especial asociado con la variedad rinocerebral (19, 25). Existen también razones que pueden explicar este fenómeno: 1) diversas especies de Rhizopus tienen un activo sistema cetona-reductasa, además de una notable resistencia al pH ácido; 2) disminución de la actividad inhibitoria del suero sobre el desarrollo de estos hongos (factor fungistático, cuya naturaleza bioquímica es desconocida); 3) decremento tanto en la quimiotaxis como en la fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares, así como en la capacidad de destrucción intracelular. Se ha demostrado también baja adherencia al endotelio, fenómeno previo a la diapedesis. (17, 31)

A.5. Aspectos clínicos.

Existen varios tipos clínicos de acuerdo al órgano afectado:

A.5.1. Mucormicosis rinocerebral.

Esta forma característica de mucormicosis, aparece con mayor frecuencia en pacientes diabéticos pobremente controlados (cetoacidóticos). Meyer y cols. (27), han enfatizado la rara ocurrencia de esta enfermedad en personas normales. Otros padecimientos con los cuales se asocia son leucemias, linfomas, inmunodeficiencia y terapia con corticoesteroides. Esta forma puede dividirse en:

1. Rino-órbito-cerebral, la cual es invasiva y puede involucrar las arterias carótida interna y oftálmica.
2. Rino-maxilar, que afecta las arterias palatina y esfenopalatina, resultando trombosis y necrosis del paladar. (49)

La nasofaringe y los senos paranasales, son las principales puertas de entrada de los Zygomycetes. Estos pasajes permiten el acceso de esporas a las estructuras sinusoides y nasales (29). La infección comienza generalmente en la mucosa nasal, paladar o faringe, y se

extiende hacia los senos paranasales; la infección progresa por el etmoides y se propaga a la región retro-orbital, pudiendo extenderse al cerebro a través de la parte superior de la órbita (9, 27, 44). Al progresar la infección, la invasión de las paredes de los vasos sanguíneos (principalmente arterias) provoca infarto y necrosis del tejido circundante, creando con esto serios problemas terapéuticos, ya que los agentes antifúngicos administrados en forma sistémica, no pueden alcanzar el sitio de infección debido a su inadecuada difusión en el área afectada. La infección puede diseminarse a pulmones, tracto gastrointestinal, hígado, bazo, páncreas y médula ósea.

La sintomatología más frecuente es: descargas sanguinolentas oscuras, drenaje de pus necrótico del ojo, letargia progresiva, dolor de cabeza, celulitis periorbital y en algunos casos destrucción del hueso; se ha observado disminución de la función de los nervios craneales II, III, IV y VI, teniendo como resultado proptosis, ptosis, dilatación de las pupilas además de pérdida de la visión seguida de pérdida del movimiento ocular, siendo posteriormente afectados los pares V y VII. (27, 40)

A.5.2. Mucormicosis pulmonar.

Los principales factores que predisponen al paciente que padece mucormicosis son primordialmente: trastornos hematológicos como leucemia, linfoma y severa neutropenia (27). Este padecimiento también se ha reportado en pacientes diabéticos. La vía de entrada es por inhalación de esporas a través del tracto respiratorio. (19)

Experimentalmente, se ha observado que en modelos animales, en los cuales se provocó diabetes, la capacidad para dañar e inhibir la germinación de esporas de Rhizopus, por parte de los macrófagos broncoalveolares, se encuentra disminuida. (33, 50)

La mucormicosis pulmonar es comunmente un proceso invasivo, aunque se han reportado algunos casos de mucor-fungoma ("pelota fúngica"). Se caracteriza generalmente por bronquitis o neumonía inespecífica, con trombosis e infartos. Se observa frecuentemente daño pleural y la sintomatología más común la componen fiebre, tos con expectoración oscura, hemoptisis, disnea y dolor torácico. (19, 32, 103)

Histológicamente, se encuentra invasión de arterias por parte de hifas anchas y no septadas, ocasionando

frecuentemente trombosis e infarto, y dando como resultado, destrucción profunda del parenquima pulmonar.

(32, 48)

Radiológicamente, se observan lesiones que no tienen predilección por un sitio específico del pulmón, aunque en ocasiones se localizan en el lóbulo superior, aprovechando cavidades post-tuberculosas, que se llenan con el crecimiento del hongo hasta formar masas fúngicas similares a la aspergilosis. (19)

A.5.3. Mucormicosis gastro-intestinal.

Se presenta en asociación con problemas crónicos intestinales como colitis amibiana, tifoidea, pelagra, etc. Se han reportado casos en los que el paciente desarrolló la enfermedad al encontrarse bajo terapia con antibióticos y esteroides, o en aquellos sometidos a intubación nasogástrica. Es común en niños, y la vía de entrada es a través de alimentos contaminados. (19, 27)

El órgano que con mayor frecuencia está relacionado con este padecimiento es el estómago. Dannheimer y cols. (45), reportaron el caso de un paciente diabético con mucormicosis gástrica, del cual describieron, post-mortem, el aspecto de los órganos afectados como hígado, bazo y estómago. Con respecto a este último, se

observaron manchas negras en la mucosa y zonas necróticas bien delimitadas, que microscópicamente fueron grandes áreas de infartación, involucrando principalmente a la mucosa y submucosa; se presentaron también numerosos elementos fúngicos (hifas no septadas) en el tejido necrótico y luz y paredes de arterias o venas, ocasionando trombo séptico.

La infección puede extenderse a vesícula biliar, hígado, páncreas y bazo, y puede causar perforación u obstrucción del intestino. El cuadro clínico corresponde a un infarto intestinal, y la sintomatología es dolor difuso, sobre todo en el cuadrante derecho, acompañado de una diarrea negruzca y sanguinolenta, con un aspecto de "sedimento de café". (19, 27)

A.5.4. Mucormicosis cutánea.

Ocurre en pacientes con diabetes, quemaduras, en aquellos que ingieren agentes inmunosupresores o esteroides, y como consecuencia secundaria a una mucormicosis rinocerebral. Se ha encontrado relación también, con el uso de vendas o cintas elásticas adhesivas contaminadas. Como en otras formas de mucormicosis, el microorganismo invade vasos y tejido.

Experimentalmente, Sheldon y cols. (34, 35), demostraron que al inocular intradérmicamente esporas de R. gryzae en animales de laboratorio, eran más susceptibles a desarrollar la enfermedad aquellos que habían sido inducidos, mediante la administración de aloxan, a padecer diabetes.

Se ha observado que los leucocitos de pacientes con quemaduras severas, presentan una disminución en el contenido de tres enzimas: β -glucoronidasa, fosfatasa ácida y lisosima, así como un decremento en la lisis de bacterias; aunado a esto, el desequilibrio electrolítico, que desemboca en desajustes metabólicos, y junto con la región destruida, predisponen notablemente al paciente a sufrir una infección. (31)

Clinicamente, las primeras lesiones cutáneas aparecen como una pequeña mácula, la cual se extiende y ulcera; frecuentemente, hay abundante secreción fétida y purulenta. La biopsia contiene hifas anchas, no septadas y ramificadas. (41)

A.5.5. Miscelánea.

La mucormicosis cardíaca, aunque rara, ha ocurrido en asociación con implantación de prótesis valvulares aórtica y mitral. Se ha reportado el caso de infección

en un paciente sometido a injerto venoso autólogo. Ostitomielitis, sin asociación con mucormicosis rinocerebral diseminada, ha sido vista en pacientes con neutropenia y anemia que han recibido corticoesteroides. Se ha reportado un quiste renal y severa necrosis de médula ósea, ambas infecciones atribuidas a Mucor, en un paciente diabético. (27)

A.6. Diagnóstico.

A.6.1. Examen directo.

En el caso de mucormicosis rinocerebral, la muestra se toma del exudado de las fistulas, de la secreción nasal o de biopsia. En la variedad pulmonar se maneja expectoración del paciente sobre todo en los casos avanzados, ya que en estado inicial, es preferible que la muestra provenga de un lavado bronquial. En la mucormicosis gastrointestinal, se manejan heces fecales que se diluyen y centrifugan. (19)

El examen en fresco se realiza usando potasa (10%) o potasa glicerizada; al microscopio se observan hifas anchas y cenocíticas con ramificaciones generalmente en ángulo recto. En la mayoría de los casos el examen directo es negativo, y en el caso de esputo, se ha encontrado frecuentemente que personas normales,

presentan Zigomycetes como saprófitos en el tracto respiratorio alto, por lo que el valor diagnóstico del examen directo debe ser tomado con ciertas reservas.

(24, 27, 49)

A.6.2. Cultivo.

Se realizan a partir de biopsia, raspando de tejido necrótico o secreciones, de preferencia procurando repetirlos en diversos días, para evitar confusiones con la flora habitual. La mayoría de estos hongos crecen en medios rutinarios en ausencia de inhibidores, siendo los más adecuados Sabouraud agar y papa dextrosa agar. El período de incubación es de 3 o 4 días como mínimo, a temperatura ambiente. Macroscópicamente se observan colonias vellosas blancas, grises o cafés. Al microscopio, presentan hifas anchas y generalmente no tabicadas, las cuales sostienen a los esporangióforos.

(19, 29)

El diagnóstico de mucormicosis invasiva no puede basarse solamente en un cultivo positivo, puesto que estos microorganismos son ubicuos y su presencia en el medio puede representar contaminación. Los cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo son generalmente negativos. (29, 49)

A.6.3. Biopsia.

Se toma directamente de la región afectada y se le considera como un diagnóstico definitivo para la mucormicosis. La imagen característica muestra hifas anchas y no tabicadas invadiendo las paredes y luz de los vasos sanguíneos ocasionando trombosis, así como pequeñas zonas de infarto; las hifas resaltan perfectamente con tinciones de PAS y Grocott.

(19, 49, 104)

A.6.4. Rayos X.

En la mucormicosis pulmonar es obligatorio realizar radiografías para fines diagnósticos. Se presenta generalmente como infiltración con ataque pleural, y raramente se localizan en áreas determinadas formando masas fúngicas similares a las de Aspergillus. En la mucormicosis rinocerebral, se observa nublamiento y erosión de senos maxilares, etmoides y frontal, niveles nulos de líquidos, obstrucción del septum nasal y destrucción del hueso. (19, 32, 49)

A.6.5. Inmunodiagnóstico.

Las pruebas inmunológicas como intradermorreacción o serología, no poseen ningún valor diagnóstico debido

al enorme cruce inmunológico que presentan estos hongos.

(19)

A.7. Tratamiento.

A.7.1. Terapia antifúngica.

El tratamiento de elección es con anfotericina B a dosis de 5-25 mg/3 veces por semana. Este antibiótico poliénico, inhibe a los microorganismos cuyas membranas contienen esteroides; el tratamiento de células fúngicas con anfotericina B produce cráteres y vesiculización de la membrana plasmática, pero no orificios y poros, alterando la permeabilidad de la misma. Se cree que los cambios en las propiedades físicas de la membrana, son consecuencia de la ávida unión de los polienos a los esteroides de la membrana, quienes normalmente estabilizan las funciones de esta.

La anfotericina B produce una cantidad de efectos colaterales, de los cuales, la nefrotoxicidad es el más serio, de aquí la importancia en los diagnósticos falsos positivos. Se han obtenido resultados favorables asociando anfotericina B con ketoconazol e itraconazol a dosis de 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente.

(19, 36, 42, 48)

A.7.2. Cirugía.

El tratamiento quirúrgico tiene una función primordial en la remoción del tejido desvitalizado, ya que el hongo crece en el tejido necrótico y la trombosis vascular impide al agente antimicótico impregnar el área afectada. El tipo y extensión del procedimiento depende de la extensión y localización de la región. (19, 29)

Cohen y cols. (32), reportaron el tratamiento exitoso de un mucor-fungoma ("pelota fúngica"), que se presentó en una paciente diabética, combinando la cirugía con la administración de anfotericina B.

A.7.3. Corrección de factores predisponentes.

La importancia de la estabilización metabólica en el diabético, sobre todo el cetoacidótico, reside en que la severidad y desarrollo de la enfermedad dependen del estado del paciente, además de que se ha reportado que la terapia con anfotericina B, es más efectiva en pacientes diabéticos bien controlados que en aquellos que no lo son. Esto mismo es aplicable en leucemias, linfomas, etc. (19, 29)

A.8. Profilaxis.

Debido a que los agentes de la mucormicosis son ubicuos, es difícil la aplicación de un método profiláctico, sin embargo, se pueden considerar los siguientes aspectos:

1. Control adecuado del paciente diabético.
2. Evitar el uso indiscriminado de corticosteroides, así como de antibióticos.
3. Para cualquier paciente inmunodeprimido, se recomienda aislamiento en áreas estériles e incluso, empleo de antimicóticos de amplio espectro como itraconazol, que ocasiona escasos efectos colaterales.
4. Esterilización de vendas y material utilizado en curaciones.

(19, 29, 49)

B.1 Definición.

Enfermedad oportunista causada por varias especies del género Candida y que generalmente se presenta en mucosas, piel y ocasionalmente ataca visceras o provoca cuadros de septicemias (candidemias). (24, 47, 48)

B.2. Sinónimos.

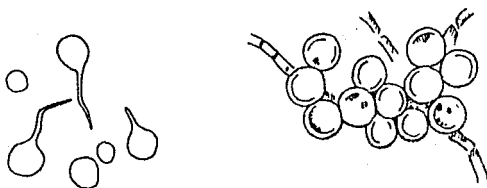
Candidiasis, Moniliasis, Candidomicosis. (47, 72)

B.3. Etiología.

Las levaduras del genero Candida, responsables de la candidosis, pertenecen a la familia Cryptococcaceae, orden tentativo Moniliales, clase tentativa Deuteromycetes. El agente etiológico más frecuente es Candida albicans; otras especies son: C. tropicalis, C. parapsilosis, C. stellatoidea, C. krusei, C. pseudotropicalis y C. quillermondi. Las especies pueden diferenciarse mediante reacciones de fermentación y auxonogramas. Las características generales del género son: reproducción asexual por blastosporas (gemación) y la mayoría de las especies producen pseudomicelio, sobre todo cuando parasitan mucosas (vagina y boca).

C. albicans es capaz de producir levaduras, pseudohifas e hifas verdaderas; como parte de la flora normal (forma saprófita), suele aparecer como una levadura en vías de gemación, presentando las células forma redonda u oval y diámetro de 3 a 6 μ m; las hifas sólo se producen durante la invasión de tejidos. Cuando se cultiva en agar harina de maíz o arroz más Tween 80, produce pseudohifas y clamidosporas (clamidoconidias), y la incubación en suero humano a 37 °C, provoca el desarrollo de tubos germinativos después de dos horas; ambas pruebas son negativas para las otras especies.

(48, 74)



A

B

FIG. 2. Candida albicans. A: tubos germinativos. B: pseudomicelio y clamidosporas (medio agar-harina de maíz más Tween 80). (102)

B.3.1. Características microscópicas.

Las especies de Candida producen levaduras elipsoidales o esféricas con brotes, de 3 a 6 μ m de tamaño. Hay formación de múltiples brotes y pseudohifas en un medio deficiente en sustratos rápidamente metabolizables (por ejemplo, agar-harina de maíz), pero C. albicans, a diferencia de otras especies, produce clamidosporas. Las pseudohifas son formadas por células con brotes que se elongan y continúan conectadas. Tanto las hifas como las pseudohifas, puede revertir a levaduras. (48)

B.3.2. Características macroscópicas.

Los cultivos se realizan en los medios de agar Sabouraud y Micosel, donde crecen rápidamente (24 a 48 horas) a 25° C, presentando colonias blancas de aspecto cremoso y opaco.

B.3.3. Hábitat.

Las levaduras del género Candida, son consideradas como microorganismos que forman parte de la flora habitual de mucosas y semimucosas, encontrándose raramente en piel. (74)

B.4. Epidemiología.

Son varios los factores que predisponen al individuo a una infección oportunista por Candida. Estos se mencionan a continuación junto con algunos ejemplos:

1. Fisiológicos. Embarazo, vejez, prematuridad.
2. Traumáticos. Maceración de piel, otra infección.
3. Hematológicos. Inmunodeficiencia celular, anemia aplásica, linfoma, leucemia.
4. Endócrinos. Diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison.
5. Iatrogénos. Inmunosupresión, trasplante, tratamiento con esteroides, antibióticos antibacterianos.
6. Varios. Estado maligno, desnutrición, timoma. (48)

En los pacientes diabéticos, sobre todo en aquellos pobremente controlados, la predisposición a sufrir infecciones oportunistas por Candida y otros agentes infecciosos, es mayor que en aquellas personas que no padecen la enfermedad; algunos de los factores que influyen para esto son:

- a. Los estados de hiperglucemia, y la concomitante elevación de la concentración de glucosa en los

fluidos corporales.

- b. Cambios de pH y humedad.
- c. Factores de índole general, tales como problemas circulatorios o neuropáticos.
- d. Alteraciones funcionales de los leucocitos polimorfonucleares (PMN); baja adherencia al endotelio (fenómeno previo a la diapedesis), decremento en la quimiotaxis, fagocitosis y lisis.
(56, 60, 63, 65, 67)

Además de los factores mencionados, existen otros de índole local, como en el caso de la cavidad oral, en la cual el hábito de fumar y la condición de la dentadura, junto con el aumento de los niveles de glucosa en saliva, puede incrementar la densidad de Candida. (66)

Cech y cols. (21), reportaron el caso de un paciente diabético con deficiencia hereditaria de mieloperoxidasa, que junto con las perturbaciones funcionales de los PMN debidas a la diabetes, lo predisponen a serias complicaciones infecciosas tales como candidosis sistémica.

B.5. Aspectos clínicos.

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la candidosis tenemos:

B.5.1. Mucosas y semimucosas.

La infección bucal llamada comúnmente algodoncillo o muguet, es una enfermedad que se presenta por cambios de pH, en pacientes bajo tratamiento con esteroides, drogas citotóxicas y antibióticos antibacterianos (24, 48). El paciente diabético se encuentra también predispuesto a padecer esta infección.

Knight y Fletcher (15), relacionaron el incremento de Candida en la cavidad oral del diabético, con el aumento de los niveles de glucosa en saliva. El hecho anterior, junto con la administración de antibióticos, puede influir en el desarrollo de Candida, debido a la selectiva reducción de la microflora oral y a la subsecuente disminución de microorganismos que compitan por los nutrientes. (62, 65)

Tapper-Jones y cols. (66), reportaron que cuando en una dentadura está presente la combinación de prótesis y el estado diabético, conduce a un significativo incremento en la densidad de C. albicans. A este respecto, Pereira (59) reportó que un porcentaje

frecuente de candidosis bucal en sus enfermos, coincidían con utilización de prótesis dentales.

La infección bucal presenta el siguiente cuadro clínico: placas blanquecinas únicas o múltiples, las que al retirarlas dejan una zona eritematosa dolorosa; afectan lengua, paladar duro, blando y sus carrillos, encías y en casos crónicos, puede avanzar hasta tráquea o salir a semimucosas afectando las comisuras de los labios (perleche candidósico). (24)

B.5.2. Vulvovaginitis y balanitis.

La vulvovaginitis es una afección frecuente durante el embarazo y la diabetes (la hiperglucemia induce particularmente la proliferación vaginal de Candida, ya que hay aumento de sustratos carbohidratados en la superficie mucosa, además de cambios de pH en la misma); se presenta también en mujeres que reciben tratamiento antibacteriano u hormonal, incluyendo píldoras anticonceptivas. Se presenta con mucosa eritematosa y placas blanquecinas, existe leucorrea constante y no fétida; las pacientes también presentan prurito. En el hombre, la balanitis causada por C. albicans, se caracteriza por placas eritematosas con pequeñas pustulas, observándose frecuentemente asociada a

vulvovaginitis en la compañera sexual. (1, 24, 54, 69)

B.5.3. Piel.

El desarrollo de la infección por C. albicans, puede ser ocasionado por administración de antibióticos corticoesteroides o terapia anticonceptiva oral, glucosuria en la diabetes, obesidad, alcoholismo, estasis vascular con circulación deficiente, hiperhidrosis o deficiencia de vitamina B.

La infección se manifiesta por lesiones eritematoescamosas, húmedas, maceradas y en ocasiones con placas satélites, refiriéndose normalmente prurito. En general se presenta en pliegues: axilas, ingles, región submamaria e interdigitales. (24, 55, 56)

Las personas diabéticas, o aquellas que se encuentran sometidas a la humedad, sufren frecuentemente daño en las uñas. La infección se inicia principalmente en la matriz ungueal, y se caracteriza por eritema, inflamación y dolor intenso. La uña se observa de color café y estriada. (24, 47)

B.5.4. Sistémica.

Varias manifestaciones sistémicas, resultado de

contaminación de catéteres, procedimientos quirúrgicos, traumatismos de la piel o tracto gastrointestinal o aspiración, pueden ocurrir luego de la introducción de Candida en el torrente circulatorio. Otros factores de riesgo son padecimientos como diabetes mellitus y cáncer, particularmente los tipos hematopoyéticos. En el adulto, generalmente son los riñones los más afectados, seguidos de corazón, pulmones, tracto gastrointestinal, bazo, hígado y cerebro (meningoencefálica); la ostiomielitis es poco usual. El grado y severidad de la infección están determinados por el tamaño del inóculo, la virulencia de los microorganismos y sobre todo por las defensas del huésped. (48, 58, 61, 68)

a. Riñón y vías urinarias. Candida tiene la capacidad de invadir en forma directa los tubulos renales. Las manifestaciones son abscesos renales difusos, necrosis papilar, obstrucción de uréteres por papilas esfaceladas o pelotas de Candida (bezoares), e insuficiencia renal progresiva con dolor en el flanco y disuria (57). Piziak y Carpentier (60), mencionan la elevada colonización por Candida del tracto urinario de pacientes diabéticos, sobre todo aquellos pobremente controlados, en los cuales, el decremento en la competencia inmunológica puede conducir a una rápida y seria invasión micótica.

b. Endocarditis. Comúnmente, los factores predisponentes de endocarditis candidósica son: enfermedad valvular, suministro masivo de antibióticos de amplio espectro, terapia con corticoesteroides, inmunodepresores, procedimientos quirúrgicos, inyección intravenosa con jeringas no estériles, cateterización intracardiaca y uso prolongado de líquidos intravenosos (47). Las lesiones valvulares micóticas son grandes y friables. La embolia y oclusión de vasos sanguíneos de gran calibre son más frecuentes que en la endocarditis bacteriana.

(57)

c. Broncopulmonar. Se caracteriza por presentar generalmente un cuadro bronquítico crónico con tos productiva o no; en caso de ser productiva, habrá expectoración mucoides e incluso hemoptoica; puede presentarse pleuritis. (47)

d. Meningitis. Constituye un proceso extrañamente leve (a diferencia de los casos provocados por bacterias o por C. neoformans), que en general termina con la recuperación si se administran buenos cuidados de apoyo general. (75)

B.5.5. Candidosis mucocutánea crónica.

Este síndrome se encuentra, por lo general, en

presencia de disfunción de las células T; puede haber también deficiencias de las células B o defectos quimiotácticos de los neutrófilos. Aproximadamente en la mitad de los casos hay endocrinopatía asociada (en especial hipoparatiroidismo, hipoadrenalismo, hipotiroidismo o diabetes). Clínicamente se presenta infección superficial y persistente de piel, cuero cabelludo, uñas y mucosas, asociada a menudo con infección por dermatofitos; hallazgos asociados son: alopecia, despigmentación, queilosis, blefaritis, queratoconjuntivitis y úlceras corneales. Pueden formarse o no, lesiones granulomatosas cutáneas. La mayoría de los enfermos se encuentran incapacitados para responder, con una reacción cutánea retardada 48 horas después, a la batería de pruebas cutáneas. (18, 57)

B.6. Diagnóstico.

La toma de muestra es muy variable, ya que la candidosis puede presentarse prácticamente en todo el cuerpo, así que los productos que se pueden coleccionar son: exudados, escamas, sangre, esputo, orina, etc. Con las secreciones y el material recolectado se realizan exámenes directos con aclarantes (KOH al 20%). Debido a que las levaduras como Candida son flora habitual, imágenes con blastosporas (gemaciones) no indican

certeza en el diagnóstico, pero cuando el número de ellas es abundante, o están acompañadas de pseudohifas, se consideran patognomónicas; esto asociado con cultivos en medio Sabouraud y micosel, los cuales dan colonias cremosas blancas y de las cuales se puede tipificar C. albicans, resemebrando en medio de harina de maíz más Tween 80, provocando la formación de clamidosporas.

(24, 74)

La endocarditis se diagnostica por cultivos sanguíneos o ecocardiografía. Los rayos X se utilizan solamente para los casos pulmonares. La candidosis generalizada es difícil de diagnosticar, siendo la prueba más confiable, la demostración de invasión tisular por medio de biopsia o aislamiento de hongos de líquido de una cavidad corporal cerrada (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo o líquido pleural). La intradermorreacción a la candidina prácticamente no presenta ningún valor diagnóstico, pues sólo indica primocontacto, y los métodos serológicos son poco útiles, debido a que existen gran cantidad de cruces inmunológicos. (53, 57, 74)

B.7. Tratamiento.

Pueden usarse tratamientos tópicos (nistatina,

anfotericina B, clotrimazol, miconazol, haloprogina, violeta de genciana) en infecciones mucocutáneas. En los casos de candidosis sistémica, se aconseja anfotericina B o 5-fluorocitosina. La candidosis mucocutánea crónica ha sido tratada con anfotericina B, 5-fluorocitosina, ketoconazol, miconazol y soluciones químicas tópicas y factor de transferencia. La respuesta de cada paciente dado es altamente variable, pero la resolución de las lesiones se asocia con mejoría en la inmunocompetencia.

(48, 57, 70, 71)

B.8. Profilaxis.

1. Evitar la dosis, duración o amplitud excesiva de antibióticos antibacterianos, drogas citotóxicas o esteroides.
2. Control de la enfermedad subyacente que dió origen a la infección oportunista.
3. Evitar la contaminación de guías endovenosas, especialmente en el punto de entrada, con un control escrupuloso y limpieza de la piel alrededor de los sitios de inyección, para minimizar esta fuente de levaduras.

4. Si se usan catéteres de Foley, debe evitarse su contaminación, ya que esta daría por resultado infección de las vías urinarias y vejiga.

(24, 48, 57)

C. G E O T R I C O S I S .

C.1. Definición.

Micosis oportunista debida a Geotrichum candidum, hongo levaduriforme, que provoca lesiones pulmonares, bronquiales, intestinales y orales, siendo raras las manifestaciones cutáneas. (76)

C.2. Etiología.

Geotrichum candidum es un hongo levaduriforme que se reproduce asexualmente por segmentación de las hifas en artrosporas; fue descrito primeramente por Link (1809) (78). En 1972, Butler y Peterson (76) encuentran su estado perfecto, al que denominan Endomyces geotrichum, quedando clasificado dentro del grupo de los Ascomycetes.

Para diferenciar a G. candidum de otras especies del género o con Trichosporon sp., se realizan las siguientes pruebas:

a. Bioquímicas. G. candidum no fermenta los carbohidratos comunes (glucosa, maltosa, sacarosa y lactosa); es ureasa negativo y no presenta actividad proteolítica frente a la caseína.

b. Térmicas. La especie candidum se desarrolla a 37° C, las otras no se adaptan.

C.2.1 Características macroscópicas.

G. candidum crece en los medios habituales de agar Sabouraud a 28 C con las siguientes características: las colonias se desarrollan entre 3 y 5 días, son de color blanco, de aspecto vellosa húmedo y no presentan pigmentos; son sensibles a la cicloheximida, por lo que no crecen en los medios con antibióticos como el micosel.

(76)

C.2.2. Características microscópicas.

G. candidum es un hongo levaduriforme, presenta micelio macrosifonado septado, y se reproduce asexualmente por artrosporas que miden entre 5 y 10 μ m, generalmente rectangulares, pero que si se incuban a 37° C son ligeramente curvas. Cepas aisladas del suelo, y cultivadas en agar-papa o con extracto de malta, originan su forma sexual (Endomyces geotrichum), formándose ascas globosas u ovals, las cuales contienen una sola ascospora. (76, 79)

C.2.3. Hábitat.

La especie candidum puede encontrarse en suelo, tomates y frutas (cítricos), productos lácteos y en el medio ambiente, sobre todo en climas cálidos. Se ha encontrado en heces fecales de personas normales, así como en piel, orina, secreción vaginal y esputo, siendo probable que la infección por G. candidum, al igual que la candidosis, tenga un origen endógeno si se considera a este microorganismo como flora habitual (sobre todo de mucosas). (74, 78, 79)

C.3. Epidemiología.

Se presenta en pacientes debilitados cuyas enfermedades primarias incluyen diabetes mellitus (asociado con frecuencia a geotricosis oral y cutánea), leucemia, linfoma, cáncer y terapia inmunodepresora.

(74, 78)

C.4. Aspectos clínicos.

C.4.1. Geotricosis bronquial.

Los síntomas corresponden a los de una bronquitis crónica de tipo bacteriano, con tos persistente y expectoración peculiar mucoide o gelatinosa, en

ocasiones con estrias de sangre; el pulmón no se encuentra involucrado. Pocas veces se observa elevación de la temperatura o aumento de la frecuencia del pulso, y no suele afectar en gran medida el estado general del enfermo. Las radiografías muestran un engrosamiento peribronquial difuso.

C.4.2. Geotricosis pulmonar.

Es muy similar a la tuberculosis y/o casi siempre secundaria a esta, debido a que el hongo parasita las cavidades post-tuberculosas. Se observa esputo de color claro, elevación de la temperatura, taquicardia, taquipnea, leucocitosis y ataque al estado general. Las radiografías muestran la presencia de placas densas y uniformes de infiltración con cavernas de pared delgada o sin ellas. Las lesiones se localizan generalmente en el lóbulo superior y puede ser uni o bilateral.

(76, 78)

C.4.3. Geotricosis oral.

Se caracteriza por producir lesiones semejantes a las del "muguet", que se puede distinguir solamente por examen directo del material procedente de las mismas. Se observan placas blanquecinas con fondo eritematoso.

Pueden ser afectadas las papilas, paladar, encías e inclusive comisuras de los labios. (76, 78)

C.4.4. Geotricosis intestinal.

Presenta un cuadro de colitis y diarrea parecido al producido por Candida, del que debe diferenciarse. Se observa ocasionalmente sangre en la materia fecal, encontrándose gran número de esporas de G. candidum en el pus sanguinolento encontrado en las heces. (76, 78)

C.4.5. Geotricosis cutánea.

Es realmente excepcional y los cuadros morfológicos y topográficos que presenta son muy variados; casi siempre es a nivel de dermis profunda, dando imágenes histológicas de granuloma; existen pocos reportes de esta enfermedad a nivel de capa córnea. La onicomicosis por Geotrichum afecta las uñas desde la base y la matriz, presentando estrias, opacidad y es posible encontrar onicolisis distal y perionixis. Bonifaz y Aristimuño (76), reportaron tres casos de geotricosis cutánea superficial en diabéticos, que presentaban lesiones en la mucosa oral, uñas y pliegues submamarios respectivamente, semejantes a lesiones de candidosis.

C.5. Diagnóstico.

C.5.1. Examen directo.

Las muestras pueden ser: esputo, heces, escamas y exudados, las cuales se colocan entre porta y cubreobjeto con una gota de KOH al 10%. Estos materiales también pueden teñirse por el método de Gram. Se observa al microscopio hifas tabicadas con artrosporas. En los frotis tratados por el método de Gram, pueden verse formas rectangulares teñidas intensamente.

C.5.2. Cultivo.

Se deben realizar repetidamente en medio de agar Sabouraud, ya que puede ser flora habitual de diversas partes del organismo. Las colonias son blancas, de aspecto veloso-húmedo y sin pigmentos; al microscopio se observan hifas tabicadas y artrosporas de tamaño variable y redondeadas en sus extremos. Se ven también muchas células esféricas, de 4 a 12 μm de diámetro, segmentadas a partir de las hifas, pero que no conservan su forma rectangular. G. candidum no produce blastosporas (a diferencia del género *Trichosporon*) y bioquímicamente no fermentan glucosa, maltosa, sacarosa y lactosa, es ureasa negativo y no presenta actividad

proteolítica frente a caseína.

C.5.3. Biopsia; rayos X.

Casos bronquiales y pulmonares.

(76, 78, 79)

C.6. Tratamiento.

El tratamiento de las infecciones orales, cutáneas e intestinales se hace a base de violeta de genciana, ya sea en tópicos o por ingestión de cápsulas. La forma bronquial responde con yoduro de potasio en solución concentrada. La forma pulmonar debe tratarse con el mismo régimen empleado para tuberculosis, incluyendo reposo en cama y dieta rica en vitaminas; se administra yoduro de potasio y puede considerarse también un tratamiento con nistatina. (76, 77, 79)

D. ERITRASMA.

D.1. Definición.

Infección crónica limitada al estrato córneo de la piel debida a Corynebacterium minutissimum; afecta axilas, ingles, zonas interdigitales, pliegues interglúteos y submamaros principalmente. Se caracteriza por la presencia de placas escamosas que se observan brillantes, secas y de color café-rojizo.

(47, 82, 85)

D.2. Etiología.

El agente causal de eritrasma es Corynebacterium minutissimum, bacteria difteroiide filamentosa, Gram positivo.

D.2.1. Características macroscópicas.

C. minutissimum es nutricionalmente exigente, por lo que se desarrolla en medios ricos como agar sangre de carnero, agar chocolate y agar caseína extracto de levadura, aunque el medio sólido óptimo es aquel que contiene 20% de suero bovino fetal y una base de medio de cultivo histico. Las colonias se desarrollan a una temperatura de 37° C, en 48 a 72 horas; son de 1-2 mm de

diámetro, brillantes, redondas, traslúcidas, blanco-grisáceas y ligeramente convexas; no producen pigmento que pueda ser observable con luz visible, pero al aplicar luz de Wood (luz ultravioleta), emiten una fluorescencia color rojo coral (siendo más notorio en el medio que contiene 20% de suero bovino fetal y base de medio de cultivo histico). Es posible que la sustancia fluorescente sea una porfirina (más probablemente una uroporfirina), es insoluble en éter y cloroformo y soluble en agua o piridina. (48, 84, 89)

D.2.2. Características microscópicas.

En las muestras tomadas de los medios de cultivo, se observan bacilos Gram positivo, de 2-3 μ m de largo y 0.5-1 μ m de ancho; no es móvil, es aeróbico y microaerófilo, además de ser no hemolítico. (89)

D.2.3. Hábitat.

Se encuentra sólo en la piel del ser humano, ya sea como saprofita o como parásito. La enfermedad tiene una distribución cosmopolita, aunque la incidencia es mayor en climas húmedos y cálidos. (81, 82)

D.3. Epidemiología.

Se pueden considerar factores predisponentes: hiperhidrosis, aumento de temperatura, obesidad, maceración e higiene pobre; para algunas de estas condiciones influye el tipo de clima donde se vive, sobre todo aquellos que son cálidos y húmedos. La forma generalizada se asocia con mujeres negras (referido como "eritrasma del trópico") y diabetes mellitus.

(80, 82, 91)

Sarkany y cols. (83), reportaron en 1961 que de 14 pacientes con eritrasma, 3 eran diabéticos; así mismo, Montes y cols. (80), estudiaron 19 pacientes con eritrasma generalizado, de los cuales 9 eran diabéticos y 8 de estos últimos fueron obesos; 6 pacientes más presentaron tendencia a desarrollar diabetes. Los dos hechos anteriores, tal y como se mencionó líneas arriba, sugieren que la diabetes (inadecuadamente controlada), puede ser un factor predisponente en el desarrollo de eritrasma, aunque no se ha dilucidado todavía si el elevado nivel de concentración de glucosa cutánea sea la causa de dicho fenómeno. (80)

D.4. Aspectos clínicos.

La localización de las lesiones es comúnmente en

pliegues tales como ingle, axilas, interglúteo y submamario; se presenta también entre los dedos de los pies y se ha reportado el caso de ataque a una uña. El eritrasma generalizado se localiza en grandes áreas del tronco, parte proximal de extremidades y prácticamente en toda la piel; esta forma se presenta predominantemente en mujeres negras que viven en climas húmedos y cálidos ("eritrasma del trópico") y en los diabéticos. (84, 86, 87)

Las lesiones comienzan con una placa eritematosa, la que desarrolla hiperpigmentación tomando un color café-rojizo y se cubre de finas escamas; son bien delimitadas y se observan brillantes y secas. Aquellas de localización interdigital muestran fisuras, escamas y maceración. (46, 86, 88)

D.5. Diagnóstico.

La muestra se obtiene por raspado de las lesiones, utilizando parte de ella para la realización de frotis y la otra para cultivo.

D.5.1. Frotis.

La muestra fijada se tiñe con Gram o Giemsa. Se observan formas bacilares y filamentos Gram positivos,

ademas de formas cocoides; los filamentos son sinuosos y miden de 4-10 μm de largo por 1 μm de ancho. Las formas bacilares son de 1-3 μm de largo y aproximadamente 0.5 μm de ancho. (46, 89)

D.5.2. Cultivo.

El microorganismo crece, a 37° C, entre 48-72 horas bajo condiciones especiales, en un medio sólido que contenga 20% de suero bovino fetal y una base de medio de cultivo histico. También se desarrolla en agar sangre de carnero, agar chocolate y agar caseína extracto de levadura. Las colonias son de aproximadamente 1-2 mm de diámetro, brillantes, redondas, blanco-grisáceas y ligeramente convexas. Bajo la luz de Wood emiten una fluorescencia color rojo-coral. (48, 88, 89)

D.5.3. Luz de Wood.

El examen de las lesiones bajo luz de Wood (luz ultravioleta), revela en las mismas una fluorescencia característica color rojo-coral. Ya que la sustancia responsable de esto es soluble en agua, las lesiones de aquellos pacientes recién bañados pueden no presentar fluorescencia. (86, 88, 92, 94)

D.6. Tratamiento.

El tratamiento sistémico de elección es la eritromicina en dosis de 1 g/día (en 4 dosis de 250 mg), por vía oral y durante 5 a 7 días. Otros antibióticos efectivos son las tetraciclinas y el cloramfenicol, sólo que este último es más tóxico. (84, 88, 93)

En el tratamiento tópico se puede utilizar hiposulfito de sodio, unguento de Whitfield y miconazol crema (84, 88). Se ha reportado también el uso de fusidato de sodio al 2% aplicado tópicamente dos veces al día durante dos semanas (95, 96). El bifonazol gel al 1% ha sido usado con aceptables resultados (97). El uso de jabones antibacterianos ha sido recomendado junto con el tratamiento sistémico. (98)

D.7. Profilaxis.

1. Uso de desodorantes.
2. Higiene adecuada y utilización de jabones antibacterianos.
3. Control del peso corporal.
4. Adecuado tratamiento de la diabetes mellitus y otras enfermedades debilitantes.

(80, 84, 88, 98)

E. ASPERGILOSIS.

E.1. Definición.

El término aspergilosis incluye varios procesos patológicos causados por diversas especies pertenecientes al género Aspergillus, siendo los padecimientos más frecuentes: aspergilosis pulmonar, diseminada, cutánea, ótica, oftálmica y estados de hipersensibilidad inmunológica (alergias). (47, 57, 102)

E.2. Etiología.

La aspergilosis es producida por varias especies del género Aspergillus, las que a su vez pertenecen a la clase tentativa Deuteromycetes, siendo Aspergillus fumigatus la especie patógena más común para el hombre, aunque se conocen muchas otras especies que producen infección, tales como A. flavus, A. griseus, A. terreus, A. clavatus, etc. (47, 48, 73)

E.2.1. Características macroscópicas.

Las especies de Aspergillus crecen rápidamente en los medios de cultivo ordinarios como Sabouraud y papa dextrosa agar a 28° C. Las colonias desarrollan abundante micelio aéreo, que se hace polvoriento y

y pigmentado a medida que se producen conidias, que son características de cada especie. Características de las colonias de algunas especies son:

- A. niger. Colonias planas, granuladas, negras e ilimitadas; al reverso no presentan pigmento.
- A. flavus. Colonias ilimitadas, polvosas o aterciopeladas, de color verde amarillento y algunas cepas producen pigmento café ligeramente difusible al reverso.
- A. terreus. Colonias ilimitadas, granuladas o pulverulentas, de color beige con un pequeño halo micelial blanco alrededor de la colonia. (48, 102)

E.2.2. Características microscópicas.

Las especies de Aspergillus producen micelio tabicado, ramificado, con la parte vegetativa introducida en el nutriente y conidióforos (que pueden o no ser tabicados) que se expanden en grandes vesículas hacia el extremo y que están cubiertos por una o dos hileras de esterigmas que originan largas cadenas de conidias; las especies se identifican primariamente sobre la base de las estructuras conidiales, a saber, el tamaño, color y forma del conidióforo, las conidias y

los esterigmas. (48, 73)

E.2.3. Hábitat.

Las especies de Aspergillus son ubicuas y ocupan el primero o segundo lugar dentro de los hongos contaminantes del medio ambiente; se aíslan con frecuencia del aire, tierra, plantas y en especial contaminan alimentos, sobre todo los que contienen carbohidratos y fibras. La distribución geográfica de la enfermedad es cosmopolita. (102)

E.3. Epidemiología.

Factores predisponentes para el desarrollo de aspergilosis son: desnutrición, tuberculosis, absceso hepático amibiano, alcoholismo crónico, carcinomas pulmonares, diabetes no controlada, etc.; o se presenta en pacientes inmunocomprometidos por linfomas, leucemias, SIDA y corticoterapia. La principal vía de entrada al organismo es la respiratoria, aunque también puede ingresar a través de traumatismos cutáneos. No es una enfermedad ocupacional, pero se sabe que individuos que laboran en almacenes de depósito de granos (maíz, trigo) están expuestos a aspirar grandes cantidades de esporas. (24, 43, 102)

E.4. Aspectos clínicos.

E.4.1. Aspergilosis pulmonar.

En esta forma clínica se presentan la aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergiloma o saprofitación pulmonar y aspergilosis pulmonar invasiva, describiéndose solo esta última debido a su relación más frecuente con la diabetes mellitus.

Aspergilosis pulmonar invasiva.

Se presenta de modo característico como infección oportunista en pacientes con trastornos hematológicos malignos y linforreticulares o trasplante de órganos, en general, al haber inmunosupresión intensa, y a menudo después del uso de varios regímenes farmacológicos antibacterianos. Se caracteriza por erosión y ulceración bronquial extensa, seguidas de invasión vascular pulmonar con trombosis, embolia e infarto. Las manifestaciones clínicas son bronconeumonía necrosante por placas, con signos y síntomas de infarto pulmonar hemorrágico asociado. (51, 57, 75)

E.4.2. Aspergilosis diseminada.

La diseminación hematogena a partir de una

aspergilosis pulmonar invasiva, se presenta en pacientes severamente inmunosuprimidos, comprometiendo otros órganos como cerebro, riñón, hígado, tracto gastrointestinal y muchos otros sitios (por ejemplo, corazón, piel y ojos). (48, 52)

E.4.3. Aspergilosis cutánea.

La aspergilosis cutánea primaria se presenta raras veces, siendo más común encontrarla como una infección secundaria a una aspergilosis sistémica. Se presenta en pacientes con leucemia o bajo terapia inmunosupresora posterior a trasplante. La infección se inicia con la formación de pápulas eritematosas que al progresar se hacen hemorrágicas formándose posteriormente placas purpúricas con áreas necróticas. Las uñas son ocasionalmente afectadas, iniciando por el borde distal, se hacen estriadas, verdes o negras y frágiles.

(24, 99, 102)

E.4.4. Otros sitios de infección.

Otra manifestación clínica es la queratosis micótica, donde se afecta la córnea (hay inflamación, enrojecimiento y posteriormente formación de ulcera corneal); esto se presenta como resultado de

traumatismos o terapias con antibióticos y esteroides.

La otomicosis es también frecuente y se adquiere en albercas o aguas estancadas; el cuadro es subagudo o crónico y sólo se afecta el conducto auditivo externo, hay inflamación, prurito y las secreciones son generalmente verdes o negras. Bonifaz y cols. (105), reportaron que el género más aislado en los casos de otomicosis estudiados por ellos fue Aspergillus, siendo la especie más frecuente A. flavus; además se menciona que la mayoría de los pacientes presentaron factores predisponentes, dentro de los que sobresalieron nadadores y pescadores, asociando el resto con tratamientos antibacterianos, esteroides, diabetes, etc. Otros sitios afectados son senos paranasales, corazón (drogadictos), vías urinarias, SNC. (57, 102)

E.5. Diagnóstico.

La muestra proveniente de expectoración, lavado bronquial, exudados y fragmentos de biopsia, se utiliza tanto para la realización de examen directo como para cultivo.

E.5.1. Examen directo.

La muestra se coloca entre porta- y cubreobjetos.

con 1.0M al 10% o solución salina. En el caso de aspergilomas se observan hifas, conidias y clásicas cabezas aspergilaras; en la invasión pulmonar raras veces se observan cabezas aspergilaras (casos mixtos), pero generalmente se ven hifas gruesas y tabicadas. En la onicomycosis y úlceras necróticas se presentan hifas delgadas, tabicadas y hialinas, y en los pocos casos de micetoma (A. nidulans) se ven granos eumicéticos redondos que miden entre 1-3 mm. La otomycosis y la saprofitación en quemados muestran hifas, conidias y clásicas cabezas aspergilaras. En la aspergilosis diseminada se observan hifas gruesas y tabicadas.

E.5.2. Cultivos.

Se realizan en medios de cultivo sin antibióticos como Sabouraud y papa dextrosa agar, a 28 C; su período de incubación es de aproximadamente 1-3 días y las características de las colonias se mencionan en la parte referente a etiología (características macroscópicas). Es importante hacer cultivos repetidos a intervalos separados (de días), ya que Aspergillus es contaminante del medio ambiente e inclusive de vías respiratorias, piel y conducto auditivo externo.

E.5.3. Biopsia.

Util para aspergiloma cuyos exámenes directos no sean positivos; es indispensable para úlceras cutáneas y micetomas.

(24, 48, 102)

E.5.4. Serología.

Esta prueba, junto con datos clínicos y micológicos, es útil para casos de aspergilosis pulmonar invasiva, saprofítica y diseminada. Las pruebas más empleadas y efectivas son la inmunodifusión en gel, fijación de complemento, RIA y ELISA. (100, 101, 102)

E.5.5. Rayos X.

Útiles en aspergilosis pulmonar.

E.6. Tratamiento.

En aspergilosis pulmonar se utiliza nistatina en aerosol, anfotericina B, KI e itraconazol; la terapia debe ser prolongada. En algunos casos, en donde la respuesta a la terapia es mala, se debe hacer resección quirúrgica del lóbulo enfermo e incluso de todo el pulmón.

En la aspergilosis diseminada, úlceras cutáneas y

parasitación en quemados se emplea anfotericina B, KI e itraconazol, y en la onicomosis se puede utilizar itraconazol asociado con nistatina o tolciclato en solución. En la queratitis micótica el tratamiento de elección es a base de piramicina en solución al 5%. En los casos de otomicosis causados específicamente por Aspergillus, se administran antimicóticos (los más recomendados son los de tipo tópico), siendo sumamente efectivos: nistatina, tolciclato e itraconazol, esto acompañado de limpieza del conducto auditivo. (47, 102)

E.7. Profilaxis.

1. Retirar al paciente de las fuentes de infección (graneros, trilladoras, etc.).
2. Pacientes inmunocomprometidos o con extensas quemaduras, deben mantenerse en áreas estériles o asepticas.
3. Limpieza del oído, sobre todo en personas que lo mantienen constantemente húmedo.

CAPITULO 3: C O N C L U S I O N E S .

- 3.1. En el establecimiento de las infecciones oportunistas, la diabetes mellitus es un factor predisponente de suma importancia, sobre todo en pacientes mal controlados y/o descompensados.
- 3.2. De acuerdo con la revisión bibliográfica obtenida, las micosis oportunistas que se presentan con mayor frecuencia en el diabético son: mucormicosis, candidosis, geotricosis, eritrasma y aspergilosis.

Con el objeto de mostrar con mayor claridad los siguientes puntos, se tratarán por separado cada una de las siguientes micosis oportunistas descritas en el presente trabajo, enfocando la atención sólo en aquellos hechos relacionados directamente con la diabetes mellitus.

3.3. Mucormicosis.

- 3.3.1. Se presenta asociada primordialmente con cetoacidosis diabética, siendo la variedad más frecuente la rinocerebral, seguida de los tipos pulmonar, cutánea y subcutánea y ocasionalmente la forma diseminada.

3.3.2. En los casos de mucormicosis rinocerebral, las especies aisladas con mayor frecuencia son R. oryzae y R. arrhizus.

3.3.3. El curso de la enfermedad es fatal hasta en un 95%, por lo que la rapidez del diagnóstico y tratamiento adquieren un gran significado.

3.3.4. La prueba de mayor valor diagnóstico es la biopsia del tejido afectado, utilizando de preferencia las tinciones de hematoxilina-eosina y Grocott, pudiendo también utilizarse para fines de cultivo.

3.3.5. El tratamiento de elección es la anfotericina B, teniendo en cuenta de que en el diabético la dosis debe duplicarse, además de extender el tiempo de tratamiento, siendo esto aplicable a las demás infecciones que afectan a este tipo de pacientes.

3.4. Candidosis.

3.4.1. La infección en el diabético se presenta con mayor frecuencia en piel y mucosas, siendo el agente etiológico más aislado C. albicans.

3.4.2. En el paciente diabético, contribuyen al

establecimiento de la infección factores tales como estados de hiperglucemia, cambios de pH y humedad y alteraciones funcionales de los leucocitos polimorfonucleares.

3.4.3. Las variedades clínicas que se presentan comúnmente relacionadas con la diabetes mellitus son la candidosis vaginal, oral y cutánea.

3.4.4. El diagnóstico de laboratorio para las variedades clínicas mencionadas en el punto anterior, se realiza a partir de examen directo y cultivo, correlacionando este último con otros aspectos clínicos y micológicos, ya que Candida es flora habitual.

3.4.5. El tratamiento incluye: soluciones ácidas y básicas, violeta de genciana, ketoconazol, itraconazol y fluconazol.

3.5. Geotricosis.

3.5.1. Los tipos clínicos que con frecuencia se observan asociados a diabetes mellitus son la geotricosis oral y cutánea.

3.5.2. El diagnóstico de laboratorio se realiza a partir de examen directo, cultivo y biopsia (casos

cutáneos profundos) usando tinciones especiales como PAS y Grocott.

3.5.3. En el tratamiento de los casos cutáneos y bucales se utiliza violeta de genciana al 1% o nistatina en crema

3.6. Eritrasma.

3.6.1. El tipo clínico que se presenta frecuentemente en el diabético es el eritrasma generalizado.

3.6.2. El diagnóstico de laboratorio se realiza a partir de frotis, cultivos y luz de Wood (el examen de las lesiones bajo esta luz, revela en las mismas una fluorescencia característica color rojo-coral).

3.6.3. El tratamiento de elección es la eritromicina.

3.7. Aspergilosis.

3.7.1. La infección es poco común en pacientes diabéticos, siendo los principales factores predisponentes: desnutrición, tuberculosis, absceso hepático amibiano, etc., o se presenta en pacientes inmunocomprometidos por linfomas, leucemias, SIDA y corticoterapia.

Bibliografía.

1. Kaplan, L. A. et al.: Clinical Chemistry, teory, analysis, and correlation. Mosby, New York, 1984. pp 520-593.
2. Ganong, W. F.: Fisiología Médica. 8a. ed. Edit. Manual Moderno, México, D. F., 1982. pp. 269-290.
3. Thorn, G. W. et al.: Medicina Interna, Harrison. 7a. ed. Prensa Médica Mexicana, México D. F., 1981. pp. 657-679.
4. Wyngaarden, J. B. et al.: Tratado de Medicina Interna de Cecil. 16a. ed. Edit. Interamericana, México D. F., 1985. Vol. I, pp. 1099-1120.
5. Stryer, L.: Bioquímica. 2da. ed. Edit. Reverte, S. A., Mexico D. F., 1985. pp. 775-793.
6. Moreno, M. C.: Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus: estudio de 100 pacientes del Hospital General de México, S. S. A. Tesis postgrado. Dermatología, Hospital General de México, S. S., 1985.
7. Foster, D. W.: Diabetes mellitus. En Harrison, P.: Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill,

New York, 1983. pp. 1778-1796.

8. Stites, D. P. et al.: *Inmunología Básica y Clínica*. 5a. ed. Edit. El Manual Moderno, México D. F., 1985.
9. González, M. et al.: *Mucormicosis craneofacial y diabetes mellitus: tratamiento medico-quirúrgico*. Rev Med, INSS (Mexico), 23: 421-426, 1985.
10. Aceves R.: *Piel y diabetes*. Med Rev Mex, 56: 299-314, 1976.
11. Suárez, A. et al.: *Diabetes mellitus e infección*. Rev Med Hosp Gen Mex, 52: 7-12, 1989.
12. Raith, L. et al.: *Decreased C. albicans killing activity of granulocytes from patients with diabetes mellitus*. Mykosen, 26: 557-564, 1983.
13. Bagdade, J. D.: *Infection in diabetes. Predisposing factors*. Postgrad Med, 59: 160-164, 1976.
14. Kirkpatrick, C. H.: *Host factors in defense against fungal infections. Candidiasis Symposium. Am J Med*, 1984. pp. 1-12.
15. Knight, L. y Fletcher, J.: *Growth of Candida albicans in saliva: stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids, and diabetes mellitus*.

- J Infect Dis, 23: 371-377, 1971.
16. Rayfield, J. E. et al.: Infection and diabetes; the case for glucose control. Am J Med, 72: 493-450, 1982.
 17. Artis, W. M. et al.: A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. Diabetes, 31: 1109-1114, 1982.
 18. Wheat, L. J.: Infection and diabetes mellitus. Diabetes Care, 3: 187-197, 1980.
 19. Bonifaz, A. y Gómez, M.: Mucormycosis. Bioquimia, 13: 12-18, 1988.
 20. Baghian, A. y Lee, K. W.: Role of activated macrophages in resistance to systemic candidosis. J Leukoc Biol, 44: 166-171, 1988.
 21. Cech, F. et al.: Leukocyte Myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with Candida albicans liver abscess. Am J Med, 66: 149-153, 1979.
 22. Cohen, M. S. et al.: Fungal infection in chronic granulomatous disease: the importance of the phagocyte in defense against fungi. Am J Med, 71: 59-66, 1981.

23. Handwerker, B. S. et al.: Immune and autoimmune aspects of diabetes mellitus. Hum Pathol, 11: 338-352, 1980.
24. Bonifaz, A.: Los hongos oportunistas: un problema de nuestros días. Rev Med Hosp Gen Mex, 47: 511-516, 1985.
25. Cox, J. et al.: Mucormicosis orbitaria y cerebral en dos pacientes diabeticos. Rev Med Chil, 113: 341-344, 1985.
26. Brown, M. y Espinoza, de L.: manifestaciones cutáneas y diabetes mellitus. Med Cut Ibero Lat Am, 3: 491-499, 1975.
27. Lehrer, R. I. et al.: Mucormycosis. Ann Int Med, 93: 93-108, 1980.
28. Marchevsky, A. M. et al.: The changing spectrum of disease, etiology, and diagnosis of mucormycosis. Hum Pathol, 11: 457-464, 1980.
29. Oakley, L. A. et al.: Bread mold infection in diabetes: the life-threatening condition of rhinocerebral zygomycosis. Postgrad Med, 80: 93-102, 1986.
30. Batra, V. K. et al.: Mucormycosis in a diabetic.

Postgrad Med J, 58: 781-782, 1982.

31. McNulty, J. S.: Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. Laryngoscope, 92: 1140-1143, 1982.
32. Cohen, M. S. et al.: Pulmonary phycomycetoma in a patient with diabetes mellitus. Am Rev Respir Dis, 116: 519-523, 1977.
33. Waldorf, A. R. et al.: Specific susceptibility to mucormycosis in murine diabetes and bronchoalveolar macrophage defense against Rhizopus. J Clin Invest, 74: 150-160, 1984.
34. Sheldon, W. H. y Bauer, H.: The development of the acute inflammatory response to experimental cutaneous mucormycosis in normal and diabetic rabbits. J Exp Med, 110: 845-852, 1959.
35. Sheldon, W. H. y Bauer, H.: Activation of quiescent mucormycotic granulomata in rabbits by induction of acute alloxan diabetes. J Exp Med, 108: 171-177, 1958.
36. Eng, R. et al.: Susceptibility of Zygomycetes to amphotericin B, miconazole, and ketoconazole. Antimicrob Agents Chemother. 20: 688-690, 1981.

37. Pierce, P. F. et al.: Zygomycetes brain abscesses in narcotic addicts with serological diagnosis. JAMA, 248: 2881-2882, 1982.
38. Reinhardt, D. J. et al.: Experimental cerebral zygomycosis in alloxan-diabetic rabbits: variation in virulence among Zygomycetes. Sabouraudia, 19: 245-255, 1981.
39. Sandler, R. et al.: Successfully treated rhinocerebral phycomycosis in well controlled diabetes. N Eng J Med, 285: 1180-1182, 1971.
40. Case record of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 38-1982. A 66 year-old, diabetic woman with sinusitis and cranialnerve abnormalities. N Engl J Med, 307: 806-814, 1982.
41. Mikat, D. M.: Unusual fungal conditions of the skin. Int J Dermatol, 19: 18- 23, 1980.
42. Abramson, E. et al.: Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. Report of two cases and a review of clinical and experimental experience with amphotericin B therapy. Ann Intern Med, 66: 735-742, 1967.

43. Reyes, C. V. y Rippon, J. W.: Localized oxalosis associated with simultaneous Aspergillus and Mucor infection in diabetic foot gangrene. Hum Pathol, 15: 89-91, 1984.
44. Huddle, K. R. et al.: Rhinocerebral mucormycosis in diabetic keto-acidosis. SAMT, 72: 713-714, 1987.
45. Dannheimer, I. P. et al.: Gastric mucormycosis in a diabetic patient. S Afr Med J, 48: 838-839, 1974.
46. Huntley, A. C.: The cutaneous manifestations of diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol, 7: 427-455, 1982.
47. Velazco, D. y Tay, J.: Introducción a la micología médica. Editor Francisco Méndez Cervantes, México D. F., 1984.
48. Joklik, W. K. et al.: Zinsser, Microbiología. 17a. ed. Edit. Panamericana, México D. F., 1983. pp. 1301-1316.
49. Gómez, H. M.: Diagnóstico y tratamiento de la fomicosis. Tesis de licenciatura. Fac. de Química, UNAM, 1985.
50. Waldorf, A. R. et al.: In vivo bronchoalveolar macrophage defense against Rhizopus oryzae and

- Aspergillus fumigatus. J Infect Dis, 150: 752-760, 1984.
51. Libshitz, H. I. y Pagani, J. J.: Aspergillosis and Mucormycosis: two types of opportunistic fungal pneumonia. Radiology, 140: 301-306, 1981.
52. Fisher, B. D. et al.: Invasive aspergillosis: progress in early diagnosis and treatment. Am J Med, 71: 571-577, 1981.
53. Bennett, J. E.: Rapid diagnosis of candidiasis of aspergillosis. Reviews of Infectious Diseases, 9: 398-402, 1987.
54. Fitzpatrick, T. B. et al.: Dermatología en Medicina General. Texto y atlas. 2da. ed. Edit. Panamericana, México D. F., 1980. Tomo II, pp. 1521-1534.
55. Kozak, G. P. et al.: Clinical diabetes mellitus. Edit. Saunders, Philadelphia, 1982. pp. 373-379.
56. Garcia de Alba, J. E. et al.: Frecuencia de levaduras en las extremidades inferiores de los pacientes diabéticos. Salud Pública Mex., 27: 169-173, 1985.
57. Wyngaarden, J. B. et al.: Tratado de Medicina Interna de Cecil. 16a. ed. Edit. Interamericana, México D. F., 1985. Vol. II, pp. 1781-1786.

58. Wingard, J. R. et al.: Candida tropicalis: a major pathogen in immunocompromised patients. Ann Intern Med, 91: 539-543, 1979.
59. Pereiro, M. y Pereiro, F. M.: Nuestra experiencia en la candidiasis. Actas Dermatol-Sif, 76: 339-344, 1985.
60. Piziak, V. K. y Carpentier, W.: Candida sepsis manifested by recurrent diabetic ketoacidosis. Diabetes Care, 10: 784-785, 1987.
61. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological excercises. Case 33-1984. A 75 year-old diabetic woman with an osteolytic lesion of the spine. N Engl J Med, 311: 455-462, 1984.
62. Dourov, N. y Coremans-Pelseneer, J.: Experimental chronic lingual candidosis induced in streptozotocin diabetic rats. Mykosen, 30: 175-183, 1987.
63. Frontling, R. A. et al.: Candida tropicalis infection in normal, diabetic, and neutropenic mice. J Clin Microbiol, 25: 1416-1420, 1987.
64. Montes, L. F. y Wilborn, W. H.: Fungus-Host relationship in candidiasis. Arch Dermatol, 121:

119-124, 1985.

65. Bartholomew, G. A. et al.: Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus: a thorough analysis. Diabetes Care, 10: 607-612, 1987.
66. Tapper-Jones, L. M. et al.: Candidal infections and populations of Candida albicans in mouths of diabetic. J Clin Pathol, 34: 706-711, 1981.
67. Odds, F. C. et al.: Prevalence of pathogenic yeasts and humoral antibodies to Candida in diabetic patients. J Clin Pathol, 31: 840-844, 1978.
68. Jones, J. M. et al.: Fatal Candida esophagitis in two diabetics after renal transplantation. Arch Surg, 117: 499-501, 1982.
69. Sonck, C. E. y Somersalo, O.: The yeast flora of the anogenital region in diabetic girls. Arch Dermatol, 88: 846-852, 1963.
70. Medoff, G.: Controversial areas in antifungal chemotherapy: short-course and combination therapy with amphotericin B. Reviews of Infectious diseases, 9: 403-407, 1987.
71. Petersen, E. A. et al.: Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole.

- Ann Intern Med, 93: 791-795, 1980.
72. Wiesmann, E.: Microbiología Médica. Edit. Salvat, Barcelona, España, 1978. pp. 158-175.
73. Felczar, M. J. et al.: Microbiología. 4a. ed. Edit. McGraw-Hill, México D. F., 1984. pp. 247-287.
74. Bonifaz, A.: Aspectos micológicos de las micosis más frecuentes en México. Medicine, 19: 2380-2385, 1988.
75. Fishman, A. F. et al.: Tratado de Neumología. Edit. McGraw-Hill/Doyma, México D. F., 1983. Vol II, pp. 1106-1122.
76. Bonifaz, A. y Aristimuño, M.: Geotricosis cutánea superficial. Revisión del tema a propósito de tres casos estudiados. Dermatología Rev Mex, 31: 25-28, 1978.
77. Emmons, Ch. et al.: Geotrichosis. In: Medical Mycology. 3a. ed. Lea and Febiger Pub. Philadelphia, 1977. pp. 202-205.
78. Conant, N. F. et al.: Geotricosis. En: Micología. 3a. ed. Edit. Interamericana, México D. F., 1972. pp. 283-291.
79. Zapater, R. C.: Geotricosis. En: Micología Médica.

Edit. El Ateneo, Buenos aires, 1981. pp.191-192.

80. Montes, L. F. et al.: Erythrasma and diabetes mellitus. Arch Derm, 99: 674-680, 1969.
81. Svejgaard, E. et al.: Tinea pedis and erythrasma in Danish recruits. Clinical signs, prevalence, incidence, and correlation to atopy. J Am Acad Dermatol, 14: 993-999, 1986.
82. Rippon, W. J.: Erythrasma. In: Medical Mycology, the pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3a. ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, USA, 1988. pp. 68-71.
83. Sarkany, I. et al.: The etiology and treatment of erythrasma. J Invest Derm, 37: 283-288, 1961.
84. Sindhuphak, W. et al.: Erythrasma. Overlooked or Misdiagnosed?. Int J Dermatol, 25: 95-96, 1985.
85. Montes, L. F. et al.: Ultrastructural study of the host-bacterium relationship in erythrasma. J Bacteriol, 90: 1489-1491, 1965.
86. Somerville, D. A.: A quantitative study of erythrasma lesions. Br J Derm, 87: 130-137, 1972.
87. Temple, D. E. y Boardman, C. R.: The incidence of

- erythrasma of the toewebs. Arch Dermatol, 86: 518-519, 1962.
88. Terezakis, N.: How I treat erythrasma. Postgrad Med, 8: 201-203, 1970.
89. Sarkany, I. et al.: Incidence and bacteriology of erythrasma. Arch Dermatol, 85: 578-582, 1962.
90. Schlappner, O. et al.: Concomitant erythrasma and dermatophytosis of the groin. Br J Dermatol, 100: 147-151, 1979.
91. Engber, P. B. y Mandel, E. H.: Generalized disciform erythrasma. Int J Dermatol, 18: 633-635, 1979.
92. English, M. y Turvey, J.: Studies in the epidemiology of tinea pedis. IX: Tinea pedis and erythrasma in new patients at a chiropody clinic. Brit Med J, 4: 228-230, 1968.
93. Seville, R. H. y Somerville, D. A.: The treatment of erythrasma in a hospital for the mentally subnormal. Br J Derm, 82: 502-506, 1970.
94. Ayres, S. y Mihan, R.: Erythrasma. Response to tolinaftate, an antifungal medication. Arch Derm, 97: 173-175, 1968.

95. Mac Millan, A. L. y Sarkany, I.: Specific topical therapy for erythrasma. *Br J Dermatol*, 82: 507-509, 1970.
96. Somerville, D. A. et al.: Sodium fusidate in the treatment of erythrasma. *Br J Dermatol*, 85: 450-453, 1971.
97. Earl, D. et al.: Bifonazole 1% gel in treatment of superficial dermatophytoses and erythrasma of the feet and groin. *Pharmatherapeutica*, 4: 532-535, 1986.
98. Dodge, B. G. et al.: Treatment of erythrasma with an antibacterial soap. *Arch Dermatol*, 97: 548-552, 1968.
99. Young, R. C. et al.: Aspergillosis. *Medicine*, 49: 147-173, 1970.
100. Aisner, J. et al.: Treatment of invasive aspergillosis: relation of early diagnosis and treatment to response. *Ann Intern Med*, 86: 539-543, 1977.
101. Weiner, M. H.: Antigenemia detected by radioimmunoassay in systemic aspergillosis. *Ann Intern Med*, 92: 793-796, 1980.
102. Bonifaz, A.: *Micología Médica Básica*. Edit. Méndez Cervantes, México D. F., 1990. pp. 333-347.

103. Johnson, G. M. y Baldwin, J. J.: Pulmonary mucormycosis and juvenile diabetes. Am J Dis Child, 135: 567-568, 1981.
104. Baranda, L.: Facial erythema and edema in a diabetic man. Arch Dermatol, 122: 329-334, 1986.
105. Bonifaz, A. et al.: Otomicosis y estudio de la flora micológica habitual del conducto auditivo externo. LABORAT-acta, 2: 17-22, 1990.