

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

14
Res.

AISLAMIENTO DE HONGOS CAUSANTES DE
MICOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

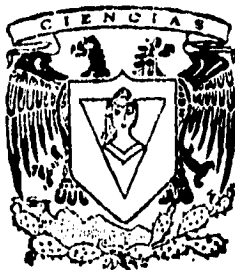
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

B I O L O G O

P R E S E N T A :

ELVA BAZAN MORA



MEXICO, D.F.



1995

FACULTAD DE CIENCIAS
REGION ESCOLAR

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



INSTITUTO NACIONAL
AGENCIA DE
MEXICO

M. EN C. VIRGINIA ABRIN BATULE

Jefe de la División de Estudios Profesionales

Facultad de Ciencias

Presente

Los abajo firmantes, comunicamos a Usted, que habiendo revisado el trabajo de Tesis que realiz(ó)ron 1a pasante(s) Rubén Mora Elva

con número de cuenta 8022828-4 con el Título: "AISLAMIENTO DE HONGOS CAUSANTES DE MICOSIS EN PACIENTES

HOSPITALIZADOS"

Otorgamos nuestro Voto Aprobatorio y consideramos que a la brevedad deberá presentar su Examen Profesional para obtener el título de BIÓLOGO

GRADO	NOMBRE(S)	APELLIDOS COMPLETOS	FIRMA
DR.	Rubén	López	Martínez.
Director de Tesis	Rosario	Vázquez	Bravo.
Biol.	María Cristina	Julie Pérez	Reyes.
Biol.	Rebeca	Martínez	Flores.
M. en C.	Guadalupe	Vidal	Gaona.
Suplente			
Suplente			

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Micología Médica,
del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad
de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

AGRADECIMIENTOS

Agradesco a las siguientes instituciones por su amable apoyo en la realización de éste trabajo:

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (SSA).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

"Sabemos que en nuestro trabajo llegar a una orilla significa partir a un nuevo horizonte, y es necesario abrir brechas para seguir por el camino"

Dr. Horacio Rubio Monteverde

Director General del INER.

De manera especial agradezco al Jefe del Servicio Clínico Núm. 6 del INER: Dr. Santiago León Dueñas, por las facilidades otorgadas para la ubicación de pacientes y trámites posteriores.

Agradezco a los miembros del Honorable jurado: Dr. Rubén López Martínez, Biol. Rosario Vazquez Bravo, Biol. María Cristina Julia Pérez Reyes, M. en C. Rebeca Martínez Flores y M. en C. Guadalupe Vidal Gaona, por sus valiosos comentarios y correcciones en la revisión del manuscrito.

A mi Director de Tesis Dr. Rubén López Martínez, Jefe del Laboratorio de Micología Médica, por considerarme digna de pertenecer a su equipo de colaboradores y dirigir éste trabajo, así como por las facilidades otorgadas.

A la M. en C. Patricia Manzano Gayosso, por el tiempo y dedicación durante el desarrollo y redacción de este trabajo.

A las siguientes personas: M. en C. Francisca Hernández Hernández, Biol. Rafael Romero M., M. en C. Rocio Castañón Olivares, Biol. Claudia Rios Rosas, M. en C. María de Guadalupe Moctezuma Zárate y al M. en C. Luis Javier Méndez Tovar, les agradezco infinitamente su valiosa colaboración, sincera amistad y por compartir mis penas y alegrías.

DEDICATORIA

A MI FAMILIA:

GLORIA JUÁREZ CRUZ

Por su cariño y valiosa participación en el sustento de mi familia.

CECILIO BAZÁN LARA

Porque sus ideales me han permitido ver más allá de las circunstancias.

A mis hermanos y cuñados: **BONI, LENA, POY, GLORIA, ADELITA y CLARA; SANTIAGO, FRANCISCO Y RUTILIO**, por su respaldo y cariño.

A **JORGE AARÓN JUÁREZ**, por sus palabras de aliento y reflexión.

A mis sobrinos: **G. ROCÍO, IVONNE, NOEL M., DANIEL A. RUTILIO, RUBÉN, BRANDON J. Y BRENDA X.**, por permitirme cosechar de el cariño y apoyo que siempre les brindaré.

En memoria de: Mi madre: **LEONOR MORA ORTÍZ** y mis hermanos **CECILIA Y EDUARDO** por su ejemplo de tenacidad en el trabajo y alegría por la vida.

Doy gracias a **DIOS** por la vida de mi hija **SUSANA LEONOR**, que llena de alegría el camino que emprendimos.

A la M. en C. **MARISOL ROBLEDO M.** por indicarme el camino de la
Micología en los primeros pasos de mi formación.

A **FRANCISCO J., CARLOS Frias, RAÚL, PAULA, CARLITOS y CARMEN
GRAMADOS...GRACIAS**

A mis compañeros: **TOMO, ARTURO, OTHÓN** y a mis alumnos por su
comprensión.

I	INTRODUCCIÓN A LAS MICOSIS	I
	Concepto de micosis	I
	Concepto de micosis sistémica	1
I.1	Micosis por hongos patógenos primarios	2
	Coccidioidomicosis	4
	Histoplasmosis	7
	Paracoccidioidomicosis	10
	Distribución geográfica de los hongos patógenos primarios	II
	Incidencia de micosis por hongos patógenos primarios	13
I.2	Mecanismos de defensa pulmonar	14
I.3	Causas de inmunosupresión	15
I.4	Micosis por hongos oportunistas	15
	Candidosis	17
	Criptococcosis	19
	Aspergilosis	20
	Zigomicosis	21
	Distribución geográfica de hongos oportunistas causantes de micosis pulmonares	22
	Incidencia de micosis oportunistas	22
I.5	Diagnóstico de las micosis pulmonares	23
II	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
III	HIPÓTESIS	26
IV	OBJETIVOS	26
	Objetivo general	26
	Objetivos particulares	26

V	MATERIAL Y METODO	27
	Población estudiada	27
	Obtención de muestras	27
	Manejo de muestras	29
	Purificación de las cepas	29
	Identificación de cepas	30
	Conservación de cepas	31
VI	RESULTADOS	31
	VI.1 Micosis diagnosticadas	31
	Aspergilosis	34
	Candidosis	37
	Coccidioidomicosis	37
	Paracoccidioidomicosis	41
VII	DISCUSIÓN	41
VIII	CONCLUSIONES	47
IX	LITERATURA CITADA	49

I INTRODUCCIÓN A LAS MICOSIS

CONCEPTO DE MICOSIS

Se denomina micosis a la infección causada por un hongo (42), en animales incluyendo al hombre la cual puede ser asintomática o sintomática y dentro de ésta última la evolución puede ser leve, moderada o grave (38).

En el hombre, de acuerdo a la localización y naturaleza de la micosis, se clasifican en: superficiales, subcutáneas y sistémicas (38).

CONCEPTO DE MICOSIS SISTÉMICA

Las micosis sistémicas también llamadas profundas son las infecciones que se desarrollan en uno o más órganos del individuo, cuya entrada al hospedero, generalmente es por vía respiratoria; cuando la infección es de localización exclusivamente broncopulmonar se denomina micosis pulmonar (41)(42).

Los agentes causantes de micosis sistémicas se agrupan de acuerdo a sus características epidemiológicas y patógenas en dos categorías. La primera incluye a los hongos patógenos primarios y en la segunda a los organismos saprobios, denominados hongos oportunistas, ya que se consideran inocuos para el hombre en condiciones normales, pero producen enfermedad cuando existe una

disminución en los mecanismos de defensa del hospedero (2)(38)-(41) .

La clasificación taxonómica de los hongos implicados en las micosis pulmonares de ambas categorías se muestra en la página 3.

MICOSIS PULMONARES POR HONGOS PATÓGENOS PRIMARIOS

Más del 90% de las micosis pulmonares causadas por estos hongos son asintomáticas, que se resuelven de manera espontánea y con rapidez; esta resolución se acompaña de fuerte resistencia inmunológica específica en caso de reinfección. En algunos individuos se puede presentar infección residual o crónica.

La curación, generalmente es por un proceso granulomatoso semejante al que se presenta en la tuberculosis. La enfermedad está en función de la magnitud del inóculo y sólo si existe alguna inmunosupresión primaria o secundaria se exagera el padecimiento micótico y con frecuencia, aún éstos hongos se comportan como oportunistas (17)(38).

Los hongos que se consideran como patógenos primarios son *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*; De los cuales en México se han descrito micosis por los tres últimos géneros, este trabajo se menciona la descripción morfológica, distribución geográfica

**CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DE HONGOS
PATÓGENOS Y OPORTUNISTAS EN MICOSIS PULMONARES**

REINO: Fungi

DIVISIÓN: Eumycota

SUBDIVISIÓN: Phycomycotina

CLASE	ORDEN	FAMILIA	GÉNERO
Zygomycetes	Mucorales	Mucoraceae	<i>Absidia</i> <i>Mucor</i> <i>Rhizopus</i>

SUBDIVISIÓN: Deuteromycotina

CLASE	ORDEN	FAMILIA	GÉNERO
Blastomycetes	Cryptococcales	Cryptococcaceae	<i>Cryptococcus</i> <i>Candida</i>
Hyphomycetes	Moniliales	Moniliaceae	<i>Aspergillus</i> <i>Blastomyces</i> <i>Coccidioides</i> <i>Histoplasma</i> <i>Paracoccidioides</i>

Tomado de Herrera y Ulloa (21)

e incidencia de los mismos (2)(16) (18)(19)(38)(41).

Estos hongos muestran transición o dimorfismo morfológico de la fase micelial o saprobia a la fase parasitaria en los tejidos infectados. Este fenómeno se considera una adaptación para su sobrevivencia que no le proporciona ninguna ventaja selectiva y se rige principalmente por la temperatura del cuerpo humano (37°C), potencial de óxido-reducción, disponibilidad de grupos sulfhidrilo, tensión de CO₂ y otros factores propios del hospedero (38).

Las tres micosis ocasionadas por hongos patógenos primarios que existen en México son:

COCCIDIOIDOMICOSIS

Coccidioides immitis es el agente etiológico y prolifera en suelos semiáridos o áridos, aunque también se ha aislado de suelos arenosos; con baja cantidad de materia orgánica, y abundantes nutrientes en forma de sales, principalmente calcio, CaSO₄ y boratos con pH extremo; aunque en México el rango que se presenta es de 7 a 8 (38)(39).

En México las condiciones climáticas que prevalecen en estos suelos es de fresco, caluroso hasta extremo con baja humedad atmosférica, la temperatura media anual varía de 12 a 26 °C y en invierno es de 0.5 a 3.3°C. La precipitación media anual es

inferior a 700 mm, aunque en la mayoría es de 100 a 400 mm en una sola estación (38).

En suelos con biota bacteriana y fúngica normal, la población de *C. immitis* se restringe considerablemente. Los inhibidores más importantes son *Bacillus subtilis* y *Penicillium janthinellum* en la época lluviosa, pero al término de ésta *B. subtilis* es inhibido por el aumento en la salinidad del suelo y *P. janthinellum* por la elevación de la temperatura (38°C). Al finalizar el verano y durante el otoño, se presenta el máximo periodo endémico por los fuertes vientos que suspenden grandes cantidades de polvo que transportan los artroconidios de *C. immitis* y recorren grandes distancias, infectando incluso a animales acuáticos (38).

La vegetación que predomina en el hábitat de *C. immitis* es el Matorral Xerófilo, que son comunidades de porte arbustivo y las plantas más sobresalientes son *Larrea tridentata* (gobernadora o mata de la creosota) y *Fouquieria splendens* (ocotillo). Los animales que con más frecuencia habitan las zonas endémicas son especies de *Perognathus* sp. (ratón de bolsillo), *Citellus* sp. (ardilla de campo), murciélagos y algunas aves, de los cuales sólo en el ratón se ha demostrado infección con el hongo, sobretodo en los recién nacidos y en las madres preñadas (38)(39).

C. immitis presenta diversidad extrema en la morfología

colonial, pero generalmente es una colonia filamentosa de aspecto algodonoso, lisa o estriada, elevada del sustrato, blanca que puede cambiar a diferentes tonalidades hasta pardo o canela con la edad (13)(22)(30).

La fase filamentosa o saprobia de *C. immitis*, esta formada por hifas hialinas y septadas, con paredes delgadas; a diferencia de las hifas fértiles que presentan paredes gruesas y ramificación en ángulo agudo, recto o se disponen paralelamente (22).

La reproducción asexual se lleva a cabo por la formación de conidios tálcos (enteroártricos). Generalmente los arthroconidios tienen forma de barril que miden de 3 a 4.5 μ de ancho y 3.12 μ de largo, aunque se pueden encontrar conidios curvados o flexuosos, que miden de 1.5 a 2.3 μ de ancho y de 1.5 a 15 μ de largo. Los arthroconidios generalmente se disponen alternos a lo largo de la hifa, esto es, entre conidio y conidio existen espacios que dejan las células disyuntoras, esta característica la presentan pocos hongos saprobios que se pueden confundir con *C. immitis*; y aunque es raro se pueden encontrar 2 ó 3 arthroconidios continuos (9)(13)(22).

Los arthroconidios de *C. immitis*, al ser inhalados, llegan al tejido pulmonar e inician los cambios morfológicos con un crecimiento celular y división sincrónica del núcleo hasta adoptar una forma de esférula inmadura, posteriormente se forman planos de segmentación desde la pared celular hacia el interior,

observándose células multinucleadas; este proceso continúa hasta que cada uno de los núcleos se transforma en una célula, que corresponde a una espora, que miden de 1 a 5 μ de diámetro cada una (12).

La etapa madura de la esférula, se presenta al observar cientos de esporas en el interior de ésta (endosporas) y su diámetro varía de 30 a 80 μ , la pared es doble y refractil que llega a medir hasta 2 μ de espesor. Las endosporas son liberadas en paquetes de 10 μ aproximadamente, y se diseminan por vía hemetógena (2)(9)(12).

Las características patógenas más sobresalientes de este hongo son: el tamaño de las artroconidios, que al ser inhaladas pasan las barreras pulmonares inespecíficas; el gran tamaño de la esférula y la gran cantidad de materia fibrilar que mantiene unidos los paquetes de endosporas que dificultan la acción de las defensas celulares. La relación de tamaño de los polimorfonucleares y endosporas es de 10:1; por lo que, si se encuentran solitarias las endosporas fácilmente son fagocitadas (12).

HISTOPLASMOSIS

Otro de los hongos de importancia en el país es *H. capsulatum*, el cual se desarrolla en suelos con alto contenido de nitrógeno, temperatura de 22-29°C, precipitación anual de 1000 mm y humedad

relativa de 67 a 87% (38).

Habita en forma abundante en cuevas o minas abandonadas donde existe una gran cantidad de murciélagos. En éstos mamíferos aparentemente sanos, se ha demostrado la presencia del hongo por primoaislamiento a partir de tejido de pulmones, intestino, hígado y bazo, por lo que en realidad cursan con histoplasmosis asintomática, de manera que se consideran vectores indirectos de esta micosis. González-Ochoa (19) menciona la constante asociación de las infecciones con guano de murciélago y su amplia distribución geográfica en la República Mexicana (19)(38).

La distribución de *H. capsulatum* también está relacionada con la concentración de guano de aves gregarias como los estorninos (*Sturnus vulgaris*), y aves domésticas. La diseminación sobre todo en lugares cerrados se ve favorecida por las corrientes de aire y por los armadillos (19)(38)(45).

La morfología macroscópica está caracterizada por colonias filamentosas de aspecto algodonoso, de color blanco al inicio y pardo con el tiempo; las colonias de aspecto cerebriforme o verrugosas se presentan sobre todo en cultivos de agar sangre (38).

La morfología microscópica se caracteriza por hifas septadas y ramificadas con microconidios esféricos de 2-4 μ de diámetro y

macroconidios tuberculados característicos de este género, son redondos o piriformes, que miden de 8-14 μ y nacen de conidióforos tubulares estrechos. Los tubérculos son apéndices cuya morfología varía y se describen como espinas o proyecciones digitiformes (21)(38).

En la fase saprobia de *H. capsulatum* se han descrito dos tipos morfológicos, el tipo A (albino) y el tipo B (brown) principalmente, aunque existen cepas con morfología intermedia y todas son indistinguibles en la fase patógena o levaduriforme (3)(4)(40).

Este hongo es heterotálico y su fase teleomórfica es *Ajellomyces capsulatus* (Ascomycotina) cuya cepa "minor" se cree es más virulenta o que produce más partículas infectantes en el suelo que las cepas "mayor", por lo que se presentan más casos clínicos por la cepa "minor" (14)(28)(38)(40).

Cuando la fase saprobia es inhalada por una especie susceptible, en el tejido pulmonar, los conidios son fagocitados por macrófagos alveolares, y las células de levadura en gemación que son intracelulares (fase parasitaria) que se encuentran en los histiocitos y miden alrededor de 3 μ . La temperatura es un factor muy importante para que se lleve a cabo este fenómeno. *In vitro*, al cultivar *H. capsulatum* en agar sangre a 25°C se obtiene la fase micelial y a 37°C la fase parasitaria, la cual consiste en pseudohifas o hifas en proceso de conversión y

levaduras libres en gemación cuyo cuello es angosto, con un sólo núcleo (38).

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

El hongo causante de ésta micosis es *Paracoccidioides brasiliensis* y se aísla con dificultad de la naturaleza, a partir de suelo y detritus vegetales. En la actualidad se desconoce con precisión el hábitat natural del hongo. Las regiones de alta endemicidad se caracterizan por ser bosques montañosos húmedos con precipitación pluvial media anual de 2400 mm y temperatura media anual de 18 a 23°C, la altitud oscila de 500 a 2000 m el suelo generalmente es ácido (pH 5.3); y en estas regiones suele cultivarse café y caña de azúcar (31)(38).

Este hongo al cultivarlo en medio de Sabouraud presenta colonias de crecimiento lento con diferente morfología macroscópica. Generalmente la colonia es de aspecto aterciopelado, coriáceo, rugoso, plegado o plano. Inicialmente son blancas y cambian a pardo con el tiempo; el reverso del medio de cultivo puede variar de pardoamarillo a pardo.

Al examen microscópico se observan hifas septadas y la mayoría de los aislamientos son estériles, es decir no presentan estructuras de reproducción aún en diferentes medios de cultivo, aunque se menciona que el medio de agar extracto de levadura es el que más favorece la conidiación (31)(35)(38).

Este hongo presenta varios tipos de conidios, pero ninguno es característico de la especie; pueden encontrarse conidios piriformes solitarios, clamidosporas intercalares, artroconidios de pared gruesa y conidios terminales de 3-4 μ , por lo que la demostración del dimorfismo térmico es el único criterio absoluto. No se ha descrito su fase perfecta (6)(31)(38).

En la fase parasitaria la levadura presenta gemación multipolar, generalmente, con 2 a 12 brotes, aunque en ocasiones se presenta una sola. Las gemaciones son esféricas y miden de 2 a 10 μ aproximadamente; con cuello delgado por lo que se desprenden con facilidad. La célula madura mide de 30 a 60 μ y ambas presentan doble pared refringente (2)(38).

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS HONGOS PATÓGENOS VERDADEROS

Muchos de los hongos patógenos primarios presentan una distribución geográfica restringida, por lo que el hospedero debe de estar en el lugar y en la época de conidiación de la fase micelial para infectarse. Tanto la frecuencia de aparición de una micosis como las investigaciones de la sensibilidad a pruebas cutáneas específicas han permitido limitar la distribución geográfica de estas infecciones ya que los hongos actúan como antígenos débiles. Esta sensibilidad (positividad) se expresa en porcentajes y a continuación se mencionan (38).

C. immitis se localiza exclusivamente en el Continente

Americano. En Estados Unidos de Norteamérica (EUA), se encuentra en la parte oeste y sudoeste, que comprende la zona fronteriza con México; más del 90% de los casos se localizan en el condado de Kern, California.

En México González-Ochoa (18) describió tres zonas; la "zona norte" incluye a los 6 estados fronterizos con EUA (50%). La zona "litoral del pacífico" comprende a: Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Colima y limitadas partes de Michoacán y Guerrero (5 al 50%). La tercera zona "del centro" comprende a localidades de San Luis Potosí y Guanajuato así como pequeñas poblaciones de los estados fronterizos que se conocen como "la comarca lagunera" (5 al 30%).

H. capsulatum tiene una distribución mundial, la zona de mayor frecuencia es EUA seguida por México donde se encuentra sobre todo en los estados de Campeche, Tabasco, Chiapas, Guerrero, San Luis Potosí, Nuevo León y Tamaulipas (18)(38).

P. brasiliensis se presenta principalmente en países de latinoamérica y predomina en la zona sur de Brasil, se ha descrito en Colombia, Venezuela, Argentina y algunos países de Centroamérica. En México, el 70% de los casos se han descrito en la zona de Córdoba y Fortín (Veracruz), algunos otros casos en los estados de Michoacán, Morelos, Chiapas, Guerrero y Querétaro (2)(35)(38).

INCIDENCIA DE MICOSIS POR HONGOS PATÓGENOS PRIMARIOS

La frecuencia de coccidioidomicosis se estiman en 45 000 a 80 000 casos por año, de los cuales el 50% se diagnostican en EUA; se presenta en cualquier edad, las formas más graves se relacionan con el grupo sanguíneo B y el factor de histocompatibilidad HLA-A9, ambos parámetros se encuentran con mayor frecuencia en personas de piel pigmentada y filipinos (2)(38).

La histoplasmosis también es una infección micótica sistémica muy frecuente en el mundo, con aproximadamente 40 000 enfermos y se estiman 20 000 nuevos casos cada año, la mayoría de pacientes son varones de piel blanca, mayores de 50 años. En México se observa con mayor frecuencia la forma epidémica la cual reviste una gravedad mayor que las formas endémicas que se presentan con mayor frecuencia en EUA. Se consideran factores predisponentes los linfomas, leucemia, administración de glucocorticoesteroides y SIDA (2)(38).

En la literatura se han registrado más de 8000 casos clínicos con diagnóstico de paracoccidioidomicosis, el aumento de casos en años recientes, probablemente es debido a que esta micosis como posible agente etiológico y se descarta ante enfermedades de cuadro clínico semejante, se estima que en Latinoamérica se presentan 225 casos graves por 100, 000 habitantes (0.8%), los casos reportados en europa y EUA han sido de origen

sudamericano. La distribución de los casos por sexos (macho:hembra) varía de 7:1 a 70:1, Restrepo (36), menciona la relación de 38:1 en un estudio de 39 casos de paracoccidioidomicosis en Colombia (2)(36)(38).

Esta infección es más frecuente en personas con edad de 20 a 50 años y se ha relacionado con otras enfermedades como son: micosis sistémica (histoplasmosis, coccidioidomicosis), paludismo, enfermedad de Chagas y tuberculosis, también se presenta cuando hay un importante grado de desnutrición (2)(38).

1.2 MECANISMOS DE DEFENSA PULMONAR

Normalmente el parénquima pulmonar es estéril porque los microorganismos inhalados, continuamente son removidos, fagocitados o destruidos por alguno de los siguientes mecanismos de defensa inespecíficos:

- a) Aclaramiento nasal que expulsa las partículas de 5 a 10 μ de diámetro por medio del estornudo y de la tos.
- b) El aclaramiento traqueobronquial elimina las partículas de 3-5 μ por acción mucociliar.
- c) Los macrófagos alveolares digieren o transportan las partículas de 3-0.5 μ (10)(32).

El aclaramiento imperfecto de estas zonas, tienen importancia crucial para la presencia de infecciones, así como el número adecuado de granulocitos maduros constituye un factor de

importancia crítica en la defensa del hospedero (5)(43).

El reflejo tusígeno o tos es inespecífico a estímulos inocuos ordinarios pero cuando se presenta tos productiva, generalmente implica trastornos inflamatorios agudos.(5)

1.3 CAUSAS DE INMUNOSUPRESIÓN

Entre las más frecuentes se encuentran la administración de corticosteroides, antibióticos de amplio espectro por períodos prolongados, padecimiento con neutropenia inducida por fármaco o sin ella, maniobras endobronquiales repetidas e intervenciones quirúrgicas invalidantes, padecimientos crónicos concurrentes como la diabetes, leucemias, linfomas, tuberculosis pulmonar, bronquiectasias, neoplasias pulmonares, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), desnutrición, alcoholismo y senectud unido a uno o más factores predisponentes; favorecen las micosis pulmonares oportunistas (8)(30)(37)(38)(43).

1.4 MICOSIS POR HONGOS OPORTUNISTAS

En las micosis por hongos oportunistas los mecanismos de defensa del hospedero están abatidos, por lo que la enfermedad no depende de la cantidad del inóculo sino del factor o el proceso que causa la inmunosupresión (27)(38)(41).

Los principales géneros involucrados en las micosis oportunistas

corresponden a la subdivisión *Phycomycotina*, orden *Mucorales*: *Rhizopus* sp., *Mucor* sp., y *Absidia* sp. y a la subdivisión *Deuteromycotina* del orden *Cryptococcales*: *Candida* sp. y *Cryptococcus* sp. y del orden *Moniliales* *Aspergillus* sp. (17)(29)(38)(43).

En las micosis pulmonares por hongos oportunistas se ha observado la relación que existe entre los mucorales que arriba mencionamos con pacientes en estado de cetoacidosis diabética, leucemias y linfomas; por otro lado el género *Candida* se encuentra en casi todos los trastornos crónicos del pulmón; mientras que las infecciones por *Cryptococcus* se asocian con pacientes que cursan alguna neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o pueden coexistir con otras infecciones fúngicas, bacterianas y virales, como es el caso del SIDA en las que ocupa el tercer lugar como infección asociada. El género *Aspergillus* se relaciona con cavidades tuberculosas, neoplasias y bronquiectasias (2)(26)(37)(38)(43).

Estas micosis, generalmente, coinciden con infecciones polimicrobianas, pero es indispensable descartar el papel patógeno de éstos hongos o bien determinar en que grado han contribuido al cuadro broncopulmonar presente, ya que en muchos casos se determina su importancia o participación por histopatología y en ocasiones por necropsia. La infección se resuelve mediante la formación de un granuloma, fibrosis o calcificaciones (1)(8)(38).

CANDIDOSIS

Las especies más frecuentes del género *Candida* son: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. zeylanoides*. Algunas de estas especies son dimórficas, en donde el taio unicelular se relaciona con la fase saprobia y la fase micelial con la etapa parásita. Las especies de éste género, en su fase imperfecta tienen diversos nichos ecológicos, se han aislado del agua, plantas, suelo, de diversos organismos en proceso de degradación; forman parte de la biota en diversos alimentos o intervienen en su proceso de fermentación; en el humano se localiza en: piel, mucosas, uñas y cavidades, es decir es un hongo saprobio habitual por lo que es posible que la infección inicie de un foco endógeno como es el caso de las infecciones intrahospitalarias y pocas veces del ambiente externo (11)(38)(44).

Algunas especies de este género presentan fase teleomórfica que pertenecen a la subdivisión Ascomycotina (*Pichia*) y otras a la subdivisión Basidiomycotina (*Leucosporidium*)(21).

La morfología macroscópica de *Candida* sp. en cultivos de tres días a temperatura ambiente es de colonias con aspecto cremoso, lisas a ligeramente reticuladas, cerosas, brillantes, que con el tiempo se pliegan o son rugosas con espiculas (21)(38).

Microscópicamente las levaduras son globosas, ovoides o algunas

veces son alargadas, miden de 5-7 μ ; su reproducción asexual es por gemación multipolar con una sola gema. La identificación de las diferentes especies se basa en pruebas morfológicas y fisiológicas por ejemplo algunas especies forman pseudomicelio, micelio septado y clamidosporas en el medio de agar harina de maiz y en ocasiones presentan blastoconidios a nivel de los septos y clamidosporas, los cuales pueden ser intercalares o terminales y llegan a medir de 8 a 12 μ de diámetro. Actualmente las pruebas de asimilación de carbohidratos (API-32) son determinantes en la clasificación taxonómica (15)(20)(38).

La fase parasitaria es micelial y se ha corroborado su capacidad de penetración en los tejidos. La temperatura, el pH y trazas de metales como el hierro y el cinc favorecen el dimorfismo de estos organismos (38).

Su colonización está restringida por la presencia de bacterias, principalmente lácticas, y cuando éstas son suprimidas, principalmente, por la administración de antibióticos como las tetraciclinas, elimina a sus competidores y se cree que disminuye la eficiencia fagocítica de los glóbulos blancos; esto permite que prolifere la levadura y se comporte como patógena. El hallazgo de levaduras en lesiones generalizadas, indican una diseminación reciente y el hallazgo de micelio con o sin blastoconidios y/o clamidosporas, indican una lesión provocada por *Candida* sp. (11)(38).

CRIPTOCOCOSIS

La especie más frecuentes del género *Cryptococcus* es: *C. neoformans*, con dos variedades: *neoformans* y *gatii*; en menor frecuencia *C. albidus* y *C. laurentii*; y ocasionalmente *C. terreus* y *C. uniguttulatus*, su estado saprobio y patógeno es una levadura capsulada, algunas especies tienen representantes teleomorfos en la familia Filobasidiaceae (Heterobasidiomycetes) (37)(38).

No existen diferencias sustanciales en el crecimiento del estado levaduriforme del género y las colonias son blancas a amarillentas, lisas, limitadas, brillantes, ligeramente convexas, característicamente mucoides y escurrentes con el tiempo, muy notorio para la especie *C. neoformans*. Las levaduras son esféricas u ovoides de 3 a 7 μ de diámetro, con la cápsula llegan a medir de 15 a 20 μ de diámetro. Su reproducción asexual es por gemación multipolar. La cápsula es de naturaleza heteropolisacárida, a través del estudio de su estructura bioquímica se pueden definir los diferentes serotipos A, B, C, D y AD (37)(38).

El hábitat natural para *C. neoformans* var. *neoformans* se ha establecido por el aislamiento y recuperación a partir de diversas fuentes como es: suelo, materia fecal de aves, frutas, vegetales y productos lácteos. La fuente de aislamiento más importante es la materia fecal, de palomas (*Columba livia*) y al

parecer tienen un papel importante en la diseminación y mantenimiento del hongo en la naturaleza, ya que se ha aislado en su tracto digestivo, sin causarle enfermedad debido a su temperatura corporal (40-42°C), (20)(37)(38).

En el suelo las levaduras son fagocitadas por algunas especies de *Acanthamoeba*. Su sobrevivencia esta limitada por las siguientes características: humedad moderada, pH alcalino, altas concentraciones de creatinina y ácido úrico, que se encuentran con cierta facilidad en los palomares, áticos o edificios viejos (37).

En estado libre la levadura mide aproximadamente 1-2 μ , que al ser inhalada llega a los espacios alveolares y puede resolverse la infección o presentarse un cuadro clínico en vías respiratorias. En los tejidos las levaduras son de diversos tamaños, desde una μ hasta 40 o 60 μ (37).

ASPERGILOSIS

Del género *Aspergillus* las especies más frecuentes son: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. nidulans*. Las colonias son filamentosas, planas o elevadas del medio de cultivo, de textura aterciopelada, plegadas o radiadas. Algunas especies presentan esclerocios o cleistotecios que dan un aspecto granuloso a la colonia. El color es muy variable dependiendo de la especie (21)(38).

El talo esta formado por hifas septadas y ramificadas. La fase saprobia esta caracterizada por conidióforos que terminan en una vesicula con diversas formas según la especie (claviforme, esferoidal o forma variable) y dan origen a fiálides en una hilera (uniseriada) o dos (biseriada). Los conidios son de origen blástico, tienen diversos colores desde amarillos hasta negros, miden en promedio de 3.5 a 5 μ , algunos son equinulados y forman cadenas basipetas; en conjunto se denomina cabeza conidial; la cual por su forma, color y tamaño caracteriza a cada especie. En su fase parasitaria las hifas, muestran septos y ramificación dicótoma en ángulo de 45°, los conidióforos son típicos y pocas veces presentan conidios (21)(38).

ZIGOMICOSIS

Dentro de la Subdivisión Phycomycotina los hongos oportunistas más frecuentes son: *Rhizopus* sp., *Mucor* sp. y *Absidia* sp. Estos generalmente se desarrollan como colonias filamentosas elevadas del sustrato, cubriendo rápidamente toda la superficie del medio de cultivo, el color puede ser blanco, marrón o negro con el tiempo, dependiendo de la especie (21)(38).

La fase somática esta caracterizada por hifas cenocíticas, gruesas y algunas especies presentan rizoides. La reproducción asexual es por esporangiosporas, la forma y disposición de los esporangios en los esporangióforos, así como la existencia o distribución de los rizoides constituyen elementos para la

identificación taxonómica. La reproducción sexual se caracteriza por la formación de una cigospora contenida en un cigosporangio (21)(38).

En la fase patógena se observan fragmentos de hifas cenocíticas de 10 a 15 μ de ancho, tienen forma típica de cinta, y se ramifica de manera irregular. Durante la infección el crecimiento de las hifas tienden a invadir los vasos sanguíneos, colonizar las cavidades pulmonares preformadas o bronquios ectáticos (dilatados), llegando a formarse pelotas de hongos semejentes a los aspergilomas (38).

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE HONGOS OPORTUNISTAS CAUSANTES DE MICOSIS PULMONARES

Son cosmopolitas y su distribución sólo se relaciona con la presencia de los diferentes sustratos excepto *Cryptococcus* que no se encuentra en las regiones ártica y antártica, la variedad *gattii* (serotipos B y C) está limitada a las regiones tropicales y subtropicales (37).

INCIDENCIA DE MICOSIS OPORTUNISTAS

En la incidencia de candidosis no hay diferencias por sexos o edad. La candidosis pulmonar como enfermedad primaria es rara y a menudo se presentan en las últimas etapas de enfermedades generalizadas; cuando estos pacientes se encuentran

hospitalizados, *Candida* es el género más frecuente algunos autores describen mayor incidencia de candidosis renal y pulmonar que intestinal y endocárdica, en los pacientes con SIDA el 80-90% presenta candidosis oral y esofágica (2)(30)(33)(36)(44).

La aspergilosis predomina en hombres adultos, el 12% se ha observado en pacientes con tuberculosis pulmonar curada; en pacientes con SIDA sólo se ha descrito una frecuencia de 0.16%; la diseminación es más frecuente en los pacientes con neutropenia. En México la incidencia es de 5% en pacientes que cursan con alguna neumopatía (2)(41)(43).

En la criptococosis y zigomicosis pulmonar no hay datos concretos para estimar una frecuencia aproximada.

1.5 DIAGNÓSTICO DE LAS MICOSIS PULMONARES

Para establecer el diagnóstico de micosis pulmonar uno de los procedimientos es realizar estudios del esputo. Las muestras deben de obtenerse a primeras horas de la mañana y se recolectan en un recipiente estéril. En el laboratorio se procesa de la siguiente manera: cuando es demasiado viscoso se puede homogenizar y digerir agregando N-acetil-L-cistina o hidróxido de potasio (al 2 o 4%) o bien concentrar la muestra mediante centrifugación, cuando es transparente y abundante; posteriormente se hace examen microscópico directo y extendido

teñido con diferentes colorantes para Gram, Giemsa, Wright, PAS y Grocott para observar elementos fúngicos característicos de cada hongo en su fase parásita (6)(20)(25)(26)(31).

Los medios de cultivo específicos son: agar dextrosa de Sabouraud (SS) y agar dextrosa Sabouraud adicionado con cloranfenicol y cicloheximida (SA), el cual inhibe el crecimiento de hongos saprobios y bacterias. Otros medios de cultivo como el agar extracto de levadura (AEL), agar infusión cerebro corazón (AICC) y agar sangre (AS) son más favorables para el aislamiento inicial de hongos patógenos verdaderos (6)(34)(35)(36).

El medio de Converse e infusión cerebro corazón (ICC) con 1% de sangre, permiten la obtención *in vitro* de la fase parasitaria de *C. immitis*, *P. brasiliensis* y *H. capsulatum* respectivamente, incubando a temperatura de 30-40°C por cuatro semanas (6)(36).

En el caso de hongos oportunistas se deben de recuperar los organismos más de una vez en una serie de muestras frescas, y las colonias deben de ser numerosas cuando se trata de hongos levaduriformes. Por lo general su crecimiento es de 24 a 72 horas (38).

El criterio para establecer el diagnóstico definitivo de micosis debe ser estricto ya que su hallazgo, permite iniciar un tratamiento adecuado (8)(20).

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México existen zonas endémicas de hongos patógenos causantes de micosis, en su mayoría pulmonares, cuya sintomatología se confunde con muchas patologías pulmonares, principalmente con la tuberculosis. Por otro lado los hongos oportunistas causantes de micosis pulmonares agravan y complican los diferentes cuadros neumónicos en pacientes hospitalizados ocasionando que la sintomatología sea muy pleomórfica de tal manera que dificultan el diagnóstico oportuno y su tratamiento adecuado, originando un incremento en la morbilidad, mortalidad y el costo de la atención hospitalaria.

En nuestro país son pocos los datos que existen respecto a la frecuencia de micosis pulmonares en pacientes hospitalizados, por lo que es importante realizar este tipo de estudios con la finalidad de conocer la biología de los hongos, epidemiología, mecanismo de infección, aspectos radiológicos, entidades patológicas que originan así como los métodos de laboratorio micológico utilizados para corroborarlos. Este no siempre es sencillo de realizar y en ocasiones es necesario emplear diferentes técnicas de aislamiento y aplicar criterios de conocimiento del comportamiento biológico de los hongos, para dar un valor patogénico al organismo aislado.

El conocer todos aquellos factores del hospedero y del hongo que interactúan para la instalación y desarrollo de la infección

micótica, redundará en un conocimiento más objetivo de las micosis pulmonares.

III HIPÓTESIS

En los pacientes hospitalizados por presentar neumopatías crónicas, principalmente , con estudios microbiológicos negativos para *Mycobacterium* sp. alteraciones radiológicas, tos (seca, productiva o con hemoptisis), antecedentes epidemiológicos o uno o más factores de inmunosupresión; se espera encontrar en una frecuencia considerable a algún hongo como causa directa o como patógeno asociado responsable del cuadro neumónico.

IV OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Aislar hongos en pacientes hospitalizados por neumopatías diversas.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Aislar e identificar hongos, en pacientes hospitalizados por neumopatías.
- Determinar que grado de participación patógena tienen estos hongos en el cuadro broncopulmonar

presente.

- Conocer la frecuencia de micosis por hongos patógenos y oportunistas en éstos pacientes.

V MATERIAL Y METODO

POBLACIÓN ESTUDIADA

A 50 pacientes hospitalizados en el pabellón Núm. 6 del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) (SSA), los cuales cursaban con sintomatología y alteraciones radiológicas sugestivas de micosis pulmonares, se les tomó una serie de tres muestras de esputo.

A cada pacientes se le hizo un cuestionario que incluyó: sexo, edad, lugar de residencia en los últimos años, ocupación, antecedentes de viajes, diagnóstico de ingreso, síntomas pulmonares, tipo de neumopatía (crónica o aguda), tabaquismo, alcoholismo y enfermedad concomitante.

OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Cada una de las tres muestras de los 50 pacientes se obtuvo por expectoración espontánea en ayunas; se colectó en un frasco de boca ancha estéril con los datos del paciente; se transportó para su estudio el mismo día al laboratorio de Micología Médica,

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

MANEJO DE MUESTRAS

La muestra de esputo se homogenizó agregando 5 ml de agua estéril con perlas de vidrio, agitando por 5 minutos. Las muestras viscosas o tenaces se digirieron agregando KOH al 10% agitando por 5 minutos. Las muestra abundantes e incoloras se concentraron por centrifugación (1200 r. p. m. durante 5 minutos).

A todas las muestras se les realizó: 1) Examen directo microscópico con KOH al 15% y tinción negativa con tinta china 2) Frotis con tinciones de Gram, de Giemsa y con eritrocina.

En condiciones de esterilidad cada muestra se inoculó en 6 tubos con medio de cultivo: 2 tubos de agar dextrosa Sabouraud (SS) (MERCK), 2 de agar dextrosa Sabouraud con antibióticos (SA) (MERCK) y 2 de agar infusión cerebro corazón (AICC) (BIOXON); la mitad de los cultivos se incubaron a 25°C y la otra mitad a 37°C con revisión diaria durante 4 semanas.

PURIFICACIÓN DE LAS CEPAS

Para las colonias levaduriformes que se presentaron en gran número, en todos los medios de cultivo y en las tres muestras

procesadas cuyo crecimiento se verificó a las 24 horas, se resembraron en (SA) preferentemente de un primocultivo que haya crecido en (SA) a 37°C.

En el caso de las colonias filamentosas, de color azul-verde a verde con un crecimiento positivo en los tres primeros días que se consideraron sospechosas de ser hongos filamentosos oportunistas, se resembraron en agar papa dextrosa (APD); finalmente las colonias blancas obtenidas a los 8 días de incubación, que se consideraron sospechosas de ser hongos patógenos primarios, se extremaron las condiciones de manejo y se realizó examen microscópico directo para verificar si había o no conidiación, así como el tipo de ésta; de ser positivo fueron resembradas en un medio similar. Si en estas colonias no se observaban formas de conidiación, se resembraron en (ICC) a 37°C y (AEL) a 25°C conservando el tubo original para una nueva revisión a las cuatro semanas.

IDENTIFICACIÓN DE CEPAS

A cada una de las colonias obtenidas se les realizó estudio macroscópico y microscópico. Las colonias levaduriformes fueron sometidas a las pruebas de filamentación en suero y producción de clamidosporas en el medio de cultivo de agar harina de maíz con 1% de tween 80. A las colonias filamentosas se les realizó examen microscópico directo. La descripción de ambas morfologías; macroscópica y microscópica se comparó con la

descrita en la literatura para determinar género o especie.

CONSERVACIÓN DE CEPAS

Las cepas obtenidas de hongos patógenos y oportunistas, una vez identificados a nivel de género o especie, se resembraron en 2 tubos de (APD) a 25°C para ser incorporados a la colección de hongos del laboratorio.

VI RESULTADOS

Durante el período de abril de 1991 a abril de 1992, ingresaron al pabellón Núm. 6 del INER (SSA) un total de 306 pacientes, los cuales presentaban alguna neumopatía de evolución aguda o crónica. Solamente en 50 pacientes (16.34%) se sospechó clínica y radiológicamente de una micosis pulmonar, de los cuales 34 (68%) presentaron neumopatía crónica y 32% por neumopatía aguda.

El rango de edad de los 50 pacientes fue de 10-75 años con un promedio de 49.5 años; el sexo masculino fue el más afectado (64.3%). Gráfica Núm. 1

Veinticuatro (20.8%) de los 50 pacientes residen en el Distrito Federal y 26 (19.23%) procedían de 10 diferentes estados del país como se muestra en la tabla 1.

VI.1 MICOSIS DIAGNOSTICADAS

GRÁFICA NÚM. 1
DISTRIBUCIÓN DE EDAD Y SEXO EN 59 PACIENTES HOSPITALIZADOS

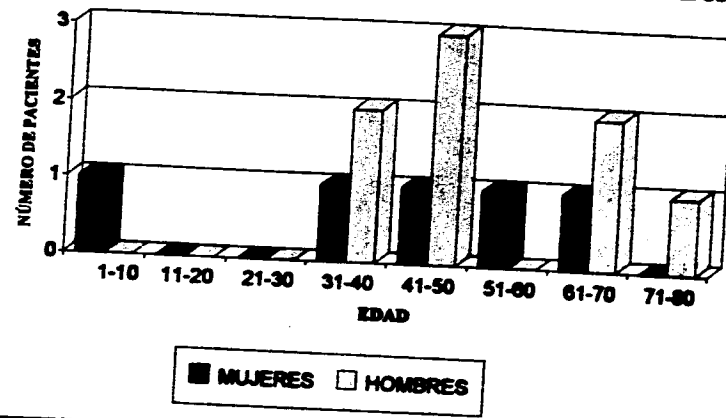


TABLA 1**RESIDENCIA DE 50 PACIENTES HOSPITALIZADOS**

RESIDENCIA	NÚMERO DE PACIENTES
Distrito Federal	24
Estado de México	10
Puebla	3
Veracruz	3
Guanajuato	2
Hidalgo	2
Morelos	2
Coahuila	1
Guerrero	1
Oaxaca	1
Tlaxcala	1
TOTAL	50

En 13 de los 50 pacientes (26.53%) se estableció diagnóstico de alguna micosis por examen microscópico directo, frotis y/o cultivo; tabla 2, en esta tabla se puede observar que el sexo de estos pacientes, predomina el masculino; la residencia de la mayoría fue del Distrito Federal; que la candidosis fue la micosis más frecuentemente observada así también el tiempo de hospitalización vario entre 15 y 174 días con un promedio de 65.4 días de estancia.

En la Gráfica n.º. 2 se observa que la infección micótica predominó en el rango de 30-60 años y el sexo masculino(61.54%) fue el más afectado.

Cabe mencionar que en ninguno de los 13 pacientes con micosis pulmonar se observó bacilos de Koch. (*Mycobacterium sp.*)

La aspergilosis se observó en tres casos (23.07%), con igual porcentaje se presentó la coccidioidomicosis; mientras que la candidosis fue la de mayor frecuencia, con cinco casos (38.46%) y la paracoccidioidomicosis se encontró en dos pacientes (15.38%).

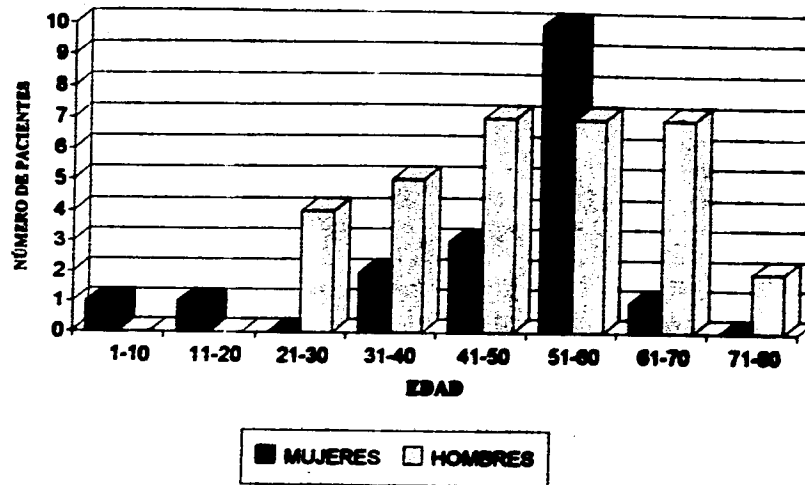
ASPERGILOSIS

En tres pacientes se diagnosticó aspergilosis pulmonar como, causa principal del padecimiento; dos de estos presentaron una evolución crónica caracterizada por tos productiva y fibrosis

TABLA 2**DATOS EPIDEMIOLÓGICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MICOSIS PULMONAR**

NÚM. DE CASOS	SEXO	EDAD	RESIDENCIA	MICOSIS	TIEMPO DE HOSPITALIZACION
1	H	75	Distrito Federal	Aspergilosis	174
2	H	62	Guanajuato	Aspergilosis	50
3	H	46	Coahuila	Aspergilosis	44
4	H	64	Hidalgo	Candidosis	91
5	M	63	Distrito Federal	Candidosis	55
6	H	32	Distrito Federal	Candidosis	43
7	H	33	Distrito Federal	Candidosis	29
8	M	10	Distrito Federal	Candidosis	17
9	M	58	Distrito Federal	Coccidioidomicosis	80
10	H	45	Distrito Federal	Coccidioidomicosis	109
11	H	46	Guanajuato	Coccidioidomicosis	46
12	M	37	Veracruz	Paracoccidioidomicosis	15
13	M	45	Tlaxcala	Paracoccidioidomicosis	96

GRÁFICA NÚM. 2
DISTRIBUCIÓN DE EDAD Y SEXO EN LOS CASOS DE MICOSIS



pulmonar; el tercer caso fue agudo con imágenes radiológicas homogéneas tabla 3.

CANDIDOSIS

En 4 de los 5 casos de candidosis se presentaron como neumopatías crónicas por secuelas de tuberculosis curadas, cáncer pulmonar y SIDA; tabla 4, las alteraciones radiológicas fueron opacidades y atelectasia. En el caso de neumopatía aguda cursaba con una tuberculosis atípica, radiológicamente se apreciaba una opacidad e infiltrado miliar.

COCCIDIOIDOMICOSIS

En los casos de coccidiomicosis pulmonar, tabla 5, los pacientes no residían en zonas endémicas de esta micosis en México, sin embargo, uno de ellos radicó en una zona endémica, otro manejó un fomite proveniente de una zona endémica y el tercero negó todo antecedente epidemiológico. En dos casos se presentaron cuadros de neumopatía aguda y uno crónica, el síntoma que predominó fue tos productiva, radiológicamente se observaba una cavitación e infiltrado alveolar sin diseminación a otros órganos.

El crecimiento de *C. immitis* se obtuvo en los tres medios de cultivo en ambas temperaturas (25° y 37°C) a los 15 días. Macroscópicamente y microscópicamente la morfología fue la ya

TABLA 3

CASOS DE ASPERGILOSIS

MUM. DE CASOS	AGENTE ETIOLÓGICO	ENFERMEDAD CONCOMITANTE	EXAMEN DIRECTO Y/O FROTIS
1	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Tuberculosis curada	Hifas septadas
2	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Diabetes mellitus	Hifas septadas y ramificadas
3	<i>Aspergillus sp.</i>	Tabaquismo, alcoholismo	Hifas septadas y ramificadas

TABLA 4
CASOS DE CONDIDOSIS

NÚM. DE CASOS	AGENTE ETIOLÓGICO	ENFERMEDAD CONCOMITANTE	EXAMEN DIRECTO Y/O FROTIS
1	<i>Candida albicans</i>	Tuberculosis inactiva	Negativo
2	<i>Candida albicans</i>	Carcinoma pulmonar	Levaduras
3	<i>Candida albicans</i>	Tuberculosis curada	Negativo
4	<i>Candida albicans</i>	SIDA	Levaduras
5	<i>Candida albicans</i>	Tuberculosis atípica	Levaduras y clamidiasporas

TABLA 5
CASOS DE COCCIDIOIDOMICOSIS

NÚM. DE CASOS	AGENTE ETIOLÓGICO	ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICO	ENFERMEDAD CONCOMITANTE	EXAMEN DIRECTO Y/O FROTIS
1	<i>Coccidioides immitis</i>	Radicó en zona endémica (Z. E.)	Diabetes mellitus	Esférulas
2	<i>Coccidioides immitis</i>	Fornite de Z. E.	Diabetes mellitus	Negativo
3	<i>Coccidioides immitis</i>	Negativo	Ninguna	Esférulas

descrita en la literatura, se conservan dos cepas en medio de cultivo agar papa dextrosa.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Los 2 casos de paracoccidiodomicosis, tabla 6, presentaron neumopatías crónicas con sintoma de tos productiva, radiológicamente presentaron opacidad y cavitación nodular, no presentaron diseminación a otros órganos. Uno de los caso estuvo relacionado con cáncer pulmonar, y residía en Tlaxcala, el otro caso procedía de Veracruz.

El crecimiento colonial de *P. brasiliensis* se obtuvo a los 27 días en (SS) y (AICC) a 37°C la morfología colonial coincidía con la descrita en la literatura y microscópicamente se encontraron pequeños conidios solitarios. Las resiembras posteriores fueron negativas aún en (AEL) e (ICC).

VII DISCUSIÓN

En México, hasta el momento, es difícil evaluar la frecuencia de las micosis pulmonares en hospitales de concentración, ya que solamente hay algunas publicaciones sobre este tema. Como la revisión de 10 años por Alvarez y Monroy (1) del Centro Médico Nacional IMSS que presenta una frecuencia de 0.25% de micosis pulmonares. El estudio en dos años por Castañón y cols. (7) que describen 39.79% micosis pulmonar de tipo oportunista en el

TABLA 6
CASOS DE PARACOCIDIOIDOMICOSIS

NÚM. DE CASOS	AGENTE ETIOLÓGICO	ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICO	ENFERMEDAD CONCOMITANTE	EXAMEN DIRECTO Y/O FROTIS
1	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Radicó en zona endémica (Z. E.)	Tuberculosis inactiva	Levadura multipolar con varios brotes
2	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Ninguno	Cáncer pulmonar	Levadura multipolar

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y la revisión de cuatro años realizada por Parra (33) en el Hospital General INSS en la que encuentra 33.2% y en el Instituto Nacional de Neumología 80.4% de micosis profundas. En este estudio se encontró el 26.53% de micosis pulmonar en un año.

Alvarez y Monroy (1) mencionan que es baja la frecuencia de micosis pulmonares por desconocimiento de las mismas y porque muchas son de tipo asintomático por lo que los estudios epidemiológicos deben de ser cuidadosos y con búsqueda intencional de hongos.

En las frecuencias de micosis pulmonares por hongos oportunistas, Parra y cols. (33) encontró 71%, Castañón y cols. (7) describe 39.9%, Alvarez y Monroy (1) 35.5% y en este estudio encontramos 61.53% esta diferencia la podemos atribuir a que en los hospitales enfocados a enfermedades pulmonares, consideran la participación de los hongos en el cuadro patológico hasta excluir todas las demás patologías principalmente la tuberculosis o micosis por hongos patógenos primarios (38).

En las frecuencias antes mencionadas la candidosis presenta los porcentajes más altos, Castañón (75%) Parra (63%) de manera similar en nuestro estudio se encontró 38.46%. Alvarez presenta un bajo porcentaje (13.6%) por la razón expuesta en el párrafo anterior. Aunque esta micosis es la más frecuente, su participación en el cuadro patológico pulmonar es mínima por lo

que se le considera un colonizador menor (38), sin embargo, el diagnóstico de candidosis sistémica asociada a otras patologías como son las enfermedades hematológicas, SIDA, etc. generalmente anuncian el término rápido y mortal del paciente (2)(30)(38).

En este estudio *Aspergillus* fue el agente causal del cuadro neumónico, su aislamiento y observación en exámenes directos permitieron su diagnóstico oportuno; Alvarez y Monroy (1) menciona que el diagnóstico de esta micosis en su trabajo fue circunstancial y en algunos casos tuvieron que recurrir a estudios histopatológicos.

En los tres casos de coccidioidomicosis los pacientes residían en zonas no endémicas de esta micosis al momento de haber sido diagnosticadas, pero uno de ellos tenía el antecedente de haber viajado a algún sitio de las zonas endémicas del país. El segundo caso, al parecer adquirió la infección por *C. immitis* al manejar un material que provenía de alguna zona endémica (fomite). Este tipo de infección lo menciona Emmons y cols. (14) sobre todo para casos descritos en Europa. El tercer caso no tiene antecedentes epidemiológicos pero la falta de cooperación de algunos paciente provoca esta falta de datos.

Por las peculiaridades en estos casos de micosis reiteramos el comentario de González-Ochoa (18) respecto a que se debe de pensar o descartar la posibilidad de coccidioidomicosis pulmonar en cuadros neumónicos crónicos como: resfriado común,

bronquitis, neumonía, tuberculosis pulmonar y neoplasias.

Uno de los casos de paracoccidioidomicosis provenía de una zona endémica (Veracruz)(2) por lo que el hallazgo de levaduras multigemantes y cultivo positivo permitió el diagnóstico oportuno. El otro caso provenía de una zona que en la literatura no se considera endémica (Tlaxcala), además de que estuvo asociado a cáncer pulmonar, que se diagnosticó posteriormente al reincidir la neumopatía pero con cultivo negativo; y esto da pauta a cuestionar su participación en el cuadro neumónico. Alvarez y Monroy (1) y Parra y cols. (31) mencionan 5 casos de paracoccidioidomicosis pulmonar pero no incluyen datos respecto a la residencia u origen de la micosis, por lo que se deben de realizar estudios epidemiológicos para actualizar los datos de este hongo en particular.

El tiempo promedio de hospitalización para todos los pacientes del INER, durante el año en que se realizó este estudio, fue de 16 días (23)(24), pero nuestros datos demuestran que cuando se encuentra un hongo asociado a alguna neumopatía o cuando el padecimiento principal es una micosis, la estancia hospitalaria se incrementa de manera muy considerable (65 días) tabla núm. 2. Esto es debido en gran parte por la falta de sistematización en los estudios micológicos ya que se deben de solicitar cuando se tengan referencias de bacilo de Koch negativo, alteraciones radiológicas pulmonares, neumopatía crónica, algún factor de inmunosupresión o antecedentes epidemiológicos.

En los estudios epidemiológicos con búsqueda intencional de encontrar o demostrar la presencia de hongos en neumopatías es importante que se incluyan medios de cultivo como el agar infusión cerebro corazón y agar extracto de levadura a 25°C y 37° para el primoincubamiento de *Paracoccidioides brasiliensis* los cuales favorecen el desarrollo de estos hongos (34)(35).

Asimismo se hace cada vez más necesario contar con personal especializado para el diagnóstico micológico en hospitales de concentración sobre todo los que reciben pacientes de diferentes regiones del país, ya que la distribución geográfica de las micosis profundas en el país es muy amplia, aunado a esto los pacientes pueden adquirir la micosis lejos del lugar de su residencia o bien se desplazan a centros hospitalarios alejados de las zonas endémicas, por lo que este personal además debe de conocer el comportamiento biológico de los hongos causantes de micosis ya que de esto depende que se apliquen y consideren correctamente los métodos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico de laboratorio en estas infecciones.

VIII CONCLUSIONES

- * Con el presente trabajo se logró aislar e identificar 4 especies fúngicas causantes de micosis pulmonares en pacientes hospitalizados. Tales especies fueron: *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*.

- * La aspergilosis, coccidioidomicosis y un caso de paracoccidioidomicosis fueron padecimientos clínicos únicos causantes de la patología respiratoria, mientras que la candidosis y un caso de paracoccidioidomicosis se asociaron a otra patología pulmonar.

- * En el 26.5% de los pacientes estudiados se logró aislar un hongo patógeno para el hospedero, lo que representa un porcentaje elevado de micosis no diagnosticadas previamente a nuestro estudio.

- * El tiempo de hospitalización por micosis pulmonares disminuirá si el estudio micológico se realiza cuando ingresa el paciente y se tienen referencias de bacilo de Koch negativo y/o antecedentes epidemiológicos.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- * El manejo adecuado de las muestras por expectoración evitarán recurrir a la manipulación quirúrgica para el diagnóstico micológico.

IX LITERATURA CITADA

1. Alvarez, M. H. y Monroy A. G. Micosis pulmonares. Rev. Med. IMSS. 1973; 12(2): 198-203.
2. Arenas, R. Micología Médica Ilustrada. Interamericana McGraw-Hill, México; 1994. 397 págs.
3. Berliner, M. D. Histoplasmosis. En: Rippon, J. Micología Médica. Hongos y Actinomyces Patógenos. Interamericana, Mc Graw-Hill, México; 1990. 855 págs.
4. Borok, R. The mycelial status and reversibility in Histoplasma capsulatum. Sabouraudia. 1980; 18: 249-253.
5. Bauer, J. D. Análisis Clínicos, Métodos e Interpretación. Reverté, México; 1986. 1302 págs.
6. Campbell, M. C. y Stewart J. L. The Medical Mycology Handbook. John Wiley & Sons, Inc. New York 1980. 436 págs.
7. Castañón, O. L. R., Méndez, T. L. J., Casamitjana, M., López, M. R., Rébora, F. y Diaz, M. L. Observación de micosis pulmonares oportunistas. Infectología. 1988; 8:11-14.
8. Cicero, R. S. Micosis pulmonares en medicina crítica.

- Consideraciones generales. En: Simposio Syntex. Desarrollo y estado actual de la micología médica en México. Ediciones del Instituto Syntex. México. 1979. 149 págs.
9. Cole, G. T. Models of cell differentiation in conidial fungi. Microbiol. Rev. 1986; 50: 95-132.
 10. Cotran, R. S., Kumar, V., y Robbins, S. L. Patología Estructural y Funcional. Vol II. McGraw-Hill Interamericana de España. Madrid. 1990. 1598 págs.
 11. Deacon, J. W. Introducción a la Micología Moderna. Limusa, México; 1988. 350 págs.
 12. Drutz, D. J. y Huppert, M. Coccidioidomycosis: Factors affecting the host-parasite interaction. J. Inf. Dis. 1983; 147: 372-390.
 13. Emmons, Ch. W. Fungi which resemble *coccidioides immitis*. En: Ajello L. (Ed). Proceedings of Second Coccidioidomycosis Symposium. University of Arizona Press. Tucson. 1965. 434 págs.
 14. Emmons, Ch. W., Binford, Ch. H., Utz, J. P., y Kwon-Chung, K. J. Medical Mycology. Lea & Febiger. Philadelphia. 1977. 592 págs.

15. Glenn, D. R. Laboratory methods in basic mycology. En: Bailey, Scott. (Ed). Diagnostic Microbiology. The C. V. Mosby Company. St. Louis. 1986. 705 págs.
16. González, B. J. Panorama de la coccidioidomicosis en Nuevo León de 1978 a 1988. Gaceta Médica de México. 1991; 125: 427-433.
17. González, M. A. Micosis por oportunistas. En: Simposio Syntex. Desarrollo y estado actual de la micología médica en México. Ediciones del Instituto Syntex. México. 1979. 149 págs.
18. González, O. A. Coccidioidomycosis in Mexico. En: Ajello, L. (Ed). Proceedings of Second Coccidioidomycosis Symposium. University of Arizona Press. Tucson. 1965. 434 págs.
19. González, O. A. Histoplasmosis primaria pulmonar aguda. En: IV Congreso Venezolano de Tisiología y Neumología. Valencia-Estado Carabobo. 1959.
20. Gray, L. D. y Glenn, D. R. Laboratory Diagnosis of systemic fungal diseases. En: Drutz, D. J. (Ed). Infectious Disease Clinica of North America. W. B. Saunders company, Philadelphia; 1988. 803 págs.

21. Herrera, T. y Ulloa, M. El Reino de los Hongos. Micología Básica y Aplicada. Universidad Nacional Autónoma de México-Fondo de Cultura Económica, México; 1990. 552 págs.
22. Hupper, M., Sung, H. y Bailey, J. W. Natural variability in *coccidioides immitis*. En: Ajello, L. (Ed). Proceedings of Second Coccidioidomycosis Symposium. University of Arizona Press. Tucson. 1965. 434 págs.
23. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Informe de labores. México. 1991. 98 págs.
24. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Informe de labores. México. 1992. 200 págs.
25. Iwama de Matos, M. C. F., Mendes, R. P., Marcondes-M, J., Meira, D. A., Morcell, J., Pereira, P. C. M., y Parraviera, B. Sputum cytology in the diagnosis of pulmonary paracoccidioidomycosis. Mycopathologia. 1991; 114: 187-191.
26. Jarvis, J. D. Bacteriología Clínica Básica. El manual moderno. México; 1976. 155 págs
27. Kumate, J., Gutierrez, G., Muñoz, O. y Santos, J. I. Manual de Infectología. Francisco Méndez Cervantes (Ed). México; 1990. 651 págs.

28. Kwon-Chung, K. J., Weeks, R. J. y Larsh, H. W. Studies on *Emmonsella capsulata* (*Histoplasma capsulatum*). II. distribution of the two mating types in 13 endemic states of the United States. *Am. J. Epidemiol.* 1974; 99: 44-49.
29. López, M. R., Castañón, O. L. R., Révora, F., García, M. A. M. y Vértiz, Ch. E. Diagnóstico serológico de micosis pulmonares por oportunistas. *Rev. Lat-amér. Microbiol.* 1988; 30: 317-320.
30. López, M. R. y Pizzuto, Ch. J. Observations sur la candidose systémique chez des malades hématologiques. *Méd. Malad. Infect.* 1975; 3: 164-167.
31. McGinnis, M. R. *Laboratory Handbook of Medical Mycology.* Academic press. New York. 1980. 661 págs.
32. Nims, C. A. *The Pathogenesis of Infectious Disease.* Academic press. Florida. 1987. 342 págs.
33. Parra, M. R., López, M. R. y Carrada, B. T. El diagnóstico microbiológico de las micosis profundas. *Rev. Lat-amér. Microbiol.* 1971; 13: 267-283.
34. Pollak, L. Mycological diagnosis of paracoccidioidomycosis. En: *Sixth Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis.* Medellín, Colombia, 25-27 October, 1971. P A H O, W H O.

Washington, D C; 1972 Sc Pub No. 254: 193-196.

35. Restrepo, M. A. y Correa, I. Comparison of two culture media for primary isolation of *Paracoccidioides brasiliensis*. En: Rippon J. Micología Médica. Hongos y Actinomicetos Patógenos. Interamericana, Mc Graw-Hill, México; 1990. 855 págs.
36. Restrepo, M. A., Robledo, F., Gutiérrez, M., Sanclemente, M., Castañeda, E. y Calle, G. Paracoccidioidomicosis (South American Blastomycosis) a study of 39 cases observed in Medellín, Colombia. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1970; 19: 68-76.
37. Rios, R. C. Aislamiento e identificación de especies de *Cryptococcus* en materia fecal de aves de zoológico. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias, UNAM. 1992
38. Rippon J. Micología Médica. Hongos y Actinomicetos Patógenos. Interamericana, Mc Graw-Hill, México; 1990. 855 págs.
39. Rzedowski, J. Vegetación de México. Limusa. México. 1988. 432 págs.
40. San-Blas, G., Ordez, D. y Yegres, F. J. *Histoplasma capsulatum*: Chemical variability of the yeast cell wall. Sabouraudia. 1976; 16: 279-284.

41. Schaffner, A. Experimental basis for the clinical epidemiology of fungal infections. A. Review. Mycoses. 1989; 32: 499-515.
42. Sub-Committee of the Internacional Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). Nomenclature of fungal disease. 1991.
43. Warnock, DW. Immunological and other defects predisposing to fungal infection in the compromised host. En: Warnock, D. W. and Richardson, M. D. (Ed). Fungal Infection in the Compromised Patient. John Wiley and Sons Ltd. New York. 1982. 260 págs.
44. Walsh, T. J. y Pizzo, P. A. Nosocomial fungal infections: A classification for hospital-acquired fungal infection and mycoses arising from endogenous flora of reactivation. Am. Rev. Microbiol. 1988; 42: 517-545.
45. Zeidberg, L. D, et al. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. En: Rippon J. Micología Médica. Hongos y Actinomicetos Patógenos. Interamericana, Mc Graw-Hill, México; 1990. 855 págs.