

336427



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO

CAMPUS CHAPULTEPEC
ESCUELA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
INCORPORADA A LA UNAM

“EVALUACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
DE MICOSIS PULMONARES OPORTUNISTAS.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA”.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A
OSCAR ARTURO DÁVALOS ESPINOSA
DIRECTOR: Q. F. B. JAVIER ARAIZA SANTIBÁÑEZ

MÉXICO, D.F.

2005

m349151



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.

AGRADECIMIENTOS

IRMA Y ENRIQUE, el que ustedes esten juntos, nos ha dado fortaleza para terminar todos nuestros sueños... **LOS AMO Y NUNCA LO DEJARÉ DE HACER...**

RUTH Y PAO (KORK I y II), a pesar de todos los problemas **NORMALES** de hermanos, se merecen que se los diga: **NO EXISTEN MEJORES HERMANAS Y AMIGAS QUE USTEDES DOS**, LAS QUIERO.

NAN, a mi **ESPERADA** futura esposa, no hay otra palabra: **TE AMO.**

CARMELITA Y RAÚL, el primer paso es el más pesado, pero gracias a eso dieron inicio a muchos caminos, gracias. **LOS QUIERO.**

DANIEL, el más viejo de mis amigos.....el riesgo de dar una mano amiga en momentos de peligro, te hace invaluable... gracias por tu amistad.

LUIS, gracias por haber hecho que mi niñez haya valido la pena, pero recuerda que toda amistad se tiene que cuidar y continuar....

LULÚ, HUMBERTO, SONY, JORGE, VERO, ARA Y CÉSAR, los momentos que pasen con sus hijos, disfrútenlos al máximo porque esos momentos nunca regresan.... gracias por estar ahí.

VIC, EBE, ABI, VANE, VIVI, CÉSAR, VALE, PEPE Y CARITO, al final hemos sido como hermanos, los quiero.

FAMILIA VÉLEZ HERNÁNDEZ, gracias por haber sido mi familia putativa...

H. CUERPO DE BOMBEROS NAUCALPAN, es y seguirá siendo mi segunda casa, donde podré acudir en cualquier momento para liberar mi mente... gracias.

JT MEMO, KEIKO, MANOS (SUEGRO), ustedes son los que me enseñaron a ayudar a los demás... en cualquier momento, estaré ahí cuando lo necesiten.

LABORATORIO DE MICOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, gracias por haber permitido que me equivocaré, ahora aprenderé algo nuevo.

ALEJANDRO BONIFAZ Y ROBERTO ARENAS GUZMÁN, espero que en algún momento de mi vida pueda ser como ustedes... MAESTROS.

JAVIER ARAIZA, eres un amigo que hay cuidar toda la vida.... mi hermana te dijo que te admiraba por tu pasión por tu trabajo, yo también....tienes mi amistad por toda la vida.... gracias.

GERARDO GARCÍA CAMACHO, VICTOR MANUEL SÁNCHEZ HIDALGO, GRACIELA MÚÑOZ, SANTIAGO SALAZAR Y NOVIA, gracias por todo la paciencia, pero sobre todo por sus enseñanzas.

GERARDO GARCÍA, valora lo que te regalaron.... porque puedes estar seguro que tus amigos te valoramos... gracias.

LALO Y ALEX, al aceptar que son pareja nos han dado un ejemplo a todos.

YELLOW Y GISELA, gracias por hacerme inspirar....son grandes.

KARLA, FER PEREZ, SUSY, PAU, VALE, BERE, FER MEJÍA...gracias por ayudarme a labrar mi camino y ganarme su amistad.

ÍNDICE

Índice.....	4
<u>Introducción</u>	7
<u>Objetivos</u>	9
<u>Justificación</u>	10
1. <u>Micología y micosis</u>	11
2. <u>Micosis pulmonares</u>	14
3. <u>Aparato respiratorio</u>	17
3.1. <u>Nariz</u>	17
3.2. <u>Faringe</u>	18
3.3. <u>Laringe</u>	18
3.4. <u>Tráquea</u>	19
3.5. <u>Bronquios y bronquiolos</u>	19
3.6. <u>Pulmones</u>	20
4. <u>Mecanismos de defensa del aparato respiratorio</u>	21
4.1. <u>Mecánicos y aerodinámicos</u>	21
4.2. <u>Mucociliar</u>	21
4.3. <u>Celular</u>	22
4.4. <u>Otros</u>	23
5. <u>Aspergilosis</u>	24
5.1. <u>Definición</u>	24
5.2. <u>Historia</u>	24
5.3. <u>Antecedentes clínicos</u>	25
5.3.1. <u>Procesos inmunoalérgicos</u>	25
5.3.1.1. <u>Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)</u>	25
5.3.1.2. <u>Aspergilosis granulomatosa broncocéntrica</u>	27
5.3.2. <u>Procesos de saprofitismo</u>	28
5.3.2.1. <u>Aspergiloma</u>	28
5.3.3. <u>Procesos invasivos</u>	29
5.3.3.1. <u>Aspergilosis pulmonar invasiva aguda</u>	29
5.3.3.2. <u>Aspergilosis pulmonar invasiva crónica</u>	31
5.4. <u>Etiología</u>	31
5.5. <u>Diagnóstico de laboratorio</u>	33
5.5.1. <u>Diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)</u>	33

5.5.2.	<u>Diagnóstico de aspergilosis granulomatosa broncocéntrica</u>	34
5.5.3.	<u>Diagnóstico de aspergiloma</u>	34
5.5.4.	<u>Diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva aguda y crónica</u>	35
6.	<u>Neumocistosis</u>	38
6.1.	<u>Definición</u>	38
6.2.	<u>Historia</u>	38
6.3.	<u>Antecedentes clínicos</u>	39
6.4.	<u>Etiología</u>	41
6.5.	<u>Diagnóstico de laboratorio</u>	41
7.	<u>Candidiasis</u>	44
7.1.	<u>Definición</u>	44
7.2.	<u>Historia</u>	45
7.3.	<u>Antecedentes clínicos</u>	46
7.3.1.	<u>Candidiasis broncopulmonar</u>	49
7.3.2.	<u>Candidiasis pulmonar</u>	50
7.4.	<u>Diagnóstico de laboratorio</u>	54
7.5.	<u>Etiología</u>	57
8.	<u>Criptococosis</u>	59
8.1.	<u>Definición</u>	59
8.2.	<u>Historia</u>	60
8.3.	<u>Antecedentes clínicos</u>	62
8.3.1.	<u>Criptococosis pulmonar</u>	63
8.4.	<u>Etiología</u>	66
8.5.	<u>Diagnóstico de laboratorio</u>	69
9.	<u>Mucormicosis</u>	73
9.1.	<u>Definición</u>	73
9.2.	<u>Historia</u>	74
9.3.	<u>Antecedentes clínicos</u>	75
9.3.1.	<u>Mucormicosis pulmonar</u>	76
9.4.	<u>Etiología</u>	78
9.5.	<u>Diagnóstico de laboratorio</u>	82
10.	<u>Especímenes</u>	85
10.1.	<u>Espuito</u>	85
10.2.	<u>Métodos broncoscópicos</u>	89
10.2.1.	<u>Lavado broncoalveolar (LBA)</u>	92

10.2.2. <u>Catéter telescópico</u>	97
10.3. <u>Aspirado transtraqueal</u>	100
10.4. <u>Punción pulmonar</u>	102
10.5. <u>Biopsia pulmonar por minitoracotomía</u>	103
11. <u>Mucolíticos</u>	106
<u>Discusión</u>	108
<u>Conclusiones</u>	117
<u>Apéndice</u>	121
<u>Referencias bibliográficas</u>	124

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el principal impulso para el diagnóstico y tratamiento de infecciones por microorganismos oportunistas se centraba sobre el mundo de las bacterias y los virus, pero a partir del último decenio, los esfuerzos se concentraron en las infecciones provocadas por los hongos.

Las infecciones micóticas han adquirido una importancia creciente debido al aumento de las terapias con antibióticos de amplio espectro, el uso de corticoides, la quimioterapia contra el cáncer, los trasplantes de órganos y cirugías mayores, además de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que en conjunto, son condiciones que predisponen al desarrollo de las micosis, principalmente las denominadas oportunistas.

Los pulmones son los órganos más frecuentemente afectados por los hongos denominados oportunistas y constituyen además la puerta de entrada y primera localización de las micosis producidas por los hongos patógenos primarios.

La naturaleza de las enfermedades pulmonares producidas por hongos es variada, ya que clínicamente pueden ser agudas, subagudas o crónicas; su evolución dependerá del estado inmunológico del paciente, la cantidad del inóculo y virulencia del agente invasor. En el caso de los hongos oportunistas, el déficit inmunológico del paciente determinará la evolución de la infección, más en cambio, en los hongos patógenos primarios la virulencia y la cantidad del inóculo serán los principales determinantes del proceso invasivo.

La ubicuidad de los hongos oportunistas dificulta el diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio inferior. El aislamiento de alguna especie de hongos oportunistas en medios de primoaislamiento únicamente proporciona un diagnóstico presuntivo de infección fúngica invasiva, requiriéndose para un diagnóstico certero y oportuno, la visualización de estructuras fúngicas al microscopio.

La adecuada selección, recolección, transporte y principalmente el tratamiento de las muestras obtenidas por diferentes técnicas como esputo espontáneo o inducido, lavado broncoalveolar (LBA), cepillado o lavado bronquial, aspirado transtraqueal, biopsias o punciones pulmonares son procesos cruciales para poder establecer el diagnóstico de una micosis pulmonar, donde la visualización de estructuras fúngicas, así como su confirmación mediante cultivo permitirán establecer el tratamiento adecuado para cada proceso infeccioso.

OBJETIVOS GENERALES

- Presentar un documento actualizado recopilando la información más reciente acerca de los aspectos clínicos de cada micosis pulmonar oportunista presente en nuestro medio.
- Analizar la sensibilidad y especificidad de las diferentes tipos de muestras pulmonares reportados en la literatura, así como de las técnicas de laboratorio disponibles para el diagnóstico de las micosis pulmonares oportunistas.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Analizar y organizar la información obtenida para determinar la muestra pulmonar y técnica diagnóstica de mayor sensibilidad y especificidad de cada micosis pulmonar oportunista.
- Desarrollar un documento de consulta útil en la rutina diaria de los laboratorios de microbiología, en donde, se realice diagnóstico micológico de enfermedades pulmonares.

JUSTIFICACIÓN

Debido a los frecuentes fracasos en los diagnósticos de micosis pulmonares oportunistas , se realizó la recopilación y análisis de procedimientos diagnósticos y técnicas de laboratorio que permitan determinar su utilidad para lograr un diagnóstico veraz y oportuno de las micosis pulmonares oportunistas.

1. MICOLOGÍA Y MICOSIS

La micología es el área de la biología dedicada al estudio de los hongos y su distribución en el mundo, mientras que la micología médica se encarga del estudio de los hongos y las enfermedades que éstos provocan en el ser humano.¹

La mayoría de los hongos son inocuos y tienen una amplia distribución en la naturaleza, por lo que el hombre se encuentra en contacto continuo con grandes cantidades de estructuras fúngicas. El desarrollo de las micosis se ve favorecido en pacientes con enfermedades debilitantes o inmunosupresoras.²

Los hongos patógenos primarios se encuentran ecológicamente restringidos debido a sus requerimientos nutricionales y ambientales (Cuadro 1). La infección fúngica suele ser adquirida al momento de que el paciente se interna en el nicho ecológico de los hongos patógenos primarios, donde entra en contacto con grandes inóculos de estructuras fúngicas.³ Las condiciones inmunológicas que presente el paciente, la cantidad del inóculo y principalmente la virulencia del hongo determinarán la evolución de la infección.⁴

En los pacientes inmunocompetentes, generalmente las infecciones están limitadas y por lo tanto pueden no desarrollar la enfermedad e incluso los focos infecciosos son espontáneamente curados; no así en los pacientes inmunocomprometidos, donde el déficit inmunológico puede llevar al paciente hasta la muerte.⁴ La vía de entrada de los hongos patógenos primarios

principalmente es respiratoria, por lo que los órganos más afectados suelen ser los pulmones.⁵

Cuadro 1. Principales hongos patógenos primarios ^{4,6}

Hongo	Áreas endémicas
<i>Coccidioides immitis</i>	Argentina, Centroamérica, suroccidente de E.U.A y noroccidente de México
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Valles fluviales
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Brasil, Colombia, Venezuela, Paraguay
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Valles fluviales de E.U.A., Quebec y Ontario

En el caso de los hongos oportunistas (Cuadro 2), la capacidad de los hongos para provocar enfermedades, no radica en su patogenicidad sino en las condiciones que predisponen al paciente a desarrollar las micosis; enfermedades como: diabetes, leucemia, cáncer, desnutrición, SIDA, además de la administración de antibióticos de amplio espectro, transplantes de órganos sólidos y terapias inmunosupresoras favorecen las condiciones necesarias para la infección fúngica.^{4,6,7}

Cuadro 2. Algunos hongos oportunistas causantes de patologías pulmonares ^{4,8}

Género	Especie
<i>Aspergillus</i>	<i>fumigatus, flavus, niger, terreus, nidulans</i>
<i>Candida</i>	<i>albicans, tropicalis, parapsilosis, glabrata, lusitaniae, krusei</i>
<i>Cryptococcus</i>	<i>neoformans</i>
<i>Pneumocystis</i>	<i>jiroveci</i>
<i>Rhizopus</i>	<i>arrhizus, rhizopodomorfis</i>
<i>Mucor</i>	<i>circinelloides</i>
<i>Absidia</i>	<i>corymbifera</i>
<i>Geotrichum</i>	<i>candidum</i>

La aparición del virus de la inmunodeficiencia humana y el aumento de la drogadicción endovenosa también han favorecido el aumento de enfermedades de origen micótico.⁷ Un claro ejemplo es el reporte del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) donde se determinó neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en el 55.2 % de pacientes con SIDA hospitalizados en el período de 1991-2001.⁹

2. MICOSIS PULMONARES

Los pulmones son los órganos más frecuentemente afectados por los hongos oportunistas y constituyen la puerta de entrada y primera localización de las micosis producidas por los hongos patógenos primarios.^{4,5}

Los hongos del género *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Mucoral* se ubican dentro del grupo de hongos oportunistas, ya que el estado grave a que pueden conducir es básicamente producto de un déficit defensivo del huésped. En cambio, la enfermedad producida por los hongos patógenos primarios es principalmente inherente a su virulencia. Sin embargo, cualquiera de éstos puede infectar de manera oportunista a individuos inmunodeprimidos.^{4,5}

Los hongos pueden llegar a los pulmones a través de dos vías principales: aérea y hematógena. La primera de ellas, más frecuente, origina micosis pulmonares primarias y la segunda, promueve una localización más de una micosis diseminada, resultando en una micosis pulmonar secundaria.^{4,5}

El diagnóstico de las micosis pulmonares, requieren de métodos de diagnóstico microbiológico e inmunológico, aunque el método anatomopatológico es el procedimiento diagnóstico más utilizado.^{4,5}

Clínicamente, las micosis pulmonares pueden ser agudas, subagudas o crónicas; la mayoría de las micosis pulmonares oportunistas son agudas, en cambio, las micosis pulmonares por patógenos primarios tienden a ser crónicas.⁵ La imagenología debe ser utilizada como una herramienta, más no como un método diagnóstico definitivo.⁴

Histológicamente, las micosis pulmonares se pueden clasificar en dos grupos: el primero refiere a aquellas donde se cursa con la presencia del hongo en el tejido y que presentan desde ausencia de reacción tisular a trastornos inflamatorios locales graves; el otro grupo, son provocadas por los hongos o sus antígenos, donde se cursa con una mínima población o ausencia de elementos fúngicos en el tejido y el daño se determina por los mecanismos de hipersensibilidad manifestado por inflamaciones crónicas.⁵

La detección de anticuerpos es útil para la histoplasmosis y la coccidioidomicosis, aunque únicamente indica primocontacto. La detección de antígenos es útil para la criptococosis y puede evaluar el avance terapéutico.^{4,10}

La selección, recolección y transporte de las muestras pulmonares adecuadas es vital para establecer un diagnóstico concluyente. Las muestras destinadas al estudio micológico pueden provenir de la primera expectoración matutina, expectoraciones inducidas, secreciones traqueales, lavados broncoalveolares (LBA), aspirado transtraqueal o tejido pulmonar. Se deben observar diversas fracciones de las muestras a través del examen directo al fresco o con hidróxido de potasio (KOH) aunque su utilidad dependerá de la micosis pulmonar y del tratamiento de la muestra.⁵

Para el cultivo de la muestra, es preferible sembrar una fracción importante de las muestras líquidas para permitir el crecimiento del posible agente etiológico. Las muestras sólidas deben ser maceradas para su siembra en la superficie y en picadura en el agar, de tal manera que parte de la muestra esté sumergida en el medio y otra parte se encuentre en contacto con el aire.⁵

En la micología médica existen diversos medios de cultivo, los cuales pueden ser selectivos o de primoaislamiento. Los primeros, inhiben el crecimiento de bacterias, que pueden alterar el crecimiento del posible hongo. Los agentes inhibitorios de bacterias de los medios de cultivo selectivos son cloramfenicol, gentamicina, penicilina G o alguna combinación de éstos; el uso de cicloheximida, inhibe a algunos hongos saprofitos, aunque debido a la inespecificidad de los elementos fúngicos en las muestras no permite descartar que alguno de éstos sea el agente etiológico de la micosis pulmonar. Las muestras se deben sembrar en medios con cicloheximida y sin ella, ya que ésta puede inhibir el desarrollo de hongos como *Cryptococcus neoformans*, algunas especies del género *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Pseudoallescheria boydii* y *Trichosporon cutaneum*.⁵

Los cultivos deben incubarse a 30 °C, aunque algunos autores refieren intervalos de 25-37 °C durante 30 días.⁵

Para la tipificación de las levaduras se utilizan pruebas fisiológicas y bioquímicas, destacando la formación de tubo germinativo, micromorfología en Corn meal agar + tween 80, reducción de nitratos, utilización de carbohidratos, producción de ureasa, macro y micromorfología en medio *Niger*, *Staub* o *DOPA* (medio de alpiste negro o de *Guizotia abyssinica*).¹⁰

La identificación de los hongos filamentosos, se basa en criterios morfológicos, destacando las características macroscópicas de las colonias y su examen microscópico, además de pruebas fisiológicas y bioquímicas.⁵

3. APARATO RESPIRATORIO

El aparato respiratorio realiza el intercambio de gases en el organismo y se encuentra constituido por : nariz, faringe, laringe, tráquea, bronquios, bronquiolos y pulmones (Figura 1).^{11,12}

3.1 NARIZ

Es la principal vía de circulación de aire hacia los pulmones.¹² Sus funciones son la filtración, calentamiento y humectación del aire que entra.^{12,13} Las fosas nasales se encuentran tapizadas por membranas mucosas ciliadas, mientras la parte externa está recubierta por pelos que no permiten el paso de partículas suspendidas en el aire inspirado (Figura 2).¹³

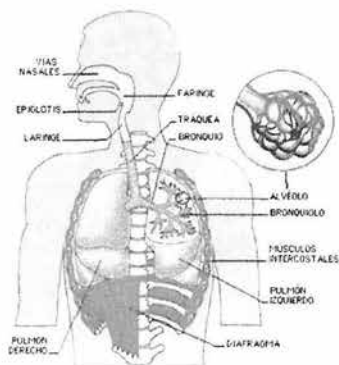


Figura 1. Aparato respiratorio.^A

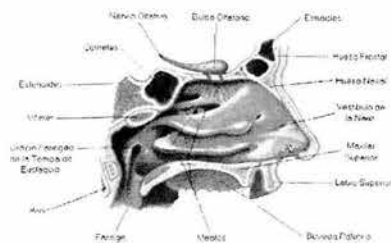


Figura 2. Nariz.^A

3.2 FARINGE

Localizada detrás de la boca, la nariz y la laringe, se divide en 3 porciones: la superior llamada rinofaringe o nasofaringe, la porción media es la bucofaringe u orofaringe y la porción inferior es la laringofaringe (Figura 3). La faringe conduce el bolo alimenticio hacia el esófago, pero debido a que es un conducto común con el aparato respiratorio, también conduce el aire.¹²

3.3 LARINGE

La laringe, es la continuación de la faringe y está localizada en la parte anterior del cuello.^{11,13-14} Esta constituida por el cartílago tiroideo, el cartílago cricoideo y la epiglottis (Figura 4).¹² La laringe está recubierta con mucosa desde el inicio de la faringe hasta la tráquea.¹³

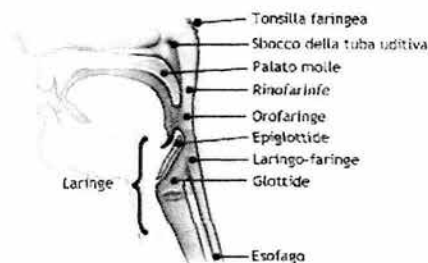


Figura 3. Faringe.^A

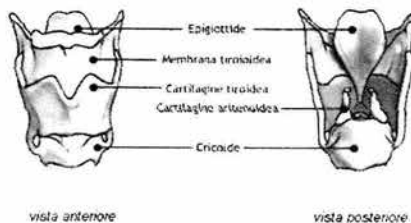


Figura 4. Laringe.^A

3.4 TRÁQUEA

La tráquea es un conducto localizado bajo la laringe y está formada por tejido cartilaginoso en forma de C, tejido conjuntivo y músculo liso. En su porción inferior, se divide en dos ramas que son los bronquios (Figura 5).¹¹⁻¹⁴ Está recubierta por epitelio ciliado y mucosa, encargados de mantener la superficie interna libre de partículas extrañas; el moco recoge las partículas inhaladas y el movimiento de los cilios lo barren hacia arriba.¹³

3.5 BRONQUIOS Y BRONQUIOLOS

Los bronquios son estructuras tubulares que conducen el aire desde la tráquea hasta los alvéolos pulmonares. Los bronquios son tubos con ramificaciones progresivas arboriformes y diámetro decreciente (Figura 6).¹² Finalmente se dividen en ramas menores denominadas bronquiolos.¹¹



Figura 5. Tráquea.^A

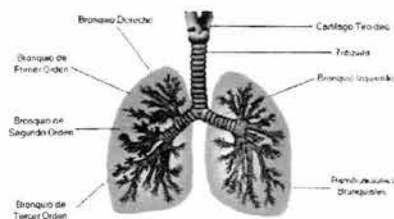


Figura 6. Bronquios y bronquiolos.^A

3.6 PULMONES

Son dos órganos localizados en las partes laterales del tórax, tienen forma de cono truncado, con su base inferior. El pulmón derecho es más ancho y corto, dividiéndose en tres lóbulos: superior, medio e inferior. El pulmón izquierdo es más largo y angosto, dividiéndose en dos lóbulos: superior e inferior (Figura 7).¹¹

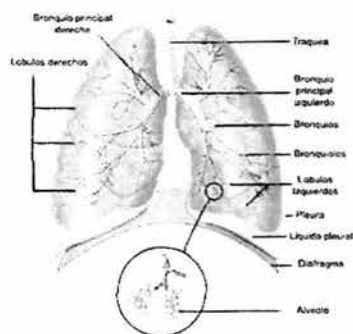


Figura 7. Pulmones.^A

Los pulmones están rodeados por una membrana serosa doble que recibe el nombre de pleura, la cual se encuentra formada por la hoja parietal y la hoja visceral. Entre las dos hojas existe una pequeña cantidad de líquido pleural que sirve como lubricante.^{12, 13}

El tejido pulmonar está constituido por lobulillos y en cada uno se encuentra un bronquiolo terminal, donde desembocan los conductos de unas estructuras con aspecto de saco, llamadas alvéolos pulmonares, rodeadas de vasos capilares.¹²

4. MECANISMOS DE DEFENSA DEL APARATO RESPIRATORIO

Diariamente el aparato respiratorio es expuesto a 10,000 litros de aire y en éste se encuentran suspendidos agentes capaces de causarle daño, lo que hace necesario mecanismos que neutralicen dichas agresiones: mecánicos y aerodinámicos, mucociliares, bioquímicos y otros.^{14,15}

4.1 MECANISMOS DE DEFENSA MECÁNICOS Y AERODINÁMICOS

- **Caja torácica:** protege los pulmones y soporta la ventilación pulmonar.
- **Filtros:** las vibrisas proporcionan humectación, alteran la temperatura y filtran el aire inspirado.^{11,14-16} En la nariz, el aire sufre cambios de dirección que favorecen el depósito de partículas mayores a 20 μm . En la faringe, las partículas y otros agentes mayores a 10 μm se impactan en este nivel y sobre la mucosa traqueobronquial. Aún en el caso de la respiración bucal, las partículas son retenidas en tráquea y bronquios. Las partículas menores de 5 μm se depositan a nivel alveolar y son fagocitados por los macrófagos alveolares.^{14,15}

4.2 MECANISMOS DE DEFENSA MUCOCILIARES

- **Moco y secreciones:** la secreción mucosa consiste en polisacáridos neutros y ácidos; el pH de las secreciones normalmente es neutro. El

moco es producido por la irritación directa de las células caliciformes y las glándulas mucosas que se encuentran en la submucosa traqueobronquial.¹⁷ El moco que cubre el árbol respiratorio está constituido por una capa cercana a la superficie de la célula ciliada, llamada *sol*, y sobre ésta, otra capa denominada *gel*, las cuales en permiten el movimiento ciliar.¹⁵

La principal función de las secreciones respiratorias es la formación de una capa mucosa, que por acción de los cilios conducen las partículas y microorganismos atrapados hacia afuera del árbol respiratorio.¹⁷

- **Cilios:** cubren 0.5 m² de la superficie del árbol respiratorio. Movilizan las secreciones en dirección cefálica, hasta la tráquea, para que sean expectoradas. Cada célula del árbol respiratorio tiene un promedio de 200 cilios y se movilizan aproximadamente 20 veces por segundo.^{15,16}

4.3 MECANISMOS DE DEFENSA CELULARES

- **Sistema de linfocitos asociados a bronquios y bronquiolos:** conocidos por las siglas en inglés BALT (bronchiolar associated lymphoid tissue), se encuentran en las paredes bronquiales. Su función es establecer respuestas contra antígenos mediados por IgA.¹⁵
- **Macrófago alveolar:** proveniente de la médula ósea, migra a la luz alveolar. Tienen receptores en su superficie para componentes del

complemento e IgG. Fagocita todas las partículas que llegan a éste nivel, principalmente las opsonizadas. Contiene gran cantidad de enzimas que destruyen a los microorganismos fagocitados.¹⁴⁻¹⁶

4.4 OTROS MECANISMOS DE DEFENSA

- **Reflejos neurohumorales:** la estimulación de terminaciones nerviosas desde la tráquea hasta las paredes alveolares producen broncoconstricción, taquipnea, bradicardia e hipotensión, que impiden la llegada de sustancias tóxicas a zonas periféricas.¹⁵
- **Tos:** tiene la función de remover el exceso de secreciones y presencia de cuerpos extraños, tanto en tráquea como en bronquios mayores.

5. ASPERGILOSIS

5.1 DEFINICIÓN

La aspergilosis es la infección invasiva o colonizante de los tejidos por hongos oportunistas del género ***Aspergillus*** o sus antígenos. Generalmente, la infección afecta primariamente los pulmones, pero pueden presentarse otras formas clínicas como la variedad diseminada, cutánea, ótica, oftálmica y alérgica.¹⁸

5.2. HISTORIA

El término ***Aspergillus*** proviene del latín *asperjar*, que significa rociar o esparcir y fue utilizado en 1729 por Micheli por su similitud con el instrumento religioso utilizado para bendecir.¹⁰ En 1840 Bennet, Rayer y Sluyter realizaron observaciones de aspergilosis en humanos mientras Virchow en 1856, realizó una autopsia minuciosa del primer caso reconocido de aspergilosis broncopulmonar. Renon en 1897, realizó observaciones epidemiológicas y describió casos de aspergilosis pulmonar en limpiadores de pelucas. En 1938, Dave definió el aspergiloma pulmonar y en 1952 Hinson y Moon describieron la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).^{10,19}

5.3. ANTECEDENTES CLÍNICOS

Actualmente, la aspergilosis es la principal infección micótica oportunista que afecta el pulmón. El agente que representa casi el 90 % de los aislamientos es *Aspergillus fumigatus*, seguido por *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*.^{5-7,20} Este género posee hifas de 3 a 8 µm de diámetro, hialinas, septadas, ramificadas en ángulos de 45°, las cuales tienen su reservorio en el medio ambiente, principalmente en el agua, tierra y restos orgánicos. La infección se produce por la inhalación de conidios, pudiendo afectar principalmente el pulmón, corazón, riñón, hígado y otros órganos.²¹

La capacidad de desarrollar la enfermedad depende del estado inmunológico del paciente.⁵ Los pacientes con alta morbilidad y mortalidad (cerca del 80%) son los individuos inmunodeprimidos, principalmente pacientes transplantados de órganos, con SIDA, con alteraciones hematológicas además de aquellos que utilicen esteroides por vía sistémica

Los cuadros clínicos de aspergilosis pulmonar se agrupan en procesos inmunoalérgicos, saprofitos e invasivos.

5.3.1 PROCESOS INMUNOALÉRGICOS

5.3.1.1 ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)

Los conidios de *Aspergillus spp.* al ser anemófilos, se encuentran en el medio ambiente por lo que al ser inhalados pueden generar reacciones de

hipersensibilidad o alergias en pacientes asmáticos, manifestándose como rinitis, alveolitis y asma.¹⁰ La aparición de tos productiva, malestar general, pérdida de peso y asma se presentan de 8 a 10 horas después de la exposición con una duración promedio de 36 horas.²² Los conidios saprofitan las mucosas sin poder esporular, lo cual estimula la producción del moco en exceso, el cual puede impactar al bronquio, provocando que éste se distienda. La mayoría de los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) presentan tos, fiebre, broncoespasmo y hemoptisis.¹⁹ La hipersensibilidad se debe a un aumento de IgE, acompañada en ocasiones por IgG cuando existe invasión bronquial, produciendo un infiltrado pulmonar diseminado. La expectoración de tapones mucosos puede permitir el aislamiento del hongo,²⁰ aunque su hallazgo es cuestionable por una posible contaminación. En el año 2000, Paterson y Boots refieren que para establecer el diagnóstico de ABPA se presentan episodios asmáticos, eosinofilia periférica ($> 1000/\mu\text{l}$), infiltrados pulmonares fijos o cambiantes, elevación de IgE sérica ($> 1000 \text{ ng/ml}$), intradermoreacción (IDR) positiva a antígenos de *Aspergillus spp*, precipitinas séricas frente a antígenos de *Aspergillus* y detección de IgG e IgE anti-*Aspergillus*.¹⁹ Bonifaz refiere una triada clínica de la ABPA, en forma de episodios de disnea, tos y broncoespasmo, además de indicar que las especies causantes de ABPA más frecuentes son *A. fumigatus* y *A. niger*.¹⁰ La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) permite definir los tapones mucosos y dilataciones centrales, sobre todo en los lóbulos superiores.²⁰

La evolución dependerá de la reexposición en sitios con altos niveles de conidios.²²

5.3.1.2 ASPERGILOSIS GRANULOMATOSA BRONCOCÉNTRICA

Este tipo de aspergilosis representa una forma progresiva de la ABPA. Se presentan las mismas características clínicas, incluidas la eosinofilia periférica e IDR positiva. El 50% de los pacientes con granulomatosis broncocéntrica presentan asma.¹⁹ La respuesta granulomatosa a *Aspergillus* en las paredes bronquiales, produce por necrosis la ruptura de la pared bronquial, la cual permanece sin daño en la ABPA. En las radiografías de tórax se pueden observar nódulos y áreas de consolidación periférica con predominio en los lóbulos superiores, infiltrados lobulares o segmentarios, lo cual está relacionado con la pérdida de la estructura bronquial. Con el apoyo de la TACAR, se pueden hallar bronquiectasias y cavitación, características de la reacción granulomatosa infecciosa, no específica de aspergilosis. En pacientes inmunocomprometidos, la granulomatosis broncocéntrica tiene un alto riesgo para el desarrollo de formas diseminadas.²⁰ El diagnóstico es similar al de la ABPA, incluyendo la IDR (+), parámetros de la eosinofilia y cuadros clínicos acompañados de las evidencias radiológicas.¹⁹

5.3.2 PROCESO DE SAPROFITISMO

5.3.2.1 ASPERGILOMA

Los aspergilomas pulmonares son el resultado del crecimiento de conidios aspirados continuamente de *Aspergillus spp* en cavitaciones pulmonares preexistentes, generalmente de tuberculosis, neoplasias, fibrosis quística, histoplasmosis, abscesos y sarcoidosis.^{10,19,20,22} El término de aspergiloma pulmonar fue introducido por Devé en 1938. También llamado bola fúngica (*fungus ball*) o micetoma (término erróneo), se inicia como una masa de elementos fúngicos viables y no viables, sangre, moco, células inflamatorias, las cuales adoptan una forma esférica, no adherida a las paredes, por lo que se encuentra libre dentro de la cavidad.²⁰ Se genera irritación bronquial y obstrucción pero no invade los tejidos. Inicialmente, la mayoría de los pacientes no presentan síntomas, pero cuando ya se encuentra formado el aspergiloma, se puede presentar fiebre, disnea, malestar general, pérdida de peso y tos crónica.^{10,19} La hemoptisis se presenta en el 80 % de los pacientes y en el 10 % de los pacientes, el curso es fatal debido a la erosión de la arteria bronquial.¹⁹ La imagen radiológica del aspergiloma muestra una masa sólida de forma redondeada dentro de una cavidad preexistente localizada generalmente en el lóbulo superior. En un inicio, se observa una opacidad con un halo claro alrededor en forma de media luna, denominado signo de Monod, pero cuando el aspergiloma se encuentra formado se ve una mancha redonda bien limitada que puede localizarse bilateralmente, pero casi siempre está en el lóbulo

derecho. Al comparar las placas radiográficas tomadas en diferente posición, se aprecia movimiento de la masa formada, lo cual nos indica que no se encuentra adherida a la pared.^{19,20} La mayoría de los pacientes presentan aspergilomas únicos, pero pueden ser múltiples. Se ha considerado que los aspergilomas se forman también como resultado de la aspergilosis crónica alérgica.¹⁰

En 1970, la Asociación Británica de Tuberculosis refiere que el 30 % de los pacientes con aspergiloma presentan una IDR (+) contra ***A. Fumigatus***. En 1964, Longbottom *et al* reportaron que la mayoría de los pacientes con aspergiloma pulmonar presentan una reacción de precipitinas bastante marcada.²³

La mayor parte de los pacientes con aspergilomas cursan con IgG elevada, en cambio la IgE puede o no estar aumentada; en los casos en que la IgE está elevada, el paciente cursa también con un proceso alérgico y puede dar origen a la formación de granulomas eosinofílicos (fenómeno de Hoeppli-Splendore).¹⁰

5.3.3 PROCESOS INVASIVOS

5.3.3.1 ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA AGUDA (API Aguda)

En la mayoría de los casos, la infección se produce por la inmunosupresión severa del huésped. Ésta puede obedecer a diversas causas, siendo las más comunes las enfermedades hematológicas, además de corticoterapias, transplantes de órganos sólidos y cirugías mayores.^{10,18,20} La

evolución casi siempre es de curso fatal (80-100%).^{19,20} Estudios realizados en hospitales de Europa han demostrado que hasta el 4% de los pacientes hospitalizados en unidades de neumología presentan API.²⁴ El diagnóstico se realiza frecuentemente de manera tardía,²⁵ estimándose que hasta el 30% es un hallazgo necrópsico.²⁴ A diferencia del aspergiloma, en la API se presenta la invasión del tejido pulmonar. El inicio del cuadro es por la aspiración continua de los conidios, que forman lesiones pulmonares de aspecto necrótico o abscesos. Los hallazgos clínicos y radiográficos de API están frecuentemente ausentes. El progreso hacia neumonía, con resultados de hipoxia y disnea puede presentarse rápidamente. La hemoptisis, la cual no es común, puede sugerir áreas de infarto pulmonar.¹⁹ Los procedimientos invasivos como la biopsia pulmonar están contraindicados debido a que alteraciones plaquetarias son frecuentes en los pacientes neutropénicos. El diagnóstico por serología es lento para estos pacientes.²⁵ En pacientes neutropénicos con API diagnosticada y tratada tras más de 10 días de la aparición del primer signo clínico y radiológico, la mortalidad es del 90%, pero desciende al 40% cuando el tratamiento es instaurado tempranamente.²⁴

En el 10% de los casos, según Gassiot *et al*, las radiografías de tórax son normales una semana antes del fallecimiento o no presentan lesiones específicas.²⁰

A medida que la infección avanza, los pacientes presentan tos crónica, expectoración mucopurulenta, astenia, hemoptisis y fiebre. Finalmente, se

presenta trombosis y diseminación hacia otros órganos como hígado, intestino, cerebro, bazo, corazón y sistema nervioso central (SNC).²⁰

A los rayos X, se observa una imagen de bronconeumonía con infiltrados y múltiples consolidaciones, también compatible con carcinomas pulmonares.¹⁰

5.3.3.2 ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA CRÓNICA (API Crónica)

A diferencia de pacientes transplantados o neutropénicos, los pacientes con API crónica presentan sintomatología progresiva que va desde semanas hasta meses y es menos común que la forma invasiva aguda. Los pacientes afectados son aquellos con inmunocompromiso: alcohólicos, diabéticos, VIH (+) o que reciben corticoesteroides por vía sistémica. Los síntomas encontrados son tos productiva crónica, fiebre moderada, hemoptisis ocasional y pérdida de peso. Radiológicamente, se puede encontrar cavitaciones en áreas de consolidación con el signo de Monod. Para establecer el diagnóstico se requiere de la observación de hifas características de *Aspergillus spp* en muestras de biopsia pulmonar. Histológicamente se describe como una neumonía granulomatosa angioinvasiva necrotizante.¹⁹

5.4 ETIOLOGÍA

El género *Aspergillus* contiene 900 especies ubicuas en la naturaleza, aunque para el hombre, la mayoría de éstos son termosensibles (Cuadro 3).²⁶

Cuadro 3. Características macro y microscópicas del género *Aspergillus*²

Especie	Colonia	Conidióforos	Vesícula	Disposición de conidios	Conidios
<i>A. fumigatus</i>	Polvosa, verde-azul oscuro	Lisos	Abultamiento simple, 20-30 μm	Paralela al conidioforo	Equinulados
<i>A. flavus</i>	Filamentoso, verde-amarillo	Rugosos	Esféricas y voluminosas, 35-45 μm	Radial en uno o dos órdenes	Equinulados
<i>A. nidulans</i>	Polvoso, verde oscuro	Lisos y cortos	Pequeñas y hemisféricas, 8-12 μm	Dos órdenes sobre la mitad de la vesícula	Equinulados
<i>A. niger</i>	Granular, negro	Lisos y largos	Hemisférica y voluminosa, 50-75 μm	Radial en uno o dos órdenes	Redondos y lisos
<i>A. terreus</i>	Aterciopelada, marrón	Lisos	Hemisféricas, 10-16 μm	Dos órdenes sobre las 2/3 partes de la vesícula	Lisos

La identificación de las especies se facilita mediante la preparación de cultivos en portaobjetos para examen de conidióforos, conidios, vesículas y masa colonial, además de la morfología macroscópica.²⁶

5.5 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las especies del género *Aspergillus* crecen en casi todos los medios de cultivo, excepto en aquellos con cicloheximida. La mayoría de éstos hongos, que han tenido reportes de causar infecciones en el hombre crecen de manera óptima a 37 °C.² Los conidióforos se llegan a observar a las 48 horas posteriores a su incubación.²⁶

5.5.1 DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La expectoración de tapones mucosos ha permitido el aislamiento del hongo,^{20,26} aunque puede resultar una contaminación. La IDR (+) y precipitinas séricas frente a antígenos de *Aspergillus spp*, además de la detección de IgG e IgE anti-*Aspergillus* son de utilidad en ésta variedad clínica.¹⁹

Rippon indica que en 200 pacientes con ABPA se encontró que los cultivos positivos a partir de esputo fueron un hallazgo constante en la enfermedad.²⁶ La eosinofilia periférica, las pruebas inmunológicas descritas y las placas radiográficas, junto con el hallazgo del hongo en la muestra y cultivos deben de correlacionarse para realizar el diagnóstico.

5.5.2 DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSIS GRANULOMATOSA BRONCOCÉNTRICA

El diagnóstico se realiza de la misma manera que la ABPA, incluyendo la IDR (+), eosinofilia periférica, cuadro clínico y las evidencias radiológicas de distensión bronquial granulomatosa.²¹

5.5.3 DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOMA

El diagnóstico de aspergiloma se basa en el examen directo con KOH al 10% con muestras de esputo y LBA principalmente. El hallazgo de cabezas aspergilaes indica un proceso colonizante (Figura 8).²⁶ Los cultivos se deben realizar en medio de Sabouraud y papa dextrosa agar (PDA) con cultivos seriados.¹⁰ Las tinciones histopatológicas utilizadas son de tipo argénticas como Gomori Grocott, además de la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS).²⁶

La IDR puede llegar a ser útil, aunque la mayoría de los pacientes no presentan reacción alguna. La correlación de los resultados de laboratorio, incluyendo la determinación de IgG e IgE, placas radiográficas, examen directo y cultivo pueden llegar a instalar el diagnóstico de aspergiloma.²⁶

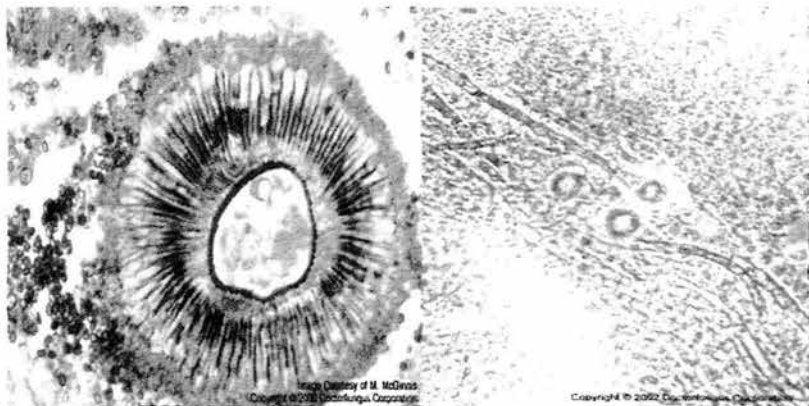


Figura 8. Tinción de Gomori Grocott (izquierda) y examen directo (derecha) de LBA de paciente con aspergiloma, donde se observan las cabezas aspergílicas.^B

5.5.4 DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA

El principal problema de la invasión pulmonar por especies del género *Aspergillus* es el diagnóstico, ya que la mayoría de los pacientes cursan con trombocitopenia, por lo cual los procedimientos invasivos como cepillado bronquial y LBA están contraindicados,¹⁹ aunque se han reportado diagnósticos realizados mediante éstas técnicas, posteriores a la regresión de las coagulopatías (Figura 9).²⁷

Las pruebas serológicas generalmente resultan negativas, aún en la enfermedad ampliamente diseminada.

La aspiración transtorácica percutánea con aguja, la biopsia pulmonar por minitoracotomía y recientemente, la biopsia fibrobronoscópica han sido de utilidad diagnóstica.²⁶

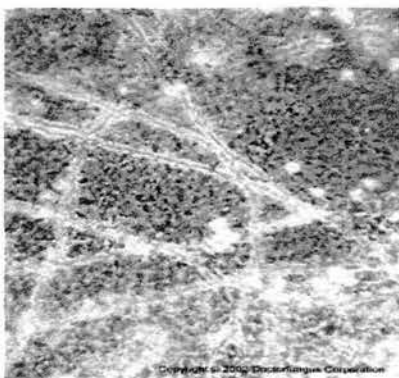


Figura 9. Examen directo con KOH de LBA.

En el material de biopsia, muestras quirúrgicas y desechos tisulares digeridas con KOH, se observan las hifas características, ramificadas en forma dicotómicas y septadas, aunque generalmente no se presentan los conidióforos (Cuadro 4).²⁶

Cuadro 4. Sensibilidad y especificidad de técnicas de laboratorio para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva

Autor	Muestra	Técnica	TINCIONES (%)		CULTIVO (%)		TOTAL (%)	
			SE	ES	SE	ES	SE	ES
Kahn ²⁷	LBA	Citocentrifugado 1500 rpm 15 minutos	AT 41 GM 6 GR 6	95	23	95	59	92
	Lavado bronquial	Citocentrifugado 1500 rpm 15 minutos	AT 11	NR	15	NR	NR	NR
	Biopsia transbronquial	Citocentrifugado 1500 rpm 15 minutos	AT 18	NR	18	NR	NR	NR
	Espudo	Citocentrifugado 1500 rpm 15 minutos	NR	NR	48	NR	NR	NR
Von Eiff ²⁵	LBA	Citocentrifugado 1500 rpm 15 minutos	GG 33	NR	NR	NR	NR	NR
	Lavado bronquial	Citocentrifugado 1500 rpm 15 minutos	GG 50	NR	NR	NR	NR	NR

NR= NO REPORTADO
GM= GIEMSA
AT= AZUL DE TOLUIDINA

SE= SENSIBILIDAD
GR= GRAM

ES= ESPECIFICIDAD
GG= GOMORI GROCOTT

6. NEUMOCISTOSIS

6.1 DEFINICIÓN

La neumocistosis es una infección subaguda provocada por un microorganismo oportunista de naturaleza fúngica atípica denominado *Pneumocystis jiroveci* (antes *Pneumocystis carinii*). Este microorganismo antes clasificado como parásito, ha sido reclasificado como un hongo debido a estudios de biología molecular, aunque es incapaz de crecer en cultivos para hongos ni de responder a la terapéutica antifúngica.^{3,6,28}

Pneumocystis jiroveci (*P. jiroveci*) afecta principalmente los pulmones en forma de neumonía aguda o crónica.¹⁰

6.2 HISTORIA

Las primeras descripciones de *P. jiroveci* fueron realizadas por Chagas en cobayos durante 1909, quien lo clasificó como un quiste de *Trypanosoma cruzi*. En 1910, Carinii realizó las mismas observaciones en ratas, aunque lo clasificó como *Trypanosoma lewisi*. Delanae & Delanae realizaron observaciones a los cortes histológicos de Carinii y junto al Instituto Pasteur en París, determinaron que los microorganismos encontrados eran distintos a quistes de *Trypanosoma*, por lo cual se reclasificó como *Pneumocystis carinii*. Este hecho, fue correlacionado con observaciones por Delanae en ratas infectadas.^{10,22,29}

Posteriormente, el microorganismo fue encontrado en monos, zorros, humanos y animales domésticos en varias regiones del mundo.²⁹

Los primeros casos en humanos se reportaron en Europa Central en los años 50's, donde los pacientes infectados eran lactantes prematuros y fueron diagnosticados con *neumonía intersticial de células plasmáticas*. Posteriormente se observaron adultos inmunocomprometidos infectados, principalmente pacientes con alteraciones hematológicas malignas y tratamientos inmunosupresores. A raíz de la aparición del SIDA, la incidencia de neumonía por *P. jiroveci* se ha incrementado, siendo incluso marcador del SIDA.^{10,30}

6.3 ANTECEDENTES CLÍNICOS

La neumonía por *P. jiroveci* o neumocistosis es la enfermedad de tipo oportunista más frecuentemente reportada en pacientes inmunocomprometidos, dentro de los que se encuentran pacientes con SIDA, leucemias, linfomas, trasplantes de órganos sólidos, alcoholismo crónico, desnutrición severa y pacientes hospitalizados por largos períodos.^{10,29} La infección también se ha presentado en personas inmunocompetentes, aunque no evidencian sintomatología alguna, presumiblemente debido a la baja virulencia del organismo. Estudios serológicos han mostrado que el 65-100 % de niños entre 2-4 años presentan anticuerpos contra *P. jiroveci*.²⁹

El microorganismo ha sido aislado del suelo, aire y hospitales, por lo que se cree que la vía de entrada es pulmonar, aunque se ha aislado a *P. jiroveci* del agua, lo cual sugiere que la vía oral puede ser factible.²⁸

El desarrollo de la enfermedad aún no está clara, aunque la teoría más aceptada es la posible inhalación del microorganismo durante la infancia, lo cual puede confirmar el hallazgo de anticuerpos en infantes. En la mayoría de los pacientes, la neumocistosis se manifiesta por la reactivación de microorganismos pulmonares latentes, debido a la asociación de desnutrición e inmunodeficiencias. Estudios con ratas inmunosuprimidas y enfermas indican que puede existir transmisión de persona a persona, lo cual es de extremo cuidado en pacientes con SIDA, ya que generalmente se encuentran en espacios hospitalarios comunes.¹⁰

En pacientes con SIDA y cuentas de linfocitos CD4 < 200 células /mm³, la enfermedad se presenta como una neumonía severa, aguda y difusa siendo progresiva hasta una insuficiencia respiratoria. Los hallazgos clínicos son inespecíficos, siendo ocasionalmente observados periodos de fiebre moderada, tos seca, fatiga y pérdida de peso. La producción de esputo no es común. Las placas radiográficas muestran infiltrados reticulares o nodulares bilaterales y asimétricos en forma de "vidrio despulido",^{10,29} observándose rara vez consolidaciones focales.²⁹

Generalmente los estadios tempranos de *P. jiroveci* no producen síntomas, contrariamente en los estadios tardíos.²⁹

6.4 ETIOLOGÍA

P. jiroveci presenta una morfología de tipo amibiana, con pseudopodos delgados, mitocondria, pared y membrana celular.¹⁰ La forma parasitaria es en forma de quiste, con un diámetro de 5-8 μm , el cual contiene 4-8 corpúsculos uninucleados de 1-5 μm en forma ameboide, a los cuales se les denomina como trofozoitos (Figura 10).³¹ Aunque no se encuentra definido el método de infección, los quistes se encuentran inmersos en un exudado proteínico y fibrinoide intraalveolar, los cuales serán dependientes de episodios previos.¹⁰



Figura 10. Quiste de *P. jiroveci* en muestra pulmonar de rata.^B

6.5 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Para realizar el diagnóstico de laboratorio es fundamental la obtención de una muestra representativa de secreciones pulmonares.²⁸ La apariencia histológica característica es un exudado espumoso, rosado intraalveolar que

contiene las estructuras parasitarias denominadas quistes, las cuales contienen a los trofozoitos. Las tinciones argénticas y hematoxilina-eosina (HE) permiten una mejor observación del microorganismo (Figura 11), seguida de las tinciones de Giemsa, azul de toluidina y Papanicolau (Cuadro 5).¹⁰

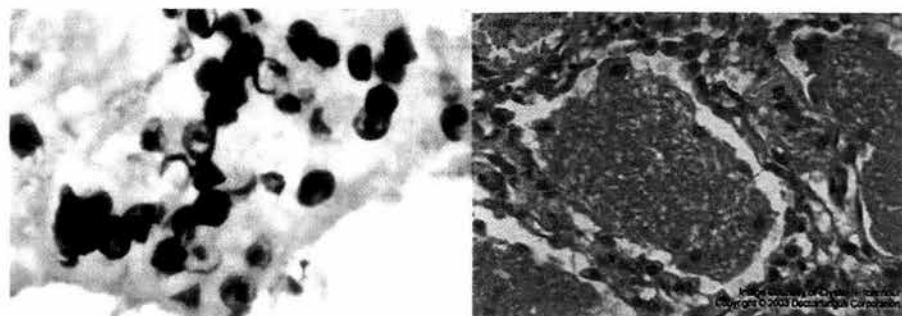


Figura 11. Tinción de Gomori Grocott (izquierda) que muestra quistes de *P. jiroveci* en tejido pulmonar, donde únicamente la pared de los quistes se tiñen de negro. Tinción H & E (derecha) donde se observa el exudado proteínico.^B

Cuadro 5. Sensibilidad y especificidad de técnicas de laboratorio para el diagnóstico de neumonía por *P. jiroveci*

AUTOR	MUESTRA	TÉCNICA	TINCIONES (%)		
			SE	ES	VP
Armbruster et al ³²	LBA	Citocentrifugado	DQ 84.4	DQ 98.7	DQ 94.4
			FF 60.0	FF 100.0	FF 88.3
			IFD 59.4	IFD 98.6	IFD 86.7
			PCR 65.5	PCR 62.5	PCR 87.6
Cregan et al ³³	Espuito inducido	Ditiotreitol + centrifugado	GG 92.0	GG 92.0	NR
			IFI 97.0	IFI 100.0	
			IFD 97.0	IFD 85.0	
			DQ 92.0	DQ 100.0	
Cregan et al ³³	LBA	Centrifugado	GG 86.0	GG 97.0	NR
			IFI 86.0	IFI 100.0	
			IFD 90.0	IFD 90.0	
			DQ 81.0	DQ 97.0	
Schumann et al ³⁴	LBA	Filtración + centrifugado + citocentrifugado	PAP 97.0	NR	NR
			GG 89.0		
Greaves et al ³⁵	LBA	Citocentrifugado	PAP 100.0 GG 100.0	NR	NR
Dugan et al ³⁶	LBA	Citocentrifugado	PAP 86.0 GG 100.0	NR	NR
Stanley et al ³⁷	LBA	Citocentrifugado	PAP 100.0 GG 95.0	NR	NR
Narshkin et al ³⁸	LBA	Centrifugado	PAP 80.2 GG 96.5	PAP 95.1 GG 99.1	NR
Weldon-Linne et al ³⁹	LBA	Centrifugado	GG 97.8	GG 97.9	NR
	BTB	Fijado	GG 83.6	GG 84.0	NR

DQ = DIFF-QUIK

GG= GOMORI GROCCOTT

PAP=PAPANICOLAU

ES= ESPECIFICIDAD

IFI=INMUNOFLUORESENCIA INDIRECTA

FF= FUNGIFLUOR

PCR= PCR

SE=SENSIBILIDAD

NR= NO REPORTADO

IFD= INMUNOFLUORESENCIA DIRECTA

7. CANDIDIASIS

7.1 DEFINICIÓN

La candidiasis o candidosis es una infección micótica causada por una o varias especies de levaduras oportunistas del género *Candida*, que afectan principalmente las mucosas (boca, vagina, etc.), piel, uñas y de manera excepcional, pulmones, intestinos y otros órganos.¹⁰

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad varían, presentándose desde un cuadro agudo, subagudo o crónico.^{18,26} El proceso patológico provocado es diverso, lográndose observar desde irritación e inflamación hasta supuración crónica y aguda o respuesta granulomatosa.²⁶

Algunas especies de *Candida* son comensales del humano, colonizando la piel, mucosas, tracto respiratorio alto, genitourinario y digestivo.^{2,10} El cambio del estado de comensalismo a infectante está determinado por la presencia de factores de oportunismo que predispongan al individuo, siendo algunos de estos factores: diabetes, tuberculosis, SIDA, desnutrición, embarazo, obesidad, carcinomas, leucemia, prematurez, endocrinopatías, transplantes de órganos sólidos, cirugías, terapias inmunosupresoras, terapias prolongadas de antibióticos de amplio espectro, drogadicción, etc.^{2,10,26} Por lo que la infección se considera como un proceso infeccioso de origen endógeno.¹⁸

A pesar de que el agente etiológico de candidiasis más frecuentemente aislado es *Candida albicans*,^{10,18} existen cerca de otras 200 especies, de donde

sobresalen *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. dubliniensis*.²

Las infecciones provocadas por *Candida spp* se pueden presentar en todos los grupos de edad, sexo, raza y ocupación, aunque ciertas formas de candidiasis tienen una mayor frecuencia en grupos determinados.^{2,10}

7.2 HISTORIA

La primera descripción documentada de la candidiasis se encuentra en el tratado "*Epidemics*" de Hipócrates, en el cual se reportan placas blanquecinas en la boca de pacientes debilitados, a lo que denominó aftas o muguet.^{10,26} Galeno, Rosenstein y Underwood lo describieron en niños debilitados y lo clasificaron como un trastorno del recién nacido. Véron en 1835 y Berg en 1846, postulan que el muguet se adquiría por el paso del producto a través del útero de mujeres con condiciones antihigiénicas.²⁶ Robin en 1814 y Bennett en 1844, lograron aislar el hongo y proponen que la enfermedad es propia de pacientes debilitados.^{10,26} Bennett realizó ilustraciones del hongo en el pulmón y en el esputo de un paciente con neumotórax causado por la tuberculosis. En 1842, Gruby clasificó al hongo dentro del género *Sporotrichum*. Robin en 1853, indicó que el hongo del muguet podría estar presente en pacientes terminales y le otorgó el binomio de *Oidium albicans*. En 1868, Quinquand propuso el término *Syringospora robinii* y en 1877 Reess, lo denominó *Saccharomyces albicans*. Durante 1877, Grawitz observó la naturaleza dimórfica del hongo y en 1887,

Audrey demostró que el crecimiento de levadura-micelio era una respuesta al ambiente por una sola especie de hongo.²⁶

Zeker en 1861, describió el fallecimiento de un paciente debilitado por la enfermedad generalizada causada por diseminación hematógena. En 1877, Parrot observó la primera infección pulmonar.

En 1751, Hill utilizó el término de *Monilia* para describir a los hongos de la vegetación en descomposición, que era causada por especies del género *Aspergillus*. Finalmente, Plaut en 1887 llegó a la conclusión de que el hongo de la madera podrida causante de lesiones en pollos era el mismo que provocaba el muguet del hombre, razón por la cual Zopf aceptó dicha teoría y denominó al hongo como *Monilia albicans*; ésta denominación fue muy popular en la literatura médica, aunque el género *Monilia* incluye a patógenos de plantas no relacionadas con el género *Candida*. El principal responsable de la confusión en la denominación del hongo causante del muguet en el hombre fue Castellani, quien retuvo el nombre de *Monilia*. Para evitar confusiones, Berkhout en 1923 propuso el género *Candida* para incluir levaduras esporógenas, donde los conidios salen por gemación de las hifas o entre unos y otros. Este género, finalmente fue aceptado en el VIII Congreso Botánico de París en 1954.²⁶

7.3 ANTECEDENTES CLÍNICOS

La candidiasis es la infección micótica más frecuente y la primera forma clínica reportada fue la variedad oral. La candidiasis es polimórfica y el nivel de

profundidad o sistematización depende del factor predisponente con el que se asocie. Las variedades clínicas que se presentan son las siguientes (Cuadro 6):¹⁰

Cuadro 6. Variedades clínicas de la candidiasis en el humano¹⁰

Candidiasis	Tipo clínico
Mucocutánea	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Oral ❖ Genital ❖ Gastrointestinal ❖ Broncopulmonar ❖ Mucocutánea-crónica
Cutánea	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Intertrigos ❖ Onicomycosis ❖ Del área del pañal ❖ Pustulosis ❖ Granuloma
Sistémica	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Septicemia ❖ Tracto urinario ❖ Meningitis ❖ Endocarditis

C. albicans, principalmente, es comensal del tracto gastrointestinal y genitourinario, por lo que fundamentalmente la infección es endógena.^{10,26}

La candidiasis no tiene una distribución específica, ya que la enfermedad se desarrolla en aquellos pacientes donde se rompe el equilibrio huésped-parásito.¹⁰

Actualmente existe un aumento en la incidencia de infección debido al incremento de los factores predisponentes: múltiples terapias con antibióticos de amplio espectro e inmunosupresores, cáncer, leucemia, diabetes, obesidad, desnutrición, inmunosupresión y últimamente, SIDA. De estar antiguamente

asociada a la infancia y ancianidad, la candidiasis ha pasado a ser una manifestación común en otros grupos de pacientes como los infectados por el VIH o los sometidos a terapias inmunomoduladoras o antineoplásicas. Se estima que el 90% de ésta población sufrirá al menos un episodio de infección candidósica.⁴⁰

Candida spp representa el séptimo agente causal más frecuente de infección nosocomial en los Estados Unidos.²⁸ La candidiasis oral se puede considerar como predictora de la progresión del SIDA. La candidiasis esofágica se ha presentado como la primera señal del VIH en el 14% de los pacientes infectados y se asocia a odinofagia o disfagia, pero puede ser asintomática; generalmente se ve acompañada de candidiasis oral.^{41,42} La endoscopia puede revelar las típicas placas blanquecinas en la mucosa eritematosa o ulceraciones esofágicas.⁴²

La candidiasis oral y esofágica tienen una alta incidencia; en contraste, la candidiasis diseminada, pulmonar, bronquial y candidemia son raras, a pesar de existen algunos reportes en pacientes debilitados.⁴¹

C. albicans es la principal responsable de las infecciones, estimándose que ésta especie es responsable del 50% de la candidiasis. También es de notarse el aumento de las infecciones causadas por especies *no albicans* como: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *C. dubliniensis*, entre otras.¹⁰

Algunas especies del género *Candida* tienen tropismo por alguna forma clínica (Cuadro 7).¹⁰

Cuadro 7. Tropismo de algunas especies de *Candida*¹⁰

Especie	Cuadro clínico (candidiasis)
<i>C. albicans</i>	Politropismo
<i>C. tropicalis</i> y <i>C. stellatoidea</i>	Vaginitis, broncopulmonar, SNC, intestinal y osteoarticular
<i>C. parapsilosis</i>	Endocarditis y otitis externa
<i>C. guilliermondii</i>	Vaginitis, endocarditis y osteoarticular
<i>C. pseudotropicalis</i>	Uretritis y vaginitis
<i>C. krusei</i>	Onicomycosis, mucosas y endocarditis
<i>C. zeylanoides</i>	Onicomycosis

C. dubliniensis ha sido por un largo período, el foco de atención de los micólogos, debido a que presenta una similitud fenotípica muy cercana a *C. albicans*, aunque se determinó que *C. dubliniensis* se encuentra más asociada a pacientes infectados por el VIH y presenta una alta resistencia a las terapias antifúngicas.²²

7.3.1 CANDIDIASIS BRONCOPULMONAR

En la mayoría de los pacientes, el tracto respiratorio superior se encuentra colonizado o invadido por *Candida*, especialmente en los neonatos.¹⁰

La candidiasis bronquial es una enfermedad crónica y frecuente en pacientes que cursan con leucemia, linfomas, etc.¹⁰ Consiste en bronquitis crónica con tos, producción de esputo y estertores o engrosamiento peribronquial, los cuales se observan en las placas radiográficas.²⁶

Dentro de los alvéolos es frecuente la presencia de moco, restos de comida y estructuras fúngicas. En algunos casos, se presenta la invasión de la pared bronquial.¹⁹

La candidiasis bronquial no afecta el estado general del paciente.¹⁰ Algunos estudios han reportado que las especies de *Candida* están presentes en casi todos los procesos crónicos del pulmón; en casos avanzados se han detectado desde placas pequeñas semejantes al muguet oral, hasta ulceraciones. Estos microorganismos se pueden encontrar en concentraciones considerables en muestras de esputo. La broncoscopia no ha logrado determinar el grado de colonización por *Candida* del árbol bronquial. En algunos casos, únicamente se pueden presentar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Actualmente, el género *Candida* no se puede relacionar con todos los procesos patológicos debido a que puede ser un colonizador menor o un alérgeno.²⁶

7.3.2 CANDIDIASIS PULMONAR

La candidiasis pulmonar es sumamente progresiva y mortal, aunque su observación es excepcional. Arteaga *et al* en un estudio postmortem no observaron evidencias histopatológicas de candidiasis pulmonar; sin embargo, detectaron numerosas lesiones candidósicas en cavidad oral y esofágica.⁴³

La candidiasis pulmonar generalmente se presenta en pacientes con alteraciones pulmonares previas, atribuibles a otros microorganismos o neoplasias.^{10,19,26,44}

De la misma manera que en la variedad broncopulmonar, generalmente el tracto respiratorio superior, lengua y faringe se encuentran colonizadas o invadidas por *Candida spp*, especialmente en los neonatos.¹⁹

La candidiasis pulmonar puede ser primaria, debido a la aspiración bronquial; la forma secundaria se produce como consecuencia de una diseminación hematógena.¹⁰

En el recién nacido, la infección pulmonar primaria se establece después de la aspiración del hongo a partir de la boca;^{10,26} los niños con fibrosis quística están más propensos a candidiasis pulmonar primaria, en comparación con los pacientes pediátricos sanos. Los factores predisponentes son el tratamiento prolongado de antibióticos, el uso de esteroides y líquidos por vía intravenosa. Se ha informado de enfermedad pulmonar intrauterina mortal.²⁶

La candidiasis pulmonar primaria se presenta con tos, fiebre, sudoraciones nocturnas, disnea, dolor torácico, pérdida de peso y producción de esputo gelatinoso mucoide y en algunas ocasiones sanguinolento.^{10,26} En estos casos, el hongo es observable en muestras de esputo. *Candida spp* puede causar malestar grave, diseminación y la muerte.²⁶

Haron y Mansur refieren en estudios separados, que la incidencia de candidiasis pulmonar fluctúa del 0.2-0.4% en pacientes con cáncer; ésta determinación se basa en la evidencia histológica de invasión parenquimal por

Candida en autopsias realizadas en hospitales oncológicos. De estos estudios, el 53% se encontraba relacionado a la forma de candidiasis pulmonar primaria; el 33% se determinó que se debía la forma secundaria por diseminación hematógena y el resto, no se logró determinar la forma pulmonar.⁸ Mansur observó que el 75% de los pacientes relacionados con la forma primaria, presentaban un grado mínimo de invasión, lo que concuerda con estudios de El-Ebiary, donde en el 80% de los pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se aisló *Candida spp*, pero el grado de invasión era mínimo.¹⁹

Los hallazgos radiológicos no son específicos, ya que se observa engrosamiento hiliar y peribronquial, lo que puede simular una tuberculosis miliar.^{10,26} En casos extensos, las lesiones se observan densas y lisas, afectan generalmente todo el lóbulo, el cual puede presentar consolidación completa.¹⁰ Regularmente, se observan lesiones bronconeumónicas en placas dispersas, pero en los casos graves se desarrolla neumonía lobar.^{10,26} Las lesiones son lábiles y las radiografías muestran aclaramiento y desarrollo en algunas áreas. Puede haber cavitación del tipo observado en la bronquiectasia. Cuando están afectados en forma grave dos o más lóbulos, sobreviene la muerte por insuficiencia respiratoria.¹⁰

Existen algunos estudios que indican la frecuencia de candidiasis pulmonar en pacientes inmunosuprimidos, en los cuales se observa una frecuencia baja (Cuadro 8).

Cuadro 8. Frecuencia de candidiasis pulmonar secundaria en pacientes inmunosuprimidos¹⁹

Referencia	Grupo específico	Frecuencia		Método de diagnóstico
		n	%	
Andersen & Fontana	Infiltrado pulmonar difuso	0/450	0	Biopsia pulmonar
Crawford et al.	TMO	2/109	2	Biopsia pulmonar
Pannuti et al.	TMO	3/55	5.5	Autopsia
Chandrasekar et al.	TMO	0/56	0	Autopsia
Husian et al.	TH	0/37	0	Autopsia
Mills et al.	TR	2/193	1	Autopsia
Marchevsky et al.	SIDA	0/70	0	Autopsia
Petri et al.	UCI	0/435	0	Biopsia pulmonar y otros cultivos
El-Ebiary et al.	UCI	1/25	4	Inmediata biopsia pulmonar postmortem

TMO, trasplante de médula ósea; TH, trasplante de hígado; TR, trasplante renal; UCI, unidad de cuidados intensivos.

La enfermedad pulmonar puede ser secundaria, por septicemia y diseminación del microorganismo desde otros sitios. Los factores de riesgo incluyen neutropenia, largos periodos de hospitalización, uso de múltiples antibióticos, catéteres venosos centrales, hiperalimentación parenteral y esteroides. En estos casos, la diseminación puede ser miliar. Estas infecciones se presentan en las últimas etapas de enfermedades generalizadas y la fungemia anuncia el término rápido y mortal.²⁶

Los pulmones generalmente muestran consolidaciones hemorrágicas, distribuidas en lesiones macroscópicas nodulares. Las lesiones son pequeños microabscesos o áreas necróticas que contienen levaduras y micelio que

penetran los capilares, arteriolas y algunas pequeñas arterias. La respuesta inflamatoria depende de un adecuado conteo de células blancas. Se han descrito nódulos subpleurales y vasculitis pulmonar necrotizante. En los embolismos pulmonares, las arterias pulmonares pequeñas y medianas presentan trombos de pseudohifas y levaduras del género *Candida*.¹⁹ En el estudio radiológico, el tórax muestra opacidades nodulares en forma de "bolas de algodón" o rara vez cavitación. La diseminación hematogena da lugar a un infiltrado micronodular que afecta ambos pulmones.²⁶ La inoculación endobronquial resulta de una neumonía difusa o focal.¹⁸

7.4 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Debido a que algunas especies del género *Candida*, especialmente *C. albicans* son comensales de las mucosas membranosas y generalmente coloniza el tracto respiratorio de pacientes inmunodeprimidos, el aislamiento de la levadura de cualquier espécimen obtenido del tracto respiratorio, incluyendo el esputo, aspirado transtraqueal, LBA y cualquier tipo de cepillado, no es diagnóstico de una infección invasiva. La evidencia más clara de la invasión pulmonar se obtiene de una muestra por biopsia pulmonar,^{19,45,46} siendo de utilidad las tinciones de Gomori Grocott, PAS y en menor grado, HE (Figura 12).⁴⁵

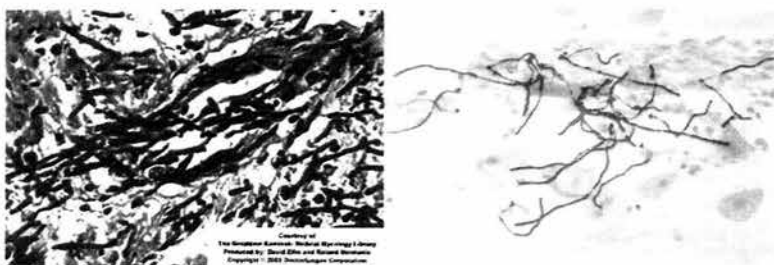


Figura 12. Derecha: tinción de PAS de muestra pulmonar post-mortem, donde se observan las pseudohifas y blastoconidias de *C. albicans*. Izquierda: tinción de Gram de muestra oral con abundantes pseudohifas.

La utilidad que puede mostrar el procesamiento y cultivo de muestras de esputo, es la tipificación de levaduras del género *Candida*, ya que el esputo al ser una muestra orientadora,^{47,48} puede indicarnos alguna posible colonización o infección mixta; el método más rápido es el uso del Chromagar *Candida*, ya que permite diferenciar las especies por la coloración de las colonias.⁴⁹

El LBA (+) a *Candida spp* se relaciona con una colonización persistente, sobre todo en pacientes intubados y con ventilación mecánica.⁵⁰

Contrario a la mayoría de los reportes, Hernández-Hernández *et al* indican una alta incidencia de candidiasis pulmonar, ya que realizaron un estudio donde determinaron que el 71% de los pacientes con VIH o tuberculosis pulmonar desarrollaron candidiasis pulmonar primaria o secundaria. El criterio utilizado en este estudio, es el cultivo repetido de muestras de esputo y número de unidades formadoras de colonias (UFC) en el primoaislamiento. Dicho diagnóstico es discutible, ya que en los pacientes inmunosuprimidos es

frecuente la presencia de *Candida spp* en boca y esófago, por lo que la muestra de esputo solo puede considerarse como orientadora, más no como diagnóstica.⁵¹

En el caso de la forma diseminada, los hemocultivos únicamente son positivos en el 35-58 % de los casos de candidiasis diseminada.¹⁹

Humphrey *et al* propuso una técnica inmunohistoquímica para detectar antígenos manan de *Candida spp*, que presenta una sensibilidad superior a las tinciones histológicas de rutina.¹⁹ En un estudio para la detección del antígeno manan de *Candida spp* en suero mediante anticuerpos monoclonales, se determinó que el hemocultivo es el diagnóstico más confiable para su detección y que el procedimiento es un método de diagnóstico, rápido, seguro, no invasivo y confiable debido a su alta especificidad.⁵²

Es importante determinar los factores de riesgo para la candidiasis pulmonar, sobre todo en neonatos donde generalmente se observa en productos prematuros: estrés respiratorio, sepsis perinatal, lesiones cutáneas sugerentes de candidiasis cutánea, catéter vascular umbilical, intubación endotraqueal y la evidencia de colonización o infección en boca y tracto respiratorio. En los adultos, los factores de riesgo incluyen la neutropenia, largos períodos de hospitalización, uso de múltiples antibióticos, catéteres venosos centrales, hiperalimentación parenteral, esteroides y colonización. Éste último, después de la neutropenia, es el principal factor de riesgo para desarrollar candidiasis pulmonar diseminada.¹⁹

7.5 ETIOLOGÍA

Los hongos del género *Candida* son levaduras redondas u ovaladas de 3-7 μm de diámetro, que se reproducen por blastoconidios, forman pseudomicelio y tienen capacidades de asimilación y fermentación de carbohidratos.^{2,10}

En la mayoría de los casos de candidiasis, *C. albicans* se encuentra presente. Las especies *no albicans*, pueden representar la flora normal de áreas cutáneas y mucocutáneas, siendo de patogenicidad limitada.²⁶

En el cuadro 9 se indican las especies de *Candida* poco documentadas.

Cuadro 9. Especies del género *Candida* con reportes esporádicos²

<i>C. viswanathii</i>	<i>C. rugosa</i>
<i>C. claussenii</i>	<i>C. sake</i>
<i>C. intermedia</i>	<i>C. pulcherrima</i>
<i>C. lambica</i>	<i>C. ciferri</i>
<i>C. macedoniensis</i>	<i>C. chiropterorum</i>
<i>C. robusta</i>	<i>C. ravautii</i>
<i>C. catenula</i>	

Es importante mencionar que el mismo cuadro clínico causado en la candidiasis, también puede ser producido por otras levaduras presentes en el humano, por lo que el diagnóstico específico dependerá del aislamiento e identificación del microorganismo en el cultivo.²⁶

C. albicans es la especie de mayor aislamiento en pacientes infectados por el VIH.²⁶ Ésta especie es un habitante normal del tubo digestivo y de las

regiones mucocutáneas, por lo que regularmente se puede aislar en pequeñas cantidades de la boca de adultos sanos.^{10,26}

C. parapsilosis y *C. krusei* han sido aisladas de casos de endocarditis, paroniquias y otitis externa.²⁶

C. tropicalis ha sido reconocida como el agente etiológico más aislado de candidiasis hematógena en pacientes inmunocomprometidos, además de vaginitis, enfermedades gastrointestinales e infecciones pulmonares.²⁶

C. lusitaniae se ha aislado de casos severos de septicemia con compromiso renal.²⁶

C. norvegensis se ha reportado como agente etiológico de peritonitis en un paciente con diálisis peritoneal ambulatoria.²⁶

C. lipolytica ha sido identificada en algunos casos de fungemia, así como en infecciones traumáticas del globo ocular.²⁶

C. krusei se ha observado en casos de endocarditis y vaginitis.²⁶

C. zeylanoides se ha logrado aislar de algunos casos de onicomicosis.²⁶

8. CRIPTOCOCOSIS

8.1 DEFINICIÓN

La criptococosis es una infección micótica de curso subagudo, crónico o raramente agudo, causada por un hongo levaduriforme oportunista y capsulado denominado *Cryptococcus neoformans*, aunque existen reportes de infecciones causadas por *C. albidus* y *C. laurentii*.^{2,10,19,22,26,53} Las variedades clínicas de la criptococosis son: pulmonar, meníngea, cutánea, ósea y diseminada.¹⁰ Existen pocos casos reportados donde se describen infecciones cutáneas primarias.^{2,26}

El género *Cryptococcus* es único entre los hongos patógenos, ya que produce una cápsula mucinosa en tejidos y en cultivos.² En el hombre, la infección primaria es generalmente pulmonar, debido a la inhalación de la levadura desecada (se cree que son basidiosporas, más no levaduras), y tiende a diseminarse hacia la piel, músculo, hueso, mucosas y vísceras, con una alta predilección hacia el SNC.^{2,10,26}

En la mayoría de los casos, la forma pulmonar es subclínica y transitoria, pero en pacientes inmunocomprometidos puede tornarse diseminada y altamente fatal.²

La criptococosis también ha sido conocida como torulosis, enfermedad de Busse-Buschke, blastomicosis europea y enfermedad anunciante, siendo ésta última, debido a que comúnmente es la enfermedad anunciante de procesos

debilitantes.^{2,10,22,26} El más común de éstas, es el SIDA, seguido de tratamientos prolongados con corticoesteroides, trasplantes de órganos, alteraciones hematológicas y sarcoidosis.^{2,53}

8.2 HISTORIA

El término de blastomicosis se usaba para designar cualquier infección por levaduras en gemación, por lo que los primeros reportes de criptococosis de Europa denominaban a ésta infección como blastomicosis europea.²⁶

En 1894, Busse y Buschke, por separado, informaron del aislamiento de una levadura capsulada proveniente de lesiones de tipo "gomatosas" y "sarcomatosas" de la tibia de una paciente, la cual murió tiempo después, observándose diseminación de la levadura en hígado, pulmón, bazo, riñón y hueso. Describieron al microorganismo como de naturaleza fungal y resistente al hidróxido de sodio (NaOH), aislándolo en medio de arroz y ciruela. Busse la denominó como *Saccharomyces hominis* y al padecimiento como Saccharomycosis hominis. Posteriormente, se le denominó como *neoformans* (causante de tumor o cáncer). Sanfelice aisló del jugo de durazno una levadura capsulada, denominándola *Saccharomyces neoformans*, con la cual causó experimentalmente diversas lesiones en animales de laboratorio.^{10,19,26,53}

Vuillemin en 1901, revisó un caso de un paciente de Curtis, al cual se le aisló una levadura proveniente de un tumor de la cadera y mediante cultivos observó la ausencia de ascosporas, características del género

Saccharomyces, por lo que denominó al agente como *Cryptococcus hominis*.^{10,19,26} Sanfelice aisló al mismo microorganismo proveniente de un ganglio linfático de un toro y en 1902, Frothingham aisló a la levadura de una lesión pulmonar de un caballo. Por lo tanto, determinaron que la enfermedad se puede presentar tanto en humanos como en animales.^{26,53}

La relación de la levadura capsulada con el cáncer, fue postulada como incitadora de neoplasias.²⁶

En 1905, Von Hansemann documentó el primer caso de meningitis debido a ésta levadura pero fue hasta que Verse en 1914, que se reconoció como el primer caso de leptomeningitis en una mujer de 29 años de edad.^{26,53}

Stoddard y Cuttler en 1916, denominaron erróneamente a la levadura capsulada como *Torula histolytica* y *T. neoformans*, por lo que durante mucho tiempo la enfermedad se conoció como torulosis o meningitis *Torula*.^{10,26} Hasta la llegada de la anfotericina B, el índice de mortalidad de la criptococosis era del 80-90%. En 1950, se reconoció la infección de forma autolimitada, debido a que en 1955, Baker y Hagen describieron focos pulmonares en cicatrización en personas sanas. Por lo que, se han encontrado incidentalmente criptococomas curados en necropsias sistemáticas.²⁶

Benham en 1950, realizó un estudio de 27 cultivos de *Cryptococcus spp*, concluyendo que sólo existía una especie y sugirió que permaneciera la denominación de *C. hominis*. Lodder y Kreger-Van Rij en 1970, dieron prioridad del nombre *C. neoformans*, actualmente aceptado.^{19,26,53} El mismo Benham, determinó en base a su cápsula, cuatro serotipos de *C. neoformans*:

A, B, C y D. Existen dos variedades aceptadas: *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipos A y D) y *C. neoformans* var. *gattii* (serotipos B y C).^{2,10,18,26,53}

En 1955, Emmons estableció el hábitat saprófito de *C. neoformans* var. *neoformans*, reportando el aislamiento de microorganismos virulentos en detritus de palomares y gallineros,^{2,10,18,19,53} recientemente se ha informado de la asociación de *C. neoformans* var. *gattii* con árboles de eucalipto.^{18,22,53}

Kwong-Chung en 1976, demostró dos estados perfectos (teleomórficos) correspondientes a basidiosporas en diferentes serotipos. Las formas teleomórficas se denominan *Fillobasidiella neoformans* y *F. bacillospora*.^{2,10,18,26,53}

8.3 ANTECEDENTES CLÍNICOS

La criptococosis es la micosis más frecuentemente asociada a pacientes con SIDA, ya que se presenta la enfermedad en el 10 % de esa población. Se presenta como una complicación en pacientes con infección por el VIH, con cuentas de células CD4* < 200/μl.⁵⁴ El Centro de Enfermedades Comunicables de los Estados Unidos (CDC) incluye incluir a la criptococosis como marcadores de SIDA.⁵⁵ Sin embargo, la criptococosis también se puede presentar en pacientes con diabetes, desnutrición, leucemias, sarcomas, enfermedad de Hodgkin, corticoterapias, etc. Existen algunos reportes de

pacientes que desarrollaron alguna forma clínica de criptococosis sin algún factor predisponente aparente.¹⁰

Los tipos clínicos de la criptococosis incluyen la variedad pulmonar, sistema nervioso central, cutáneo y mucocutáneo, óseo y visceral.²⁶

La infección primaria se presenta a nivel pulmonar; sin embargo, no se observan signos radiológicos de la criptococosis pulmonar en pacientes con VIH.¹⁰

A pesar de que la vía de entrada es aérea, la forma pulmonar es excepcional; el paso del hongo por el pulmón es casi siempre subclínico y de aquí se disemina al SNC, manifestándose como meningitis y meningoencefalitis, ya sea crónica o subaguda, con fiebre, cefalea, hipertensión endocraneana y en los casos graves, con rigidez de nuca y vómitos en proyectil. A partir de los focos pulmonares y meníngeos se puede diseminar a diversos órganos y sistemas.⁵⁶

Los animales, especialmente los gatos, pueden adquirir la criptococosis pero no transmiten la infección a otros animales ni al hombre. Se ha reportado casos adquiridos a través de un transplante de córnea, riñón u otros órganos sólidos. La criptococosis es rara antes de la pubertad.⁵⁷

8.3.1 CRIPTOCOCOSIS PULMONAR

C. neoformans es el agente más frecuentemente asociado entre pacientes con SIDA y las infecciones pulmonares fúngicas.⁵³

La criptococosis en el humano inicia por la inhalación de las estructuras fúngicas dispersas en el aire, plantas y suelo; se cree que dichas estructuras se encuentran sin cápsula y desecadas, ya que debido al gran tamaño de las estructuras capsuladas no tendrían la capacidad de atravesar las defensas del sistema aéreo superior.^{10,53} Otra hipótesis indica que las basidiosporas del estado teleomórfico sean la forma infecciosa.⁵³

Al llegar al pulmón se realiza el primocontacto pulmonar, que generalmente se presenta de manera asintomática o subclínica (95%),^{10,19,26} aunque existen reportes de pacientes con sintomatología, la cual dependerá del estado del sistema inmunológico del paciente.¹⁰

La enfermedad se desarrolla principalmente en los lóbulos superiores y bilateralmente, aunque han existido casos unilaterales.¹⁰

Los síntomas de una infección leve son similares a los de un cuadro gripal, el cual se acompaña de tos, fiebre intermitente y dolor pleural; de acuerdo al avance, la fiebre puede ser constante, con pérdida de peso, astenia, adinamia y producción de esputo mucoso o hemoptoico.^{10, 26} Después de la fractura de un foco infeccioso erosionado, se presenta una fuerte secreción de esputo mucoide, coteniendo gran cantidad de estructuras fúngicas.²⁶ La criptococosis pulmonar puede simular una neumonía por bacterias gramnegativas y tuberculosis miliar con sudoraciones nocturnas. En raras ocasiones se presenta la formación de criptococomas.¹⁰

En casos fulminantes, existe consolidación pulmonar y fiebre alta, originando el síndrome del malestar respiratorio del adulto (SARD).²⁶

En los casos asintomáticos, el descubrimiento de infección en pequeñas lesiones, es a base de rayos X.^{19,26} No dejan antecedente residual de la infección. Sin embargo, los focos pulmonares pueden resolverse por completo, pero la infección puede persistir en forma de masa mediastinal, infiltrándose en las vías aéreas y vasos dando un aspecto de neoplasia que avanza.²⁶

El 33% de los pacientes inmunocompetentes con criptococosis pulmonar y asintomáticos, presentan nódulos pulmonares únicos o múltiples. SE ha llegado a encontrar cavitación y calcificación de éstos nódulos.¹⁹ En pacientes inmunosuprimidos, la enfermedad es más severa, ya que la infección tiende a diseminarse, encontrándose con mayor frecuencias cavitaciones y linfadenopatías. Los nódulos pulmonares iniciales en pacientes con SIDA tienden a cavitarse, dificultando el diagnóstico debido a la similitud con lesiones provocadas por otras enfermedades, como la tuberculosis. La neumonía criptocócica unilateral o bilateral, se observa más frecuentemente en pacientes con SIDA, lo cual puede conducir al SARD, que generalmente provoca la muerte del paciente en un período de 2 días.¹⁹

Vandepitte señala que la frecuencia del compromiso respiratorio en la criptococosis asociada al SIDA son del 4-50%, debido a que *C. neoformans* puede coexistir con otras infecciones pulmonares en pacientes con SIDA como la neumocistosis, tuberculosis y las neumonías bacterianas. En enfermos inmunocomprometidos o con patologías pulmonares previas, únicamente la observación histopatológica de la invasión del parénquima pulmonar permite confirmar el diagnóstico de criptococosis pulmonar.⁵⁴

En las placas radiográficas, el cuadro puede ser variable, pero en casos pulmonares primarios se pueden observar infiltraciones similares a las presentadas en la tuberculosis, posiblemente regresivas; lesiones sólidas que simulan neoplasias o abscesos pulmonares, que finalmente son masas de levaduras que se desplazan hacia los tejidos del huésped, que al romper las paredes bronquiales y producir gran cantidad de esputo mucoso. Generalmente la criptococosis no forma linfadenopatías hiliares y no afecta el mediastino.^{10,26}

La infección pulmonar primaria puede permanecer localizada o estar diseminada a otros órganos, a pesar de que las lesiones pulmonares se encuentren curadas.²⁶ Cuando existen alteraciones en las defensas celulares, especialmente de células mononucleares, el microorganismo se puede diseminar por vía linfática y/o hematogena, principalmente hacia el SNC, donde afectan las meninges, nervios craneales, tallo cerebral y cerebelo.^{10,53}

8.4 ETIOLOGÍA

La criptococosis es una enfermedad cosmopolita,^{10,18,22} causada por un hongo levaduriforme oportunista y capsulado denominado *C. neoformans*, aunque existen reportes de infecciones provocadas por *C. laurentii* y *C. albidus*.^{2,10,18,19,22,26,53-55}

La especie *neoformans* presenta tres variedades: *var. neoformans*, *var. gattii*^{2,10,19,22,26,53-55} y *var. grubii*,¹⁸ siendo ésta última la variedad más

recientemente descubierta y objeto de estudios todavía tempranos, por lo que, actualmente la mayoría de los autores reconocen solamente las dos primeras variedades.²²

La reproducción asexual (anamorfa) de ***C. neoformans*** está caracterizada por la producción de levaduras gemantes, que forman una cápsula compuesta de diversos polisacáridos. De los determinantes antigénicos de dicha cápsula se han determinado cinco serotipos: A, B, C y D. ***C. neoformans var. neoformans*** está compuesto por los serotipos A, D y AD; ***C. neoformans var. gattii*** es integrado por los serotipos B y C.^{2,10,18,19,22,26,53-55}

La reproducción sexual (teleomorfa) está caracterizada por la producción de basidiosporas, siendo ***Filobasidiella neoformans*** el estado teleomórfico de ***C. neoformans var. neoformans*** y ***F. bacillispora*** el estado perfecto de ***C. neoformans var. gattii***. El género ***Filobasidiella*** es un miembro de los basidiomicetos, el cual presenta micelio hialino con hifas dicarióticas con conexiones en pinza y un basidio alargado. La diferencia entre las especies, es el tamaño y forma de las basidiosporas. Hasta el momento, el estado teleomórfico de ambas especies sólo se ha encontrado *in vitro*, nunca aislándose de infecciones naturales.^{2,10,19,22,26,53-55}

C. neoformans var. neoformans se ha aislado de heces en palomares, gallineros, áticos de edificios antiguos, etc; siendo la paloma y el pichón (*Columba livia*) los principales vectores de la distribución y conservación de ésta variedad. A pesar de que estas aves están infectadas, no desarrollan la

enfermedad, ya que al parecer su alta temperatura corporal (40-42 °C) limita el desarrollo y la virulencia del microorganismo. Existen teorías que mencionan cierta capacidad de **C. neoformans var. neoformans** de asimilar los compuestos nitrógenados, los cuales se encuentran en las heces de palomas en altas concentraciones.^{10,19,22,26,53} Mientras que la levadura se encuentra en estas condiciones, no desarrolla su cápsula, pero al momento de instalarse en el humano inicia su encapsulación. Dicha situación, parece indicar que la cápsula es el mayor factor de virulencia que presenta éste hongo.^{10,18,19,22,26,53-55}

Los criadores de palomas presentan la infección demostrada por las altas concentraciones de anticuerpos, más no desarrollan la enfermedad.²²

C. neoformans variedad **gattii** (serotipos B y C) se encuentra asociada al árbol *Eucalyptus camaldulensis*, siendo principalmente su aislamiento en etapa de florecimiento de éstos árboles. *E. camaldulensis*, conocido como el árbol de goma roja de Australia, se encuentra en regiones tropicales y subtropicales, por lo que Australia, parte de Asia y el sur de California, son consideradas zonas endémicas de infecciones provocadas por la variedad **gattii**. Los koalas y la variedad **gattii** presentan una asociación muy similar a la de la variedad **neoformans** y las palomas, ya que también presentan infecciones criptocócicas al alimentarse del árbol del eucalipto y finalmente funcionan como vector indirecto de la levadura. Recientemente, **C. neoformans var. gattii** ha sido aislado de otra especie de eucalipto: *E. tereticornis*.^{10,18,19,22,26,53-55}

Los aislamientos de *C. neoformans* en el mundo pertenecen casi exclusivamente a la variedad *neoformans*, aún en regiones donde la variedad *gattii* se considera endémica.⁵⁸ Esta situación puede entenderse debido a que demográficamente, *E. camaldulensis* se encuentra restringido a la zona de Australia principalmente, aunque existen aislamientos esporádicos de *C. neoformans var. gattii* en otras regiones del mundo por la exportación de semillas contaminadas. En cambio, las palomas se encuentran en casi todo el mundo, por lo cual la variedad *neoformans* se encuentra con una mayor distribución. Se postula que *C. neoformans var. gattii* es más patogénico, pero la exposición a *C. neoformans var. neoformans* es más común; por lo tanto, se espera que el porcentaje de casos debido a éste último sea más alto en pacientes que estén severamente inmunocomprometidos, tal como sucede en aquellos que padecen SIDA.^{10,18,22,26,53} En estos pacientes, el 80 % de las infecciones son debidas a la variedad *neoformans*, siendo el serotipo A el responsable del 80 % de los casos de Estados Unidos e Inglaterra.²²

En cambio, la variedad *gattii* se encuentra más relacionada con pacientes inmunocompetentes.⁵⁸

8.5 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico principal de la enfermedad depende de la observación del microorganismo en muestras corporales, ya que *C. neoformans* no es saprofito

del hombre. El cultivo de la levadura proveniente de una muestra de un espacio estéril es considerado confirmatorio de las técnicas diagnósticas inmediatas.⁵³

Las levaduras de *C. neoformans* son frágiles en frotis, por lo que se deben realizar en montajes húmedos; el examen directo con KOH no es útil para la identificación del microorganismo, ya que es fácilmente confundible con otras levaduras. En caso de expectoraciones, se recomienda tratarla previamente con NaOH al 10% para realizar la digestión de la misma; cuando se trabajan biopsias, se recomienda realizar una maceración con solución salina y después KOH al 10%.⁵⁶

La técnica de rutina para la detección de levaduras capsuladas es por la mezcla de la muestra biológica y una gota de tinta china o de la india, ya que a base de un contraste negativo, el halo de la cápsula es delineado por el colorante y la levadura produce la refringencia típica de éstas. (Figura 13).^{2,10,22,53} Mediante ésta técnica se detecta el 60 % de las infecciones.⁵³ Con la tinción de Gomori Grocott, previa fijación de la muestra, se observan levaduras encapsuladas, esféricas y oscuras.⁵⁹

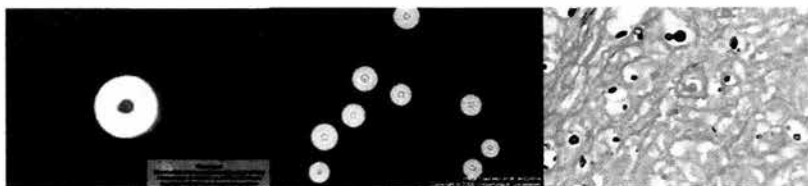


Figura 13. Izquierda y centro: Preparación de tinta china de *C. neoformans* y su cápsula. Derecha: Tinción de Gomori Grocott de biopsia pulmonar.^B

Otra técnica de utilidad es la *Tinción de resaltado capsular* (TRC), donde la muestra fijada al calor se le añade fucsina básica por un minuto y posteriormente se le añade la tinta china; a la microscopía se observa la levadura teñida de rosa-roja, con el halo transparente propio de la cápsula y el fondo de contraste en negro. La tinción de Mucicarmin es una técnica establecida y de valor diagnóstico para la identificación de la cápsula,^{10,53} aunque la positividad varía de intensa a nula.⁵⁷

El crecimiento del hongo levaduriforme se realiza en medios de Sabouraud e Infusión Cerebro Corazón (BHI), ya que el actidione inhibe el crecimiento de las diversas especies del género *Cryptococcus*. El rango de temperatura para su crecimiento es de 26–37 °C, aunque la temperatura de crecimiento óptimo es de 30 °C.^{2,10,19} Las colonias son limitadas, mucoides, convexas, de color blanco amarillento o en ocasiones un color rosa pálido.⁵⁶ Microscópicamente, se observan células levaduriformes de 4-8 µm de diámetro y una cápsula que llega a medir hasta 20 µm, donde rara vez se observan pseudohifas.¹⁰

Para evitar confusiones con el crecimiento de especies del género *Candida*, se utiliza el medio de cultivo selectivo para *C. neoformans*, a base de semillas de alpiste negro (*Guizotia abyssinica*), ya que genera colonias con pigmento marrón, que son específicas para éste género, debido a que transforma el ácido cafeínico que contiene la semilla, en un compuesto similar a la melanina.^{2,10,60}

La prueba inmunológica de elección es la determinación antigénica mediante aglutinación de látex (DACAD), que es una prueba sencilla y sensible hasta en el 95 % de los casos. Se han detectado cruces con el factor reumatoide, que se elimina con el uso de enzimas, además de otros cruces con hongos como *Trichosporon cutaneum*.^{56,58,60,61}

Helou *et al*⁵⁴ determinó que el aislamiento de *C. neoformans* de muestras del aparato respiratorio indicada en el Cuadro 10, puede orientar hacia una criptococosis diseminada.

Cuadro 10. Resultados de estudios micológicos efectuados⁵⁴

Muestra clínica	Técnica	Tinta china (+)	Cultivos (+)	DACAD (+)
Espudo	Centrifugación	7	9	NR
LBA	Centrifugación	5	7	6

NR= NO REPORTADO.

La histopatología es útil para casos cutáneos o confirmar el diagnóstico de necropsias, donde existe un proceso inflamatoria mínimo y las levaduras toman los colorantes de las tinciones de PAS y Gomori Grocott.⁵⁴

9. MUCORMICOSIS

9.1 DEFINICIÓN

La mucormicosis es una infección producida por hongos oportunistas del orden *Mucoral*, dentro de la clase de los *Zigomicetes*.^{10,19,26} La forma clínica más observada es la rinocerebral, aunque también existe la forma pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada.¹⁰

Aunque se ha llegado a utilizar el término zigomicosis, esta denominación abarca otros microorganismos incluidos en el orden *Entomofthoral*, por lo que la denominación correcta para la infección producida por microorganismos del orden *Mucoral* es mucormicosis.¹⁹

La mucormicosis es una infección poco frecuente tanto en animales como en el humano.²⁶ Estos hongos oportunistas provocan infecciones respiratorias en pacientes inmunocomprometidos o debilitados, cursando con trombosis, invasión de vasos sanguíneos e infartos,¹⁰ lo cual se traduce en una alta mortalidad y cierta resistencia a la terapia antifúngica.¹⁹

La infección en el ser humano se observa principalmente en pacientes con cetoacidosis metabólica, inmunosupresión o traumatismos. La principal vía de entrada de los mucorales es por la inhalación de conidios suspendidos en el aire, además de la vía oral y cutánea.¹⁰ En los animales, la infección se asocia al hacinamiento, la ingesta de alimentos contaminados, ocasionando la

penetración gastrointestinal y la inhalación de altas concentraciones del hongo.²⁶

9.2 HISTORIA

Existen reportes de hace más de 100 años de infecciones provocadas por *Zigomicetes*, aunque eran inexactos y esquemáticos, por lo que algunos autores los clasificaban causados por *Aspergillus spp.* El primer caso en humanos fue reportado por Sotyer en 1847, resultando en una mucormicosis pulmonar en una antigua cavidad en pulmón, aunque ésta fue confundida con aspergilosis.^{10,62} En 1855, Kurchenmeister describió el primer caso de mucormicosis pulmonar en un paciente con una antigua lesión cancerosa y mediante esquemas que representan esporangios e hifas no tabicadas, denominó al microorganismo como *Mucor*.²⁶ Fürbinger en 1877, reportó dos infecciones pulmonares.^{10,26,62} En 1885, Paltauf reportó un caso de mucormicosis gastrointestinal diseminada y aunque no se obtuvieron cultivos, denominó al agente como *M. corymbifera* (actualmente *Absidia corymbifera*). Lindt en 1886 describió dos especies más que afectan al hombre, a las cuales denominó *M. pusillus* (*Rhizomucor pusillus*) y *M. racemosus*, mientras que en un estudio con conejos, Lichtheim en 1884, describió dos especies patógenas, a las cuales denominó *M. corymbifera* (*Absidia corymbifera*) y *M. rhizopodoformis* (*Rhizopus rhizopodoformis*).²⁶

En 1943, Gregory describió los tres primeros casos de mucormicosis rinocerebral.^{26,63}

Naerme y Rayner hasta 1960, reportaron 25 casos de mucormicosis gastrointestinal, principalmente en pacientes desnutridos con ingesta de alimentos contaminados.²⁶

En la actualidad, la mucormicosis es una de las 4 micosis más comunes a las que se expone el paciente inmunocomprometido, solamente antecedido por la candidiasis, aspergilosis y criptococosis, debido al aumento de inmunocomprometidos.^{22,26}

9.3 ANTECEDENTES CLÍNICOS

Las especies del orden *Mucorales* son saprófitos del suelo, materia orgánica en descomposición, frutas y semillas diversas.^{10,19,26,64,65} En el hombre es un saprófito que existe en el 3 % de las personas inmunocompetentes.⁶⁶ Las especies patógenas para el hombre, principalmente *Rhizopus spp*, tienen la capacidad de crecer rápidamente en cualquier medio con carbohidratos, produciendo numerosas esporangiosporas, las cuales favorecen su rápida dispersión en el medio ambiente. Esta propiedad y su capacidad de ser termotolerante, ubican a *Rhizopus spp* como el principal agente de la mucormicosis en el hombre.¹⁹

Los factores predisponentes para la mucormicosis indicados en la literatura son: cetoacidosis metabólica descompensada, linfomas, leucemias,

inmunosupresión inducida por fármacos, trasplantes de órganos sólidos y con una menor importancia la desnutrición, prematuridad, daños renales, quemaduras, etc.¹⁻⁹ En los últimos diez años han surgido reportes de pacientes con SIDA^{10,19,62} y heroinómanos que desarrollan mucormicosis, además de algunos casos de pacientes sin factores predisponentes.¹⁰

La predilección de los mucorales por los pacientes con cetoacidosis metabólica descompensada no está clara, pero algunas teorías indican que el desarrollo óptimo de estos hongos es a un pH ácido y a una temperatura de 39 °C, además de su rápido crecimiento en un medio rico en glucosa (es sacarolítico y lipolítico) y la presencia de un sistema activo de cetorreductasa, condiciones que se cumplen en la interacción del paciente diabético descontrolado y el hongo del orden *Mucorales*.^{10,26} En sueros de pacientes sanos se ha encontrado un factor que inhibe el crecimiento de los mucorales, pero en pacientes con cetoacidosis metabólica descompensada la actividad del factor sérico fungistático disminuye debido al pH ácido, por lo que al corregir la cetoacidosis se presenta la actividad sérica fungistática de dicho factor.¹⁰

Existen 5 formas clínicas de mucormicosis: rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada.^{10,19,26,62-67}

9.3.1 MUCORMICOSIS PULMONAR

La mayoría de los casos de mucormicosis pulmonar se presentan en pacientes con leucemia o linfomas con neutropenia severa y terapia esteroidea

por vía oral.^{10,19,26,68} También se han presentado casos de infecciones en pacientes con diabetes,^{10,19,26} anemia aplásica, transplantados renales, recién nacidos y prematuros, además de pacientes sin deficiencia inmunológica aparente.^{19,66} En los últimos años se han reportado pacientes infectados con VIH que han desarrollado mucormicosis pulmonar. La mucormicosis pulmonar en pacientes granulocitopénicos es similar a la aspergilosis.¹⁹

La mucormicosis pulmonar por lo regular es primaria, pero en algunas ocasiones es secundaria de casos rinocerebrales o diseminados.^{10,26,62} La infección se inicia por la inhalación de esporas del medio ambiente, progresando hacia la invasión de las paredes bronquiales y el tejido peribronquial, provocando trombosis e infarto pulmonar. Generalmente, la enfermedad se presenta inicialmente como bronquitis o neumonía inespecífica. La sintomatología más común es fiebre, tos con expectoración, disnea y dolor torácico.^{10,26,62,69} Puede presentarse hemoptisis potencialmente fatal, especialmente en pacientes trombocitopénicos, además de la erosión bronquial, fístulas broncopleurales y masas endobronquiales.^{19,26,69}

A partir de focos pulmonares, es posible que exista diseminación hematógena hacia cerebro, intestino y la piel.^{10,62} Los mucorales son capaces de invadir el diafragma, pericardio y miocardio, pero raramente involucran la tráquea y causan obstrucción aérea.¹⁹

En las placas radiográficas no se observan datos patognomónicos, únicamente indicando bronconeumonía inespecífica, consolidación lobular o segmental, formación de cavitaciones e infartos.^{10,26,62} Por medio de la TACAR

se pueden llegar a observar un mayor número de nódulos pulmonares, áreas de atenuación central sugerentes de necrosis y formación de bolas fúngicas similares a los observados en el aspergiloma.^{10,19,26,69,70} Los hallazgos clínicos y radiológicos más frecuentes se detallan en el Cuadro 11.

Cuadro 11 . Hallazgos comunes de mucormicosis pulmonar²

Bronconeumonía inespecífica	Hemoptisis
Consolidación lobular o segmental	Diseminación a otros órganos
Formación de cavitaciones	Trombosis e infartos
Formación de bolas fúngicas	Invasión de pericardio y miocardio
Invasión vascular pulmonar	

El pronóstico de la infección es desfavorable, con una mortalidad del 68-80% de los casos^{10,26,69} y generalmente progresa rápidamente, aunque existen reportes de casos crónicos.^{19,26}

Los agentes etiológicos más aislados son *Mucor circinelloides* y *Mortierella corymbifera*, seguida de algunas especies de *Absidia* y *Rhizopus arrhizus*.^{10,26}

9.4 ETIOLOGÍA

Los *Zygomycetes* son un grupo de hongos que incluyen 6 órdenes, de los cuales solamente 2 son de interés patológico: *Mucoral* y *Entomoftoral*. El orden

de *Mucoral* está compuesto por 11 familias, siendo únicamente 5 de interés patológico y se indican en el Cuadro 12.¹⁰

Cuadro 12. ZIGOMICETES DE INTERÉS PATOLÓGICO PARA MUCORMICOSIS (*especies frecuentemente aisladas)¹⁰

Clase	Orden	Familia	Género	Especie	
Zygomycete	Mucoral	Mucoraceae	Rhizopus	<i>oryzae*</i>	
				<i>arrhizus*</i>	
				<i>rhizopodimorfis</i>	
				<i>stolonifer</i>	
			Mucor	<i>circinelloides</i>	
				<i>ramosissimum</i>	
				<i>pusillus</i>	
			Rhizomucor	<i>miehei</i>	
				<i>corymbifera</i>	
			Mortierellaceae	Mortieriella	<i>wolfii</i>
			Saksenaceae	Saksenaea	<i>vasiformis</i>
Syncephalatraceae	Syncephalastrum	<i>sp*</i>			
Cunninghamelaceae	Cunninghamella	<i>elegans*</i>			

Los mucorales son capaces de reproducirse de manera sexuada y asexuada, siendo ésta última, a base de esporangiosporas, la forma útil para su tipificación.¹⁰ La macromorfología es similar entre el género, por lo que se requiere su revisión micromorfológica para su identificación, la cual se indica en el Cuadro 13. Los mucorales presentan hifas macrosifonadas gruesas, cenocíticas con esporangios, que contienen gran cantidad de esporangiosporas.¹⁰

Cuadro 13. Micromorfología de las principales especies causantes de mucormicosis¹⁰

Género	Rizoides	Columnela	Esporangio	Esporangiosporas
<i>Rhizopus</i>	Grandes y numerosos	Ovoide	Redondo de 100-200 μm	Redondas
<i>Mucor</i>	No presenta	Ovoide	Redondo de 20-80 μm	Redondas
<i>Absidia</i>	Escasos y pequeños	Piriforme	Redondo de 10-70 μm	Redondas
<i>Cunninghamella</i>	No presenta	Ovoide y pequeña	Redondo de 20-50 μm	Piriformes internas y externas

Las especies de la clase de *Zigomicetes* son aerobios y termotolerantes; sin embargo, existen algunas especies termotolerantes con virulencia demostrada únicamente en infecciones experimentales.

Rhizopus arrhizus, también denominado *R. oryzae*, es responsable del 60% de los casos de mucormicosis y del 90% de la variedad rinocerebral.²⁶

Rhizopus rhizopodoformis, es responsable del 10-15% de mucormicosis en el hombre, siendo principalmente de tipo cutánea y gastrointestinal. Es el segundo agente más frecuentemente aislado responsable de mastitis bovina, enfermedad gástrica y aborto micótico.²⁶

Rhizopus microsporus, es virulento en infecciones experimentales; sin embargo, sólo se ha comprobado en infecciones naturales en canarios.²⁶

Absidia corymbifera, es el segundo agente más frecuentemente aislado causante de mucormicosis en el hombre y el agente responsable del mayor número de infecciones en animales de granja, mamíferos y aves, además de provocar el 2 % de abortos micóticos.²⁶

Absidia halospora, es termotolerante y patógena para ratones, aunque no se ha aislado de infecciones naturales.²⁶

Rhizomucor pusillus, ha sido poco reportado como causante de enfermedad en el hombre, aunque Palacio - Hernández reportaron 3 casos de pacientes leucémicos con la variedad rinocerebral. A menudo se ha aislado de lesiones cutáneas y endocarditis. En los animales, es uno de los principales agentes que provocan aborto micótico.²⁶

Mucor circinelloides, junto con otras especies del género *Mucor* puede tomar forma de levadura en condiciones especiales de cultivo y también se ha observado de ésta forma en orina y heces provenientes del hombre. Se ha aislado también de pájaros, ganado vacuno y porcino, además del hombre, aunque es un oportunista raro para éste último.²⁶

Mortierella wolfii, es causa ocasional de neumonía y de aborto en bovinos, siendo incluso la causa más frecuente de aborto micótico en Nueva Zelanda. No hay pruebas de infecciones en otros animales y el hombre, aunque Emmons publicó el aislamiento de especies de *Mortierella* proveniente de una úlcera cutánea; sin embargo no proporcionó datos complementarios.²⁹

Cunninghamella bertholletiae, ha sido aislada de nueve casos con inmunosupresión severa que mostraron invasión vascular progresiva y agresiva,

trombosis e infarto tisular, que generalmente tiene un término fatal a pesar de la terapia antifúngica agresiva y resección quirúrgica.^{19,26} Existen reportes de *C. elegans*, que se han reconsiderado como causados por *C. bertholletiae*.²⁶ Ésta especie afecta principalmente a pacientes que presentan β -talasemia.¹⁹

Saksenaea vasiformis, fue descrito por Saksena en 1953 proveniente del suelo y existen reportes de su aislamiento de lesiones cutáneas.²⁶

9.5 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE MUCORMICOSIS PULMONAR

No se encontraron reportes donde se evalúe la sensibilidad y especificidad de las muestras; posiblemente se deba a que la mucormicosis es de curso agudo y frecuentemente fatal.

Los datos clínicos y radiológicos son fundamentales para el diagnóstico, los cuales junto con el examen directo y estudio histopatológico permiten realizar el diagnóstico de mucormicosis. El cultivo únicamente permite identificar el agente etiológico.¹⁰

El estudio micológico se realiza principalmente con muestras de secreciones nasales, esputo, fragmentos de tejido necrótico, aspirado de senos paranasales o fragmentos de piezas postoperatorias.²²

El examen directo de las muestras se realiza comúnmente con KOH al 10% o solución de Lugol, en el cual se observan hifas largas y anchas de 10-20 μ m de diámetro, hialinas, dicotómicas, cenocíticas con contornos irregulares y paredes gruesas.^{10,22} por lo cual ésta imagen se considera patognomónica.¹⁰

Cuando se remite una biopsia y se procesa con tinciones histopatológicas, se observa la presencia de trombosis capilar e hifas en la luz de los vasos o en las lesiones. Las hifas son largas y gruesas, con pocos o ningún tabique. En ocasiones se pueden observar clamidoconidas de 15-30 μm de diámetro y en ocasiones, material eosinófilico rodeando las hifas (Figura 14). Las tinciones que resaltan adecuadamente las estructuras son las de Gomori Grocott y PAS.^{10,22}

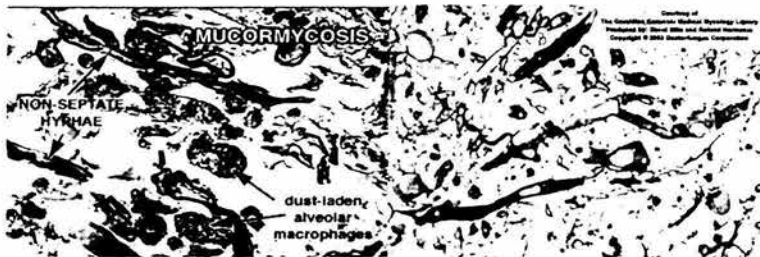


Figura 14. Tinción H & E: Abundantes hifas cenocíticas, macrosifonadas provenientes de muestras pulmonares.^B

Las muestras de tejido pulmonar deben procesarse por técnicas de rutina para hongos, siendo de mayor utilidad la tinción argéntica de Gomori Grocott y HE.²⁶ Los mucorales se observan de manera idéntica en los tejidos: hifas anchas y largas, cenocíticas, hialinas, dicotómicas e invadiendo grandes vasos sanguíneos, los cuales se observan como grandes áreas de necrosis e infartos, rodeados de un gran número de neutrófilos.¹⁰

Los cultivos se realizan en medios sin cicloheximida y se incuban a temperatura ambiente y todos crecen a 37 °C, con excepción de *M. circinelloides*.²² En general, el crecimiento de éstos hongos es rápido, lográndose observar pequeñas colonias elevadas a las 24 horas de incubación. El cultivo se debe realizar repetidamente y la importancia de éste, es corroborar el diagnóstico e investigar el agente etiológico, ya que los hongos del orden *Mucoral* son contaminantes del laboratorio.¹⁰

10. ESPECÍMENES

Los pulmones y las vías que permiten la entrada y salida de aire del organismo forman el aparato respiratorio, el cual se divide en vías respiratorias inferiores y superiores; estas últimas consisten en las cavidades nasales, nasofaringe y laringe, mientras que las vías inferiores consisten en tráquea y pulmones.⁷¹

El diagnóstico de las micosis pulmonares se basa en la observación de estructuras fúngicas en muestras biológicas y su cultivo, por lo que la selección de la muestra es vital para el diagnóstico veraz y oportuno.⁷² A continuación se realiza una descripción de las diferentes muestras de origen respiratorio, así como los reportes de los estudios en la literatura consultada.

10.1 ESPUTO

El esputo es la secreción producida por los bronquios y pulmones como respuesta a un agente nocivo y se obtiene del conducto respiratorio inferior (bronquios y pulmones). El esputo es expulsado por la boca a través de la tos, pero se origina en las vías respiratorias inferiores. Es importante mencionar que la saliva producida por las glándulas salivales de la boca, no es esputo.^{72,72}

La composición química del esputo es aproximadamente del 95% de agua y 5% de sólidos, entre los cuales sobresalen los carbohidratos, proteínas,

lípidos y ácido desoxirribonucleico (ADN); éste último, proviene de restos de leucocitos, macrófagos y células del epitelio bronquial.⁷³

Después de la tos, la expectoración es el síntoma más relevante en las afecciones respiratorias.⁷⁴

Una muestra se puede identificar como esputo en el examen microscópico por la presencia de células con polvo (macrófagos cargados con polvos de carbón), principalmente provenientes de pacientes de zonas industrializadas.⁷²

Virtualmente, las vías respiratorias bajas se mantienen estériles debido a dos mecanismos: el sistema macrófago alveolar y el mucociliar.⁷⁴

El sistema mucociliar proporciona un método mecánico para eliminar los organismos inhalados y una actividad antimicrobiana en las secreciones del moco a través de IgA e lisozimas, además de pequeñas cantidades de IgG e IgM.⁷⁴ La eliminación mecánica depende del adelgazamiento de la luz bronquial que produce un vector de fuerza dirigido hacia el diámetro mayor, además del movimiento rápido y constante de los cilios que transportan el esputo desde los bronquios hasta la orofaringe.^{74,75}

El esputo se contamina con restos celulares, secreciones nasales, saliva y biota bacteriana normal debido a su paso por las vías respiratorias altas, por lo que se necesita el aseo bucal previo para disminuir la contaminación.⁷⁴ Las muestras idóneas son obtenidas en las primeras horas del día, ya que representan las secreciones acumuladas durante la noche.^{74,75} El volumen de la expectoración dependerá del padecimiento y del tiempo de las lesiones.⁷⁵ Para los pacientes incapaces de producir esputo espontáneamente, se tiene la

opción de inducir la expectoración, donde se promueve un aumento en el flujo de secreción bronquial y una estimulación de la tos.¹⁵ Entre los factores más populares se encuentra el cloruro de sodio (NaCl) al 10% y los aerosoles de agua destilada o esterilizada. El propilenglicol al 10%, suele añadirse al disolvente salino para aumentar la penetración y minimizar la evaporación de las partículas.⁷⁶ Uno de los inductores más ampliamente usados en la actualidad es la acetilcisteína, combinada con un broncodilatador. Este fármaco y otros de la misma familia actúan rompiendo los enlaces disulfuro que contribuyen a mantener la estructura en gel del moco. Fishman *et al*, refieren que el uso de inductores de expectoración no aumentan la sensibilidad de la muestra para la detección de hongos, por lo que únicamente permiten la obtención de una muestra más representativa que una muestra obtenida espontáneamente.⁷⁶

La muestra de esputo debe ser recogida en un recipiente claro, estéril y con tapa; el clínico valorará si es verdaderamente esputo o sólo saliva; las muestras no deben refrigerarse, permitiendo la viabilidad de los microorganismos.⁷²

Al esputo se le estudian varios caracteres, entre los que resaltan: la cantidad, debido a que algunas enfermedades como las cavitaciones estimulan la sobreproducción de secreciones; otra característica a estudiar es la viscosidad.⁷³ La consistencia depende de la estructura molecular de las proteínas, cantidad de fibrina y del grado de hidratación.^{74,75}

La coloración macroscópica de la muestra de esputo se clasifica en:

- **Mucosa o perlada:** es la muestra transparente y líquida.^{15,73-75}
- **Purulenta:** de coloración verde, que contiene gran cantidad de pirocitos en suspensión.^{15,73-75}
- **Mucopurulenta:** es la muestra purulenta mezclada con secreciones mucosas de color amarillo verdoso o totalmente amarilla.^{15,73-75}
- **Hemoptoica:** es aquella muestra con estrías rojas o completamente de color rojo, debido a la presencia de sangre.⁷³⁻⁷⁵
- **Antracótica:** es la muestra de color negro que contiene en suspensión diferentes tipos de polvos, inclusive depósitos de nicotina.^{15,73-75}

La hemoptisis se define como la expulsión de sangre proveniente de vías respiratorias inferiores, acompañada de tos y que posteriormente deja esputo hemoptoico. La hemoptisis se clasifica en ligera, mediana, grave o masiva. Las complicaciones más importantes de la hemoptisis son la asfixia, la diseminación infecciosa a otros territorios del árbol respiratorio y el choque.¹⁵

Una vez realizado el examen macroscópico, una fracción de la muestra se transfiere a un portaobjetos limpio y se añade unas gotas de KOH al 10-20%, permitiendo su digestión. Para la detección de *C. neoformans* se recomienda realizar la técnica de tinta china para el examen directo. Asimismo, se puede realizar alguna tinción, Gram o Giemsa, para su posterior revisión microscópica.⁷⁶ Si se observan estructuras fúngicas en el esputo, se puede ahorrar tiempo valioso en el diagnóstico tanto para el clínico como para el

microbiólogo.⁷⁴ Los hongos se encuentran generalmente en forma de pequeñas estructuras de aspecto amarillo grisáceo y más densos que el esputo que los rodea. Si no se detectan estructuras fúngicas, habitualmente se realizan técnicas para la exclusión del moco por homogeneización y centrifugación,^{74,75} aunque nunca se debe cultivar el concentrado, ya que este procedimiento destruye los hongos. Se recomienda que cualquier determinación al microscopio sea confirmada por el cultivo.⁷⁴

Una fracción de la muestra no procesada se siembra en medios de cultivo de Sabouraud y con antibióticos (Mycosel).⁷⁶ Cerca del 50% de las muestras remitidas se encuentren contaminadas con secreciones orofaríngeas, por lo que se tiene que interpretar con mucho criterio los cultivos.⁷⁴

10.2 MÉTODOS BRONCOSCÓPICOS

La broncoscopia es el procedimiento que consiste en la inspección y manipulación directa de las ramas principales del árbol traqueobronquial.^{16,73,76,77} De ésta forma, se aborda directamente la tráquea y bronquios principales de un niño o adulto; según el tamaño del paciente y del instrumento son accesibles los bronquios del lóbulo inferior, los orificios de los lóbulos superior y medio.^{76,78,78}

La exploración permite conocer el estado de las mucosas y estructuras pulmonares, presencia de secreciones que se aspiran para su estudio, además de que permite tomar biopsias con pinzas especiales, que frecuentemente

dejan como secuela esputo hemoptoico.⁷³ La broncoscopia también permite localizar cuerpos extraños y el origen de secreciones hemáticas o purulentas.⁷⁸

En 1904, Chevalier Jackson diseñó el primer broncoscopio, a base de un tubo rígido y hueco con una bombilla en su extremo distal.^{16,79} Debido a la poca tolerancia al procedimiento por parte de los pacientes se diseñaron los nuevos broscopios de fibra óptica denominados *fibrobronoscopios*, los cuales reúnen características útiles para el especialista como su pequeño diámetro de 5 mm, gran flexibilidad, extenso campo de visión y la posibilidad de manejarlos desde el exterior.^{72,73,80}

El fundamento del fibrobronoscopio, lo constituyen las fibras elásticas de vidrio de 5-10 μm , de las cuales se hacen paquetes de 100,000 filamentos independientes; dentro de éstos paquetes, existen grupos de filamentos separados, los cuales pueden transmitir la imagen, la iluminación o realizar la toma de muestras.^{72,73,78} Es importante recalcar que el fibrobronoscopio posee una vía aérea para mantener la respiración y oxigenación adecuada.⁷³

El procedimiento se realiza previa anestesia local orofaringolaringotraqueal, principalmente con tetracaína, xilocaína y diclonina.^{16,76} En el caso de los niños, este estudio es capaz de desecandear edema de la glotis, por lo que debe realizarse con anestesia general, dentro de un lapso mínimo y no traumatizante para su realización.^{72,73,76,78,79}

La técnica, inicia con la introducción del fibrobronoscopio por vía nasal u oral, siendo la primera, mejor tolerada por ser menos traumatizante,^{16,73,79,80} además la anestesia es más sencilla, limitándose a la instilación de lidocaína

nebulizada por un orificio nasal para permitir el paso del instrumento hasta la nasofaringe; desde ahí, los anestésicos se van introduciendo a través del mismo canal del fibrobroncoscopio. A partir de la carina, el fibrobroncoscopio se desliza hacia cualquier de los dos bronquios principales y terminando su recorrido en la entrada de los bronquios segmentarios.^{72,79,80} La exploración normalmente tiene una duración de 12-15 minutos y finaliza con la obtención de secreciones bronquiales o de biopsias.^{72,80}

Las secreciones pueden obtenerse directamente a través del fibrobroncoscopio, mediante la aspiración por su canal. En otras ocasiones, se obtienen a través de un catéter introducido selectivamente.^{72,80}

El LBA se realiza al se introduce solución salina dentro de las porciones distales del pulmón para remover las secreciones alveolares, para que finalmente se extraiga la muestra a un recipiente estéril.^{72,80}

Cuando es necesario obtener muestras no contaminadas, se utiliza un cepillo protegido dentro de un doble catéter, que se introduce con las máximas medidas de esterilidad a través del canal del fibrobroncoscopio.⁸⁰

Es posible, mediante una aguja obtener por aspiración, material procedente de tumoraciones ubicadas fuera de la luz de los bronquios.⁸⁰

Las biopsias bronquiales se obtienen mediante pinzas introducidas a través del canal fibrobroncoscópico y bajo control visual. Cuando se requiere la obtención de muestras del parénquima pulmonar, puede introducirse la pinza de la biopsia por uno de los orificios hasta que alcance los bronquiolos terminales.⁸⁰

Las complicaciones de la broncoscopia son la hemorragia después de la toma de biopsia, hipoxemia, perforación del conducto aéreo, edema de la glotis y cuerdas vocales, además de la posible obstrucción de las vías aéreas superiores.^{76,79}

10.2.1 LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA)

El lavado broncoalveolar (LBA) es un método simple y seguro que permite obtener información de los componentes celulares y solubles que se encuentran en el espacio broncoalveolar.^{80,81} Se basa en la remoción de secreciones bronquiales por medio de una solución salina, a través del fibrobroncoscopio.⁸² El LBA es útil para establecer el diagnóstico de cáncer, infecciones oportunistas, neumonías primarias, así como neumonías secundarias a enfermedades crónicas, enfermedades pulmonares intersticiales, enfermedades granulomatosas, entre otras.⁸³

El LBA no es absolutamente representativo de lo que sucede en el parénquima pulmonar y no ha podido sustituir a la biopsia pulmonar; sin embargo, es de gran ayuda en el estudio de las secreciones bronquiales, diagnóstico y evaluación clínica de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas.^{81-83,84} El procedimiento del LBA es útil en pacientes que no expectoran, ya que permite obtener una muestra para cultivo microbiano, lo que ayuda para realizar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales difusas.⁸¹

El procedimiento del LBA es el siguiente:

- a. Treinta minutos antes del procedimiento se premedica al paciente vía oral con 1 mg de atropina y 5 mg de diazepam^{81,84} o meperidina.⁸²
- b. Posteriormente, se anestesia la cavidad bucal y nasofaríngea en forma local con lidocaína nebulizada al 4 % y se instilan 3 ml del mismo anestésico en la laringe.^{81,84}
- c. El fibrobroncoscopio se inserta transnasalmente, pasándose a la hipofaringe; la punta del fibrobroncoscopio se introduce a través de un subsegmento a nivel de un bronquio de la 4ª a 5ª generación⁸³ y se instilan 15 ml de lidocaína al 1 % a través del fibrobroncoscopio.^{80,81,84}
- d. Después de la inspección general de la vía aérea se aspiran las secreciones bronquiales y se selecciona el segmento apropiado. Generalmente se elige el lóbulo superior derecho o medio, ya que facilita la maniobra del fibrobroncoscopio y existe una mayor recuperación del fluido que en los lóbulos inferiores.^{81,84}
- e. Se procede al lavado, inyectando y aspirando repetidamente con una jeringa a través del canal del fibrobroncoscopio, una solución salina estéril, en alícuotas de 50 ml con un índice de 5 ml por segundo⁸³ hasta completar 200 ml.^{80,83,84} La solución debe estar a 37 °C para aumentar el rendimiento y recuperación celular. No debe succionarse fuertemente, ya que puede producirse un colapso de la vía aérea distal, lo cual afectaría el volumen recuperado y la viabilidad celular.^{81,84}

- f. Finalmente, el líquido extraído debe colocarse en recipientes de plástico o de vidrio siliconado para evitar la adherencia de los macrófagos alveolares al vidrio.⁸⁰
- g. Durante todo el procedimiento se debe proporcionar oxígeno suplementario a través de una cánula nasal debido a la hipoxemia transitoria que puede presentarse.⁸¹⁻⁸³

Se debe desechar la primera fracción del líquido recuperado, debido a que representa más un lavado bronquial que alveolar, posiblemente contaminado por células epiteliales bronquiales.⁸⁰

Generalmente se recupera el 50-70% del volumen instilado^{80,81,83} y una recuperación <20% no se considera representativa.⁸¹ La información obtenida con 100 ml del líquido del LBA parece ser similar a la obtenida con 250 ml, ya que se estima que 100 ml de líquido del lavado de un segmento bronquial representa alrededor de 10^6 alvéolos.⁸³ El LBA debe realizarse antes de una biopsia transbronquial, ya que podría alterar la composición con componentes sanguíneos. Las complicaciones son raras e incluyen fiebre transitoria en el 2-50% de los pacientes, mialgias y dolor pleurítico.^{81,84}

El procedimiento de LBA no debe realizarse en pacientes con cardiopatías no controladas, con infecciones bronquiales por el riesgo de su diseminación al parénquima pulmonar,⁸⁰ alteraciones en la tensión arterial y se deberá ejercer precaución en aquellos pacientes que presenten hiperreactividad de la vía aérea como asma y bronquitis crónica.^{80,83}

La especificidad del LBA depende del tipo del hongo, ya que el aislamiento de *Cryptococcus spp* o *Histoplasma spp* es patognomónico de la infección. La sensibilidad de las muestras del LBA para *Cryptococcus spp* es del 70%, mientras que el aislamiento de *Aspergillus spp* es más problemático, dado que puede estar únicamente colonizando, siendo diagnóstico definitivo la histología. Khan *et al.*, reportaron que la detección de hifas de *Aspergillus spp* en el LBA posee una sensibilidad del 50% y una especificidad del 97%. Stover *et al.*, utilizando el radioinmunoensayo para detectar antígeno aspergilar en muestras de LBA, demostraron una especificidad del 95%.⁸⁵

El LBA es de gran utilidad para la identificación de agentes oportunistas, especialmente en neumonías por *P. jiroveci*,^{80,81} con un rendimiento del orden del 90-100%⁸⁵ en preparaciones con citocentrifuga y tinción de Gomori Grocott para su confirmación.⁸¹ Stover *et al.*,⁸⁵ realizaron un estudio de sensibilidad del LBA centrifugado en pacientes inmunodeprimidos que presentaban patologías pulmonares con los siguientes resultados (Cuadro 14) :

Cuadro 14. Comparación de sensibilidad del lavado broncoalveolar y otras muestras⁸⁶

Especie	Número de muestras positivas / Número de muestras totales (%)		
	LBA**	Biopsia transbronquial***	Lavado / cepillado bronquiales***
<i>P. jiroveci</i>	18/22 (82)	11/12 (92)	7/19 (37)
Otros hongos*	5/6 (83)	0/2 (0)	3/6 (50)

*4 casos por *Aspergillus spp* y 1 caso por *Cryptococcus spp*.

** Centrifugado a 2500 rpm / 20 minutos, tinciones: HE, Gomori Grocott y Gram.

*** Tinciones HE, Gomori Grocott y Gram.

Kahn *et al.*⁸² determinaron la utilidad del LBA en pacientes con infiltrados difusos y patologías crónicas, además de comparar su sensibilidad con otros tipos de procedimientos diagnósticos (Cuadro 15).

Cuadro 15. Comparación de sensibilidad del lavado broncoalveolar con otros procedimientos realizado por Kahn *et al.*⁸²

Número de muestras positivas / Número de muestras totales (%)						
Especie aislada	Tinción**	LBA		^ Lavado Bronquial	^ Biopsia trans bronquial	^ Biopsia pulmonar abierta
		Cultivo	Tinción, cultivo			
<i>P. jiroveci</i>	17/22 (77)	-	17/22 (77)	-	9/11 (81)	4/4 (100)
<i>Hongos</i>						
<i>filamentosos</i>	10/18(56)	5/18 (28)	12/18 (66)	4/18 (22)	2/4 (50)	3/4 (75)

* *Aspergillus spp*, excepto en un caso donde se presentó un *Mucoral* no tipificado.

** La tinción utilizada fue la de azul de toluidina modificada.

▲ Determinado por la tinción de azul de toluidina, cultivo o ambos procedimientos.

En el estudio referido se observa una mayor sensibilidad para determinar *P. jiroveci* en muestras de biopsia transbronquial y pulmonar abierta, en comparación al LBA, aunque debemos recordar que en pacientes con alteraciones de coagulación no es posible realizar procedimientos agresivos. Respecto a los hongos filamentosos, se observa un rendimiento ascendente entre la biopsia transbronquial, el LBA y la biopsia pulmonar, en contraste del lavado bronquial, el cual únicamente pudo detectar 1 de cada 4 casos.

Para facilitar el hallazgo de *P. jiroveci* en muestras de LBA, Gill *et al.*, diseñaron un estudio para conocer las condiciones óptimas del uso de la citocentrifugación, en el cual determinaron que la velocidad de 1200 rpm / 10 minutos en citocentrífuga y la tinción de azul de toluidina permite una mayor concentración de quistes de *P. jiroveci*.⁸⁶

Broaddus *et al.*, mediante un estudio donde se compara la sensibilidad del LBA y la biopsia transbronquial (Cuadro 16) determinaron que la biopsia transbronquial tiene una mayor sensibilidad para la detección de hongos en comparación con el LBA y cuando se realizan ambos procedimientos, la sensibilidad aumenta al 100 %.⁸⁷

Cuadro 16. Comparación de sensibilidad del lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial⁸⁸

Especie	LBA*	Biopsia transbronquial*	Ambos procedimientos*
Número de muestras positivas / Número de muestras totales (%)			
<i>P. jiroveci</i>	93/104 (89)	114/118 (97)	95/95 (100)
<i>C. neoformans</i>	4/6 (66)	6/6 (100)	6/6 (100)
<i>C. immitis</i>	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)

* Por tinciones de Gomori Grocott, HE y Papanicolaou.

10.2.2 CATÉTER TELESCÓPICO

En 1979 Wimberley *et al.*, diseñaron un catéter telescópico doble, en forma telescopada y que en su interior posee un cepillo de alambre y retráctil,

donde quedan sujetas las secreciones bronquiales. La oclusión distal del catéter se consigue con un tapón de polietilenglicol, material reabsorbible e inocuo que caerá al árbol bronquial cuando se tomen las muestras (Figura 15).^{85,88}

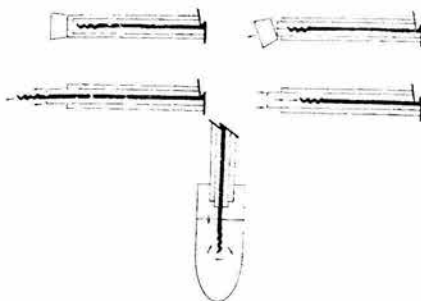


Figura 15. Catéter telescópico doble.^C

El catéter telescópico puede ser utilizado a través del fibrobroncoscopio y que teóricamente evita la contaminación orofaríngea.⁸⁵

El procedimiento de toma de muestras respiratorias con el catéter telescópico es el siguiente:

- a. La anestesia de la mucosa orofaríngea y cuerdas vocales debe realizarse en forma nebulizada para evitar el arrastre de microorganismos orofaríngeos hacia las vías más inferiores.^{85,89}
- b. La punta del fibrobroncoscopio cerrado se coloca en un área de secreciones purulentas o dentro del bronquio de un lóbulo posiblemente infectado.^{85,89}

- c. El catéter se inserta a través del canal y se avanza de 1-3 cm más allá de la punta del fibrobroncoscopio para evitar tomar secreciones con el fibrobronscopio.⁸⁹
- d. El catéter interior que contiene el cepillo avanza y se tira la punta del tapón de polietilenglicol. Este material, utilizado para cápsulas orales, se disolverá rápidamente en la superficie de la mucosa.⁸⁹
- e. La muestra se obtiene bajo visión directa con el cepillo y éste es retraído al catéter interno, el cual a su vez es retraído al catéter externo. Finalmente, el catéter es removido del fibrobroncoscopio.⁸⁹
- f. La porción distal del catéter externo es limpiado con etanol al 70%, se corta con tijeras estériles y se descarta. La porción distal del catéter interno también es limpiado y la parte distal del cepillo se corta y se coloca en un contenedor estéril para su estudio microbiológico.^{85,89}

Se debe efectuar un frotis en un portaobjetos para tinción de Gram, lo cual ofrecerá un resultado orientador para establecer la terapéutica más adecuada.⁸⁵

Para poder realizar una correcta interpretación de los cultivos, se recomienda realizar cultivos cuantitativos de las muestras, ya que la cifra de 10^3 UFC/ ml (UFC = unidades formadoras de colonias) es capaz de discernir colonización de infección verdadera.^{85,89}

Como complicaciones de éste procedimiento se han descrito hemoptisis importantes y aquellas propias del uso del fibrobroncoscopio. El procedimiento

con catéter telescópico está formalmente contraindicado si coexiste alteración de la coagulación.⁸⁵

La sensibilidad de los cultivos semicuantitativos de las muestras obtenidas por catéter telescópico oscila entre 60-100%, siendo Pollock quien realizó la serie más importante con 144 pacientes, de los cuales 78 presentaban signos clínicos-radiológicos de neumonía y de éstos, el 95 % presentaban cultivos cuantitativos superiores a 10^3 UFC / ml.⁸⁵

10.3 ASPIRADO TRANSTRAQUEAL

La aspiración transtraqueal permite la obtención de secreciones del tracto respiratorio bajo, sin contaminación de flora orofaríngea.⁸⁹

La aspiración transtraqueal es un procedimiento seguro, que permite el aislamiento de agentes patógenos del tracto respiratorio bajo en pacientes con evidencia clínica y radiológica de neumonía.⁹⁰

El procedimiento diagnóstico se realiza por la inserción percutánea de un sistema constituido por una aguja y un catéter a través de la membrana cricotiroidea (Figura 16), permitiendo la aspiración de las secreciones bronquiales no contaminadas por la flora orofaríngea,⁸⁹ ya que los métodos diagnósticos que evitan la cavidad orofaríngea son en principio, técnicas de alto valor para el diagnóstico de las neumonías.⁸⁵

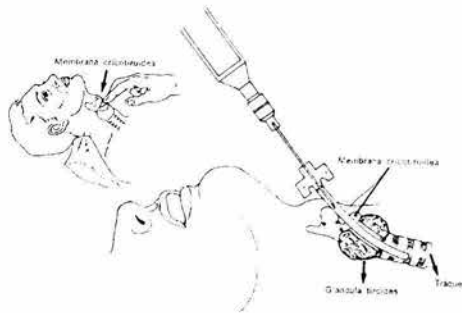


Figura 16 . Técnica de punción aspirativa transtraqueal.^C

En pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, la aspiración transtraqueal revela patógenos potenciales en el 85% de los casos.⁸⁹ La sensibilidad del procedimiento oscila entre el 65-90%,⁸⁵ aunque los cultivos falsos positivos se presentan en el 21% de los casos.⁸⁹

La aspiración transtraqueal es útil en pacientes con sospecha de neumonía o aquellos en los cuales, la examinación del esputo no identifica patógeno alguno.⁹⁰ Este procedimiento no se recomienda de forma rutinaria.⁸⁵

Las complicaciones de la aspiración transtraqueal son hemorragia significativa en el 1% de los pacientes, infecciones en el sitio de punción, además neumotórax.^{89,90} Antes del procedimiento diagnóstico, las anomalías de coagulación y tensión arterial deben ser detectadas y corregidas.^{86,90}

10.4 PUNCIÓN PULMONAR

Es un estudio de utilidad para el diagnóstico integral de patologías pulmonares realizado desde 1900.^{73,89} Se realiza cuando estudios menos invasivos no proporcionen información útil para el diagnóstico.⁷³ La punción pulmonar se lleva a cabo en padecimientos pulmonares bilaterales y en condiciones clínicas graves.⁷⁶

El procedimiento se debe realizar previa asepsia y anestesia de la piel del espacio intercostal con xilocaina al 2 %, llevando como guía la imagen radiológica de sospecha o un amplificador de imágenes de rayos X ;^{73,85} se coloca una aguja en una jeringa que contiene solución salina isotónica estéril y se efectúa una punción rápida para atravesar la pleura y el pulmón hasta una profundidad de 3-4 cm. Retirando el émbolo se provoca presión negativa en el sistema de la jeringa-aguja; simultáneamente se extrae la aguja, de modo que el líquido hístico sea arrastrado dentro de la jeringa.^{78,80} El líquido puede extenderse sobre láminas para tinciones especiales o bien transferirse a un medio de cultivo líquido.⁷⁶

Para prevenir reflejos vagales se ha utilizado la administración de 0.5-1 mg de atropina por vía intramuscular, así como un ansiolítico. Se debe conocer previamente el estado de coagulación y hematocrito.^{80,89}

En la práctica clínica, la punción pulmonar se utiliza en nódulos o masas pulmonares de etiología incierta y cuyo diagnóstico no ha sido posible mediante

la fibrobroncoscopia.⁸⁰ Su realización se ha logrado con la ayuda de un fibrobroncoscopio introducido por la cavidad pleural.⁷³

Cuando se busca obtener el diagnóstico del microorganismo causal de un proceso infeccioso, la sensibilidad se aproxima al 80-100%, la especificidad es aproximadamente del 95%, aunque es dependiente del tamaño de la lesión y densidad radiológica.^{80,85}

Sappington y Favorite describieron cultivos positivos del agente patógeno en el 90% de 60 pacientes con neumonía lobar, mientras que Bandt logró el aislamiento en el 76%.⁹⁰

Kuthy *et al.* (1963) lograron establecer el diagnóstico definitivo en el 98.4% mientras que Celis-Chávez (1964) reportaron el 96.7%.⁷⁸

P. jiroveci ha logrado ser detectado en el 60-91% de las muestras de punción pulmonar.⁹⁰

Como complicaciones del método se presenta neumotórax en el 5-26% de los casos, esputo hemoptoico y verdaderas hemoptisis en 3-8%.^{73,80,89-91} Se contraindica en presencia de insuficiencia respiratoria, coronariopatías, hipertensión arterial severa o hipertensión pulmonar,^{73,90} además de coagulopatías.^{85,86}

10.5 BIOPSIA PULMONAR POR MINITORACOTOMÍA

En 1949, Klassen realizó la primer biopsia pulmonar por medio de una pequeña incisión (4-10 cm) de toracotomía en el cuarto espacio intercostal.^{85,90}

La biopsia del pulmón generalmente se realiza cuando una patología pulmonar no puede explicarse por otros medios. Suele practicarse bajo anestesia general por una vía aérea endotraqueal.^{76,90}

La biopsia pulmonar es la técnica más invasiva para el diagnóstico de patologías pulmonares y queda reservada para casos muy específicos, donde el LBA y catéter telescópico no hayan logrado aportar el diagnóstico definitivo.⁸⁵

Las biopsias deben trasladarse rápidamente al laboratorio para su cultivo y evaluación histológica mediante tinciones especiales, que permitan la detección de hongos. La sensibilidad para la detección de hongos se encuentra entre 55-91%^{86,90} (Cuadro 17).

Cuadro 17. Diagnósticos por biopsia pulmonar de diversos autores⁹⁰

Autor	Número de muestras positivas / Número total de muestras (%)
Rossiter	46/83 (55)
Singer	27/44 (61)
Greenman	31/48 (65)
Leight	30/42 (71)
Wolff	21/24 (88)
Rosen	43/47 (91)
Total	198/288 (69)

Mathay y Moritz señalaron que lograron establecer el diagnóstico específico de micosis pulmonares en el 69% de 288 biopsias provenientes de pacientes inmunodeprimidos.^{85,89}

El procedimiento se debe realizar por un cirujano de tórax mediante una toracotomía cuyo tamaño está en relación al tamaño de la muestra pulmonar.^{76,78} El procedimiento requiere aproximadamente 45 minutos.⁸⁵

El material obtenido debe examinarse en fresco y después con tinciones especiales: HE, Gomori Grocott, Gram y Papanicolaou. Además se deben realizar cultivos para hongos en medios de primoaislamiento y selectivos.^{85,89}

La biopsia pulmonar es la técnica que proporciona el material más adecuado para los exámenes microbiológico y anatomopatológico, principalmente en pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares.^{85,89}

Las complicaciones más comunes son el neumotórax (8%) y la hemoptisis.⁹⁰ La principal contraindicación es la alteración de la coagulación,^{85,86} así como la insuficiencia respiratoria.⁸⁵

11. MUCOLÍTICOS

En las unidades de Neumología se utilizan fármacos activos en aerosol denominados mucolíticos, que actúan fragmentando las glicoproteínas de las secreciones retenidas en el aparato respiratorio.⁹³

Uno de los mucolíticos más usados es la acetilcisteína, combinada con un broncodilatador. Actúa rompiendo los enlaces disulfuro que contribuyen a mantener la estructura en gel del moco,⁷⁴ aunque su uso está contraindicado en pacientes con asma bronquial, ya que puede desencadenar broncoespasmos intensos y sangrado de la mucosa bronquial.⁷³ Por medio de sondas, se ha utilizado el lavado lobular localizado o segmentario con *n*-acetil-L-cisteína diluida al 5-10%, para extraer tapones bronquiales mucoides.⁷⁸ Otros fármacos como la tripsina, quimiotripsina y la dornasa pancreática, que son enzimas mucolíticas, resultan poco eficaces e irritantes.⁷³

Uno de los problemas habituales en los laboratorios de microbiología es la presencia de abundante moco en las muestras pulmonares, por lo que se han diseñado técnicas que disminuyan la viscosidad del moco, ya que se cree que existen microorganismos atrapados dentro de éste.⁹¹ Dichas técnicas han sido utilizadas para aumentar la sensibilidad y especificidad para detectar micobacterias, principalmente *Mycobacterium tuberculosis* (Apéndice I).^{92,93}

Debido a que la mayoría de las muestras contienen además otros microorganismos, se ha recomendado la descontaminación con sustancias como el NaOH aunque se compromete la viabilidad de las micobacterias.⁹⁴

Existen estudios donde se compara la sensibilidad y especificidad para la detección de micobacterias de la *n*-acetil-L-cisteína combinada con el NaOH (NALC-NaOH) y el C-18 carboxipropilbetaina (CB-18), en los cuales se observa una sensibilidad por parte de CB-18 del 58-71.4% y especificidad del 96.8-97% en comparación con el 61.9% de sensibilidad y 99% de especificidad de la NALC-NaOH, por lo que ambos productos son igualmente efectivos.^{94,95}

En los laboratorios de micología médica también se recopilan gran cantidad de muestras pulmonares, las cuales presentan moco en cantidad importante, por lo que el uso de técnicas de laboratorio con mucolíticos debe ser evaluada, ya que no existe literatura disponible hasta el momento.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de las micosis pulmonares por hongos oportunistas inicia con la sospecha clínica pero únicamente se puede confirmar mediante la observación directa de estructuras fúngicas y cultivo de muestras pulmonares además de pruebas inmunológicas. Por lo tanto, la remisión de muestras biológicas adecuadas y el correcto procesamiento por el laboratorio son cruciales para el establecimiento del diagnóstico final.

En ocasiones, se han presentado dificultades para establecer el diagnóstico de micosis pulmonares por hongos oportunistas, ya que su aislamiento no tiene suficiente valor diagnóstico, a menos que se detecten estructuras fúngicas en el examen directo. En contraparte, el aislamiento de hongos patógenos primarios, a pesar de no haber detectado alguna estructura fúngica en el examen directo o viceversa, es patognómico de infección. La siguiente tabla muestra los requerimientos clínicos, radiológicos y microbiológicos para establecer la probabilidad de una infección fúngica.

Infección	Requerimientos clínicos, radiológicos y microbiológicos ⁹⁵
Probada	<ul style="list-style-type: none"> • Histológicamente se muestran hifas, esférulas o levaduras y/o pseudohifas en muestra de parénquima pulmonar obtenida por biopsia pulmonar, con evidencia de lesión tisular microscópicas o por imagenología, o cultivo positivo con evidencia clínica o radiológica de infección. • Cultivo de muestra respiratoria positiva para <i>Histoplasma</i>, <i>Blastomyces</i>, <i>Coccidioides</i> o <i>Paracoccidioides</i> en pacientes sintomáticos u observación histopatológica de elementos morfológicamente compatibles con serología positiva. • Observación histopatológica de elementos morfológicamente compatibles con <i>P. jiroveci</i> en LBA de paciente con SIDA y clínica compatibles.
Probable	<ul style="list-style-type: none"> • Debe presentarse al menos un factor predisponente, acompañado de un hallazgo microbiológico y un criterio clínico mayor (o dos menores).*
Posible	<ul style="list-style-type: none"> • Debe presentar al menos un factor predisponente, acompañado de un hallazgo microbiológico o un criterio clínico mayor (o dos menores).*

***Factores predisponentes**

1. Neutropenia $<500/\text{mm}^3$ durante más de 10 días.
2. Fiebre > 96 horas a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro.
3. Temperatura $> 38^\circ\text{C}$ ó $< 36^\circ\text{C}$ con alguna de las siguientes condiciones:
 - Neutropenia > 10 días en los 30 días previos.
 - Uso de inmunosupresores en los últimos 30 días.
 - Antecedentes de infección fúngica invasora.

4. Signos y síntomas de enfermedad de injerto contra huésped.
5. Uso de corticoides sistémicos > 3 semanas.

***Criterios microbiológicos**

1. Cultivo positivo para *Aspergillus spp.* o mucorales en esputo o LBA.
2. Examen microscópico directo positivo para hongos filamentosos o tinta china para *C. neoformans* en esputo o LBA.
3. Antígeno de *Aspergillus* positivo en 2 muestras de LBA o suero.
4. Lesión pulmonar con cultivos bacteriológicos negativos de cualquier tipo de muestras para los posibles agentes de infección del tracto respiratorio inferior.

***Criterios clínicos mayores**

1. Cualquier infiltrado nuevo con signo de halo, menisco aéreo o cavitación rodeada de un área de consolidación.

***Criterios clínicos menores**

1. Síntomas del tracto respiratorio inferior (tos, hemoptisis, disnea u otros).
2. Signos de derrame pleural.

3. Cualquier nuevo infiltrado que no cumpla el criterio mayor.

El esputo, ya sea inducido o espontáneo, presenta el problema de ser fácilmente contaminado con la microbiota y células epiteliales del tracto respiratorio superior, por lo que el valor diagnóstico que se le atribuye es únicamente para la detección de hongos patógenos primarios y *P. jiroveci* (sensibilidad 92-97%, especificidad 85-100%). De manera comparativa, el esputo es la muestra de origen pulmonar de menor especificidad para los hongos oportunistas (48%) hasta el momento.

El lavado bronquial o broncoaspirado es una muestra representativa del árbol bronquial superior, por lo que no proviene del área alveolar. Presenta una sensibilidad menor al esputo hongos oportunistas (11%) y únicamente se recomienda cuando el volumen del LBA sea insuficiente. Es útil para la detección de hongos patógenos primarios.

Descartando la biopsia pulmonar, el LBA se considera como la muestra más adecuada y sensible para el diagnóstico de las infecciones respiratorias causadas por hongos patógenos primarios y por *P. jiroveci*. En pacientes inmunodeprimidos, es la técnica de elección para el diagnóstico de micosis pulmonares oportunistas, con valores predictivos positivos que pueden ser superiores al 80%, según el tipo de inmunosupresión y de la micosis pulmonar que se trate. En la aspergilosis pulmonar invasiva presenta una sensibilidad del 59% cuando se tiñe con azul de toluidina y 33% al utilizar la tinción de Gomori Grocott. En el caso de la neumocistosis presenta una sensibilidad del 86-100%

con la misma tinción y especificidad del 92-97%; en el caso del uso de inmunofluorescencia indirecta se reporta una sensibilidad del 86-97% y especificidad del 100%. Desafortunadamente, muchos laboratorio de microbiología no tienen el equipo necesario para usar la inmunofluorescencia tanto indirecta como directa.

El catéter telescópico presenta una baja sensibilidad para el diagnóstico de micosis pulmonares, no así en las neumonías bacterianas, donde su uso es cotidiano empleando criterios cuantitativos.

Debido al procedimiento agresivo, el aspirado o punción transtraqueal es de uso limitado. Ésta técnica evita la cavidad oral, pero generalmente en pacientes inmunosuprimidos la microbiota oral afecta de igual manera al esófago, por lo que son frecuentes los falsos positivos.

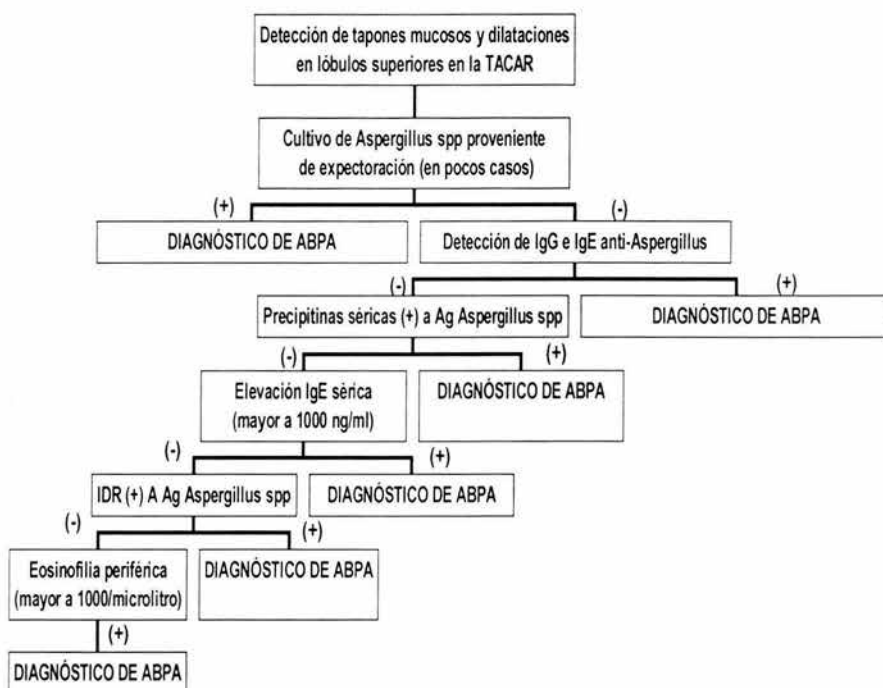
La punción pulmonar presenta una especificidad muy alta y una baja sensibilidad, además de que no está libre de complicaciones serias (neumotórax y hemorragias), por lo que su empleo suele limitarse al estudio de infiltrados pulmonares densos de localización periférica, con gran componente de cavitaciones.

La muestra pulmonar de mayor uso es la biopsia pulmonar por minitoracotomía, ya que el volumen de la muestra no es limitado como en los otros tipos de muestras, permitiendo la demostración histológica de invasión fúngica del parénquima pulmonar. Su máxima rentabilidad se alcanza en el diagnóstico de lesiones localizadas (nódulos o cavitaciones). La agresividad de

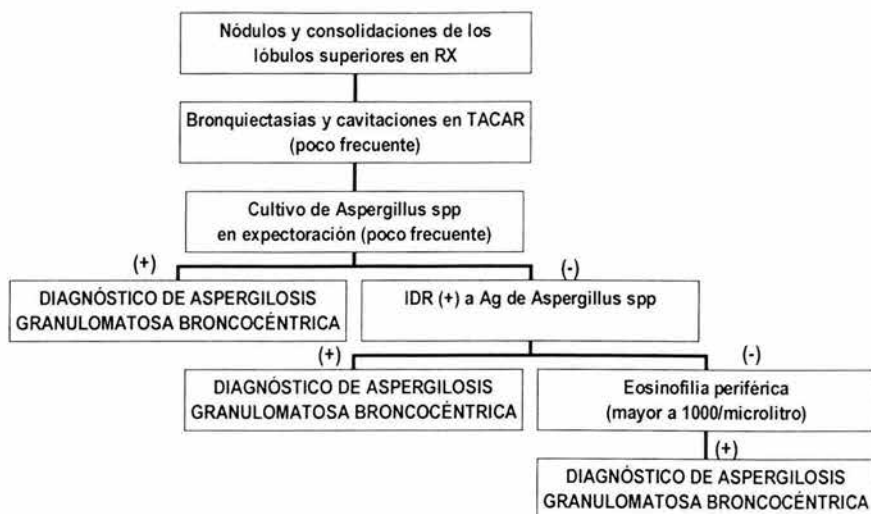
la técnica puede provocar complicaciones serias, por lo que su indicación debe estar limitada al diagnóstico de casos graves.

De acuerdo a cada micosis pulmonar se ha observado una mayor utilidad de diferentes técnicas diagnósticas y se resumen en los siguientes algoritmos.

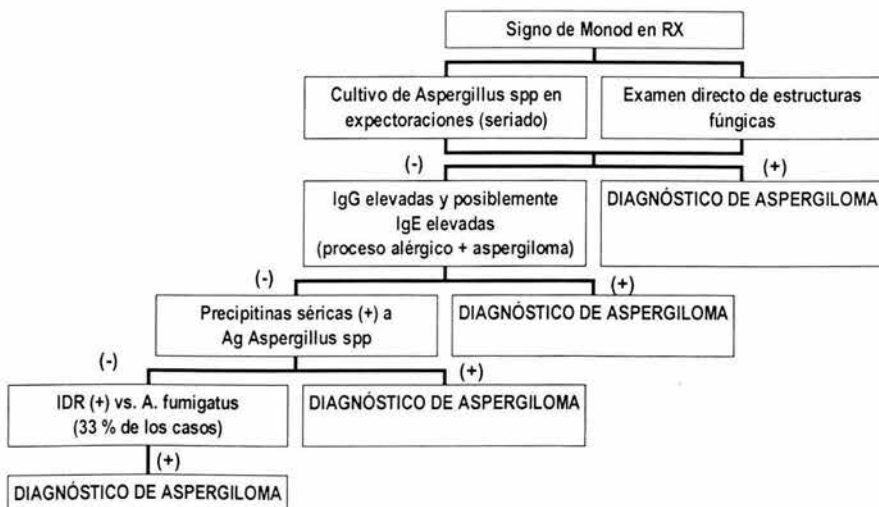
ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)



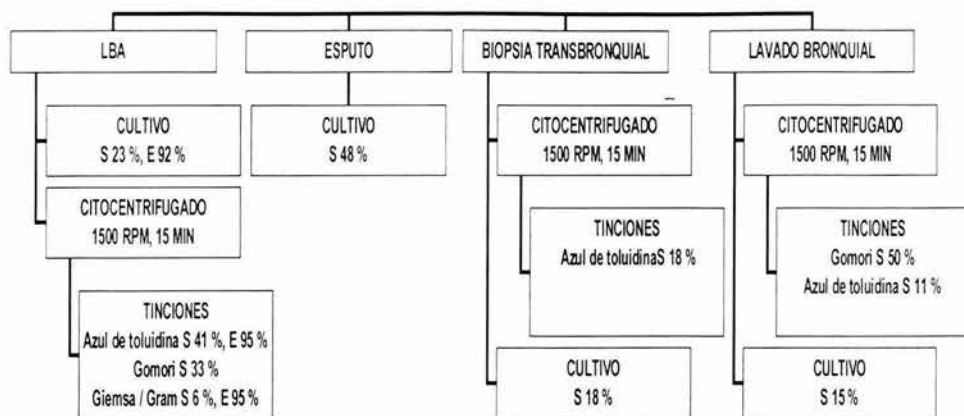
ASPERGILOSIS GRANULOMATOSA BRONCOCÉNTRICA



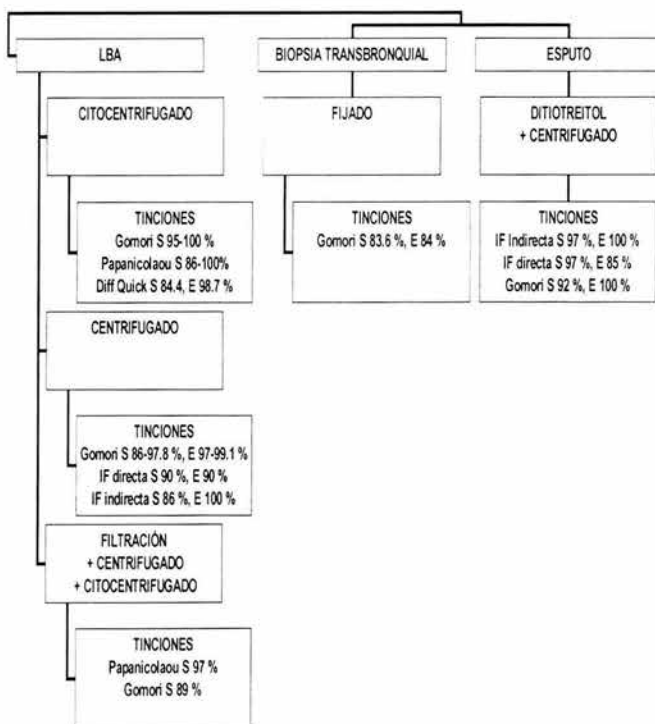
ASPERGILOMA



ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA



NEUMOCISTOSIS



CRIPTOCOCOSIS PULMONAR



CONCLUSIONES

Las infecciones micóticas pulmonares se producen por la inhalación e invasión de estructuras fúngicas en el parénquima pulmonar, siempre y cuando dichas estructuras resistan los mecanismos de defensa del huésped.

Los hongos patógenos primarios pueden provocar focos de infección y eventualmente la enfermedad en pacientes sanos, mientras que los pacientes inmunodeprimidos desarrollarán enfermedades graves y diseminadas. Los hongos oportunistas, los cuales tienen un efecto patógeno bajo, producirán la infección y enfermedad en pacientes inmunocomprometidos, resultando en cuadros clínicos graves y posiblemente diseminados.

La gran ubicuidad de los hongos oportunistas, dificulta el diagnóstico microbiológico de las micosis pulmonares, por lo cual se requieren establecer las técnicas de laboratorio y muestra biológica que presentan la mayor sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico correcto, definitivo y en el menor lapso posible, permitiendo diferenciar un verdadero proceso invasor, una colonización o una simple contaminación.

Actualmente, la biopsia pulmonar por minitoractomía se presenta como el procedimiento de elección para el diagnóstico de las micosis pulmonares, pero tiene los inconvenientes de ser sumamente invasiva, requiere un mayor tiempo para su obtención y no puede realizarse en pacientes con déficit inmunológico por otras patologías de base, incluyendo coagulopatias, insuficiencias cardíaca y respiratoria, entre otras.

Al analizar los algoritmos, se puede determinar que la muestra pulmonar con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la mayoría de las micosis pulmonares oportunistas es el lavado broncoalveolar (LBA), ya que al alcanzar los alvéolos pulmonares permite la remoción de secreciones pulmonares, en las cuales quedan retenidas las estructuras fúngicas. Este procedimiento es eficaz y seguro, ya que puede realizarse tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunosuprimidos, siendo únicamente necesario el control ventilatorio y corrección previa de las coagulopatías.

A manera de resumen, la siguiente tabla nos indica la técnica de mayor sensibilidad y especificidad con diferentes tipos de muestras del aparato respiratorio.

Patología	Muestra	Tinción	Sensibilidad	Especificidad
Aspergilosis pulmonar invasiva	LBA	Azul de toluidina	41%	95%
		Gomori	33%	-
	Lavado bronquial	Gomori	50%	-
		Azul de toluidina	11%	-
	Biopsia transbronquial	Azul de toluidina	18%	-
Neumocistosis	LBA	Gomori	86-100%	84-99%
		Papanicolau	86-100%	-
	Espudo	IFI	97	100
		Gomori	92	100
	Biopsia transbronquial	Gomori	84	84
Criptococosis	Espudo	China	78	92%
	LBA	China	71	95%

Para el caso de la aspergilosis pulmonar invasiva, la técnica de tinción de azul de toluidina en LBA presenta una sensibilidad de 41% y especificidad del 95%, por lo que se establece como la técnica de mayor utilidad diagnóstica.

La neumocistosis, patología asociada casi exclusiva a pacientes con SIDA, tiene a la tinción de Gomori Grocott como la técnica de laboratorio en el LBA con mayor sensibilidad (83-100%) y especificidad (84-99%), seguida por la técnica de Papanicolau. En contraste, el esputo en asociación con la técnica de Gomori Grocott presenta una sensibilidad y especificidad del 92%, por lo que debe considerarse como el método diagnóstico primario para la neumocistosis.

La criptococosis pulmonar, igualmente asociada al SIDA, ya que el 10% de esa población presenta la enfermedad, tiene a la técnica de tinta china como la principal arma diagnóstica, ya que presenta una alta sensibilidad (LBA 71%, esputo 78%) y especificidad (92-98%). En esta patología, es de gran utilidad la determinación antigénica mediante aglutinación de látex (DACAD), la cual presenta una sensibilidad cercana al 95%.

Desgraciadamente, la candidiasis y mucormicosis pulmonares no han sido objeto de estudios que reportes que indiquen la sensibilidad y especificidad de las diferentes muestras de origen respiratorio y técnicas de laboratorio, por lo que se deben realizar estudios que evalúen los métodos de diagnóstico de dichas patologías pulmonares.

La tinción argéntica de Gomori Grocott se presenta como la tinción de mayor sensibilidad dependiendo de la micosis que se trate, seguida por las

tinciones de Papanicolau y azul de toluidina, por lo que se deben poner énfasis en la realización éstas técnicas para lograr un diagnóstico definitivo y verdadero.

Las técnicas de concentración como el citocentrifugado resultan útiles para aumentar la sensibilidad de la muestra, aunque no se encuentran al alcance de la mayoría de los laboratorios de microbiología.

Es importante recalcar que en los estudios consultados en esta tesis no se reportaron los valores de sensibilidad y especificidad de los exámenes directos realizados con hidróxido de potasio (KOH), los cuales al ser rápidos y de fácil elaboración deben ser realizados de manera rutinaria para poder establecer una terapéutica inmediata.

Actualmente se han desarrollado técnicas diagnósticas alternativas, donde se incluyen el uso de mucolíticos, los cuales al romper los enlaces disulfuro del moco presente en las secreciones pulmonares, pueden aumentar la sensibilidad y especificidad de las técnicas diagnósticas de laboratorio.

Hasta antes de ésta revisión bibliográfica, no se había logrado organizar la información que determine la sensibilidad y especificidad de las diferentes muestras pulmonares, así como la técnica de laboratorio de mayor utilidad para cada tipo de micosis pulmonar, por lo que la presente revisión bibliográfica se establece como una valiosa herramienta que permite determinar la muestra respiratoria y técnica de mayor rentabilidad para el diagnóstico de las micosis pulmonares oportunistas.

APÉNDICE

Método de *n*-acetil-*L*-cisteína-hidróxido de sodio (NALC-NAOH)⁹⁶

Preparar el volumen necesario de NALC-NAOH como a continuación se indica:

Mezclar cantidades indicadas (mL)

Volumen de digestante necesario (mL)	NaOH al 4%	Citrato de sodio 2.9 %	Agregar NALC (g)
50	25	25	0.25
100	50	50	0.50
200	100	100	1.00
500	250	250	2.50
1000	500	500	5.00

El KOH y el citrato de sodio deben prepararse y esterilizarse en autoclave antes de mezclar. Preparar únicamente el volumen del digestante necesario, porque la actividad mucolítica del NALC se pierde al reposar (usar dentro de 18-24 horas).

Muestras de esputo (espontáneas o inducidas)

1. Transferir 10 mL de esputo a un tubo de centrifuga con rosca estéril de 50 mL. Tubos más pequeños pueden usarse para muestras de menor

volumen, pero el volumen de la muestra no debe exceder de un quinto de la capacidad del tubo.

2. Agregar una cantidad de solución de NALC-NaOH igual al volumen del esputo. Cerrar el tubo y mezclar en un vortex hasta licuar (generalmente 5-20 segundos). Evitar gran agitación o espuma porque esto oxida e inactiva el NALC.
3. Dejar reposar 15 minutos a temperatura ambiente para efectuar la descontaminación. Si ésta última se desea más activa es aconsejable aumentar la concentración de NaOH mostrada en el cuadro anterior a 5-6 % sin aumentar el tiempo de exposición de la muestra al digestante.
4. Llenar los tubos hasta 1.25 cm del tope con agua destilada estéril o amortiguador de fosfatos pH 6.8 (0.067 M). Cerrar el tubo y agitar.
5. Centrifugar a 2000-3000 rpm durante 15 minutos en cubetas de centrifuga selladas libres de aerosoles.
6. Decantar el líquido sobrenadante en un recipiente con desinfectante, flamear la boca del tubo y volver a tapar.
7. Con pipeta estéril añadir 1-2 mL de fracción V de albúmina bovina estéril 0.2 %. Preparar una solución de NaCl al 0.85 %, ajustar el pH 6.8-7 y esterilizar por filtración Seitz. Agitar suavemente para volver a suspender el sedimento; no se requiere la neutralización de esta suspensión final.
8. Para los cultivos se debe resuspender el sedimento (no diluido y después de una dilución de 10 veces en solución salina o agua estéril) e inocularlo en la superficie en por lo menos dos clases de medios. La dilución del

sedimento resuspendido disminuye la concentración de sustancias tóxicas que pueden inhibir el crecimiento de los microorganismos.

9. Hacer un frotis del sedimento no diluido extendiendo una gota sobre un área de 1 x 2 cm de un portaobjetos nuevo y limpio.
10. Fijar al calor antes de teñir. Si se dispone de suficiente sedimento, los extendidos deben hacerse con un aplicador de madera esterilizado o asa de inoculación flameada antes de suspender nuevamente en solución de albúmina bovina.
11. Si van a realizarse pruebas de susceptibilidad a fármacos se prepararan dos soluciones de 100 veces del sedimento resuspendido basadas en el número de microorganismos observados en el frotis.

Muestras de tejidos

1. Buscar el consejo de un patólogo o cirujano en cuanto a las partes del tejido con más probabilidades de ser productivas de cultivos positivos.
2. Moler el tejido en un mortero estéril con una solución salina estéril al 0.85 % o albúmina bovina al 0.2 %.
3. Si el tejido se ha manejado asépticamente desde su escisión, el material homogeneizado puede inocularse directamente en medios líquidos y sólidos. Si existen dudas sobre el tratamiento aséptico, una porción del tejido puede inocularse en los medios de cultivo y otra fracción puede tratarse como si fuera esputo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pelczar MJ, Reid RD, Chan ECS. **Microbiología**. México, Mc Graw Hill, Pp: 11, 248.
2. López MR, Méndez TLJ, Hernández JF, Castañón OR. **Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio**. México, Trillas, 2004. Pp: 7, 11, 21, 99-111, 120.
3. Zaas AK. **Pulmonary fungal infections: making the diagnosis. Recent travel may be the biggest diagnostic clue**. *J Respir Dis* 2003;24(10):433-44.
4. Gassiot NC, Pino APP, Rodríguez VJC, Ramos GMM, Páez PI, Gundián GJ. **A propósito de las micosis pulmonares**. *Acta Med* 2000;9(1-2):59-66.
5. www.med.uchile.cl/otros/dra:ancic/capitulo22.html. Thompson ML, Oddo D. **Capítulo 22: Micosis oportunistas**. Mayo 2005.
6. Gassiot NC, Pino APP, Ramos GMM. **Neuropatías asociadas al SIDA**. *Acta Med* 2000;9(1-2):73-89.
7. Kappe R. **Fungal pulmonary infections**. *Cur Op Inf Dis* 1997;10:123-7.
8. Suárez SS. **Tesis. Micosis pulmonares causadas por hongos oportunistas**. México, UNAM, 1990. Pp: 63-7.
9. García SMC, Pérez GLE, Franco MF, Reyes TG. **Infecciones oportunistas pulmonares en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16(1):6-10.
10. Bonifaz TA. **Micología médica básica**. México, Méndez editores, 1998. Pp: 242, 277-303, 305-17, 333-47, 349-60.
11. Cascajares P JL, Chavero ER, De Lachica EVM, Larios RI, Ruelas EG. **Compendio de anatomía, fisiología e higiene**. México, ECLALSA. 1969. Pp: 193-207.
12. Higashida HBY. **Educación para la salud**. México, Interamericana Mc Graw Hill, 1995. Pp: 145-50.
13. Miller MA, Leavel LC. **Manual de anatomía y fisiología**. México, Prensa Médica Mexicana, 1984. Pp: 493-503.
14. Ganong WF. **Fisiología médica**. México, Manual Moderno, 1994. Pp: 693-712.
15. Rivero SO. **Neumología**. México, Trillas, 2001. Pp:48-53.
16. Cosío VI, Celis SA, Cosío PM. **Aparato respiratorio: patología, clínica y terapéutica**. México, Méndez Oteo, 1983. Pp: 50-60.

-
17. Crofton J, Douglas A. **Enfermedades Respiratorias**. España, Marin, 1971. Pp: 14.
 18. López MR, Méndez TLJ, Hernández HF, Castañón OR. **Actualidades en Micología Médica**. México, UNAM, 2004. Pp: 163-85, 299-315, 317-31, 351-7.
 19. Sarosi GA, Davies SF. **Fungal Diseases of the Lung**. EUA, Lippincott Williams & Williams, 2000. Pp: 91-103, 115-22, 123-61.
 20. Gassiot NC, Fino APP, Rodríguez VJC, Páez PI, Fundián GJ. **Aspergilosis pulmonar: un nuevo enfoque en la reemergencia**. *Acta Med* 2000;9(1-2):67-72.
 21. Costero C, Oros-Ovalle C. **Aspergilosis pulmonar**. *SNVE, SSA* 2003;47(20)1-3.
 22. Arenas GR. **Micología Médica ilustrada**. México, Mc Graw Hill, 2003. Pp: 205-11, 213-20, 227-33, 289-91.
 23. McCarthy DS, Pepys J. **Pulmonary aspergiloma-clinical immunology**. *Clin Allergy* 1973;3:57-70.
 24. Del Palacio A, Cuétara MS, Pontón J. **El diagnóstico de laboratorio de la aspergilosis invasora**. *Rev Iberoam Micol* 2003;20:90-8.
 25. Von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zühlsdorf M, Van de Loo J. **Pulmonary Aspergillosis: Early Diagnosis Improves Survival**. *Respiration* 1995;62:341-7.
 26. Rippon JW. **Tratado de Micología Médica**. México, Interamericana Mc Graw Hill, 1990. Pp: 574-659, 668-703, 735-71.
 27. Kahn FW, Jones JM, England DM. **The Role of Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis**. *Am J Clin Pathol* 1986;86:518-23
 28. Fernández AN, Lablesté AR, Xavier GB, Sabaño S, Mousqués YNM, Gezuele E. **Diagnóstico de pneumocistosis en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de lavados broncoalveolares**. *Rev Med Uruguay* 1999;15:209-13
 29. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-02-01#Leoung> GS. **Pneumocystosis and HIV**. Mayo 2005.
 30. Zdero M, Alvarez V, Ponce de León O. **Neumonía por Pneumocystis carinii: Diagnóstico de Laboratorio**. *Rev Argentin Micro* 1992;24:53-9.
 31. Tay ZJ, Lara AR, Velasco CO, Gutiérrez QM. **Parasitología Médica**. México, Méndez editores, 1998. Pp:183-6.
 32. Armbruster C, Pokieser L, Hassl A. **Diagnosis of P. carinii Pneumonia by Bronchoalveolar Lavage in AIDS Patients**. *Acta Cytol* 1995;39:1089-93.

-
33. Cregan P, Yamamoto A, Lum A, VanDerHeide T, MacDonald M, Pulliam L. **Comparison of Four Methods for Rapid Detection of *Pneumocystis carinii* in Respiratory Specimens.** *J Clin Microbiol* 1990;28:2432-6.
34. Schumann GB, Swensen JJ. **Comparison of Papanicolaou's Stain with the Gomori Methenamine Silver (GMS) Stain for the Cytodiagnosis of *Pneumocystis carinii* in Bronchoalveolar Lavage (BAL) Fluid.** *Am J Clin Pathol* 1991;95:583-6.
35. Greaves TS, Stringle SM. **The recognition of *Pneumocystis carinii* in routine Papanicolaou-stained smears.** *Acta Cytol* 1985;29:714-6.
36. Dugan JM, Avitabile AM, Rossman MD, Ernst CS, Atkinson BF. **Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by cytologic evaluation of Papanicolaou-stained bronchial specimens.** *Diagn Cytopathol* 1988;4:106-12.
37. Stanley MW, Henry MJ, Iber C. **Foamy alveolar casts: diagnostic specificity for *Pneumocystis carinii* pneumonia in bronchoalveolar lavage fluid cytology.** *Diagn Cytopathol* 1988;4:112-5.
38. Naryshkin S, Daniels J, Freno E, Cunningham L. **Cytology of Treated and Minimal *Pneumocystis carinii* Pneumonia and a Pitfall of the Grocott Methenamine Silver Stain.** *Diagn Cytopathol* 1991;7:41-7.
39. Weldon-Linne M, Rhone DP, Bourassa R. **Bronchoscopy Specimens in Adults with AIDS.** *CHEST* 1990;98:24-8
40. Aguirre UJM. **Candidiasis orales.** *Rev Iberoam Micol* 2002;19:17-21.
41. Santamaría JJM, Zubero SZ. **Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los TAR de gran eficacia.** *Rev Iberoam Micol* 2002;19:5-8.
42. Sarosi GA, Ample N, Cohn DL, Dismukes WE, Calgiani JN, Classroth JJ, Graybill RJ, Johnson PC, Hopewell PC, Wheat LJ. **Fungal infection in HIV-infected persons.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:816-22.
43. Arteaga HE, Capó PV, Pérez FTML. **Micosis oportunistas invasivas en el SIDA. Un estudio de 211 autopsias.** *Rev Iberoam Micol* 1998;15:33-5.
44. LaRocco Mt, Burgert SJ. **Fungal infections in the transplant recipient and laboratory methods for diagnosis.** *Rev Iberoam Micol* 1997;14:143-6.
45. Öner-Eyüboğlu F, Karacan Ö, Akcay S, Arslan H, Dermihan B, Haberal M. **Invasive Pulmonary Infections in Solid Organ Transplant Recipients: A Four Year Review.** *Transplantation Proceedings* 2003;35:2689-91.

-
46. Barenfanger J, Arakere P, De la Cruz R, Imran A, Drake C, Lawhorn J, Verhulst SJ, Khardori N. **Improved Outcomes Associated with Limiting Identification of *Candida spp* in Respiratory Secretions.** *J Clin Microbiol* 2003;41(12):5645-9.
47. Esandi ME, Díaz E, Rello J. **Significado de los aislamientos de *Candida spp* o *Aspergillus spp* en muestras obtenidas con fibrobroncoscopio de pacientes no neutropénicos con infiltrados pulmonares.** *Rev Iberoam Micol* 1999;16:1-3.
48. El-Ebiary M, Torres A, Fábregas N, De la Bellacasa JP, Ramírez J, Del Baño D, Hernández C, Jiménez de Anta MT. **Significance of isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients: immediate postmortem histologic study.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:583-90.
49. Argüero-Licea B, Alvarez-Gasca M, Bonifaz A. **Importancia de las infecciones producidas por *Candida sp* en pacientes con cáncer.** *Lab-acta* 1999;11:11-5.
50. Carrillo ER, Nuñez MF, Alvarado MC. **Candidiasis. Una infección emergente en la terapia intensiva.** *Med Int Mex* 2000;16(2):81-9.
51. Hernández-Hernández F, Córdova-Martínez E, Manzano-Gayosso P, López-Alvarez R, Bazán-Mora E, López-Martínez R. **Frecuencia de micosis en pacientes inmunosuprimidos de un hospital regional de la Ciudad de México.** *Salud Pública de México* 2003;45(6):455-60.
52. Echeverría TG, Vázquez-Tsuji O, Campos RT, Gutiérrez CP, Martínez BI, Romero CR, García CG. **Detección de antígeno manan de *Candida* en suero mediante anticuerpos monoclonales para el diagnóstico de candidiasis aguda diseminada.** *Rev Mex Patol Clin* 2002;49(2):221-8.
53. Hernández RMA. Tesis. **Criptococosis y SIDA.** México, UNAM, 2000. Pp:7-99.
54. Helou S, Robles AM, Arechavala A, Bianchi MI, Negroni R. **Criptococosis respiratoria en pacientes VIH positivos.** *Rev Iberoam Micol* 1999;16:126-9.
55. Alvarez MI, González PLA. **Criptococosis e histoplasmosis en el Hospital Universitario del Valle, Cali Colombia.** *Colom Med* 1995;26:61-5.
56. Bonifaz A, Araiza J, Neri E, Carolina P. **Micosis oportunistas: criptococosis y zigomicosis.** *Dermatol Rev Mex* 1999;43:S34-9.
57. Carrada BT. **Criptococosis en era del sida.** *Rev Mex Patol Clin* 2003;50(1): 33-40.

-
58. Bava AJ, Robles AM, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M. **Estudio de algunos aspectos epidemiológicos de 253 casos de criptococosis.** *Rev Iberoam Micol* 1997;14:111-4
59. Flores-Colin I, Pérez RA, Novelo-Retana V, Bonifaz A. **Criptococosis diseminada en una paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura.** *Neumología y cirugía de tórax* 2003; 62(2):96-101.
60. López-Martínez R, Castañón-Olivares LR. **Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio de criptococosis.** *Rev Mex Patol Clin* 1996; 43(4):177-82.
61. Bonifaz A, Flores-Romero MP, Araiza J. **Criptococosis y su diagnóstico de laboratorio.** *Lab acta* 1995;8: 37-43.
62. González NI, Dosal CL, Torres GDSA, Martínez MG. **Infección por mucormicosis pulmonar en un niño con SIDA.** *Rev Cub Med Trop* 1997;49(3): 218-21.
63. Del Palacio A, Ramos MJ, Pérez A, Arribi A, Amondarain I, Alonso S, Cruz OM. **Zigomicosis. A propósito de cinco casos.** *Rev Iberoam Micol* 1999;16:50-6.
64. Marchevsky AM, Bottone EJ, Giger DK. **The changing spectrum of disease, etiology, and diagnosis of mucormycosis.** *Human Pathol* 1980; 11(5):457-64
65. Connant NF, Tlerson SD. **Micología.** EUA, Interamericana, 1992. Pp: 312-21.
66. Rangel CML, Alemán VP, Lara GP, Peña RDA, Huesca JC. **Mucormicosis en el recién nacido. Presentación de dos casos y revisión de la literatura.** *Bol Med Hosp Infant Mex* 1982;39(12):820-5.
67. Salazar FM, Vázquez MME, Rivera RRM, Falcón PJ. **Mucormicosis pulmonar diseminada. Informe de dos casos.** *Rev Inst Nal Resp Mex* 2000;13(4):227-32.
68. Silva GP, Avilés LCL. **Mucormicosis pulmonar.** *Rev Chil Infect* 2004;21(1):61-4.
69. Parfrey NA. **Improved Diagnosis and Prognosis of Mucormycosis. A Clinicopathologic Study of 33 Cases.** *MEDICINE* 1986;65(3): 113-23.
70. Cohen MS, Brook CJ, Ploufee J, Silva J, Weg SG. **Pulmonary Phycomycetoma in a Patient with Diabetes Mellitus.** *Am Rev Resp Dis* 1977;116: 519-23.
71. Fischbach FT. **Manual de pruebas diagnósticas.** México, Interamericana Mc Graw Hill, 1991. Pp: 403-4, 657-60, 689-93.
72. Castillo NJ. **Introducción a la Neumología.** México, Méndez Cervantes, 1981. Pp: 124-6, 150-3, 204-7.

-
73. Henry JB. **Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio**. España, Salvat, 1991. Pp: 651-64, 1452-3.
74. Alarcon DG. **Enfermedades respiratorias**. México, Méndez, 1990. Pp: 57-61.
75. Pacheco CR. **Neumología: Diagnóstico y Tratamiento quirúrgico**. México, Prensa Médica Mexicana, 1968. Pp: 14-23.
76. Fishman JA, Roth RS, Zanzot E, Enos EJ, Ferraro MJ. **Use of Induced Sputum Specimens for Microbiologic Diagnosis of Infections Due to Organisms Other than *Pneumocystis carinii***. *J Clin Microbiol* 1994; 32 (1): 131-4.
77. Kending EJ. **Transtornos pulmonares**. España, Salvat, 1977. Pp: 11-4.
78. Pacheco CR. **Manual de Neumología**. México, Méndez Oteo, 1979. Pp: 1-9, 28-33, 40-9, 95-104.
79. Agustí-Vidal A, Marín PA. **Técnicas de exploración y diagnóstico en neumología**. España, Barcelona, 1989. Pp: 23-46.
80. www.med.uchile.cl/otros/dra_ancic/capitulo15.html González MC. **Lavado broncoalveolar**. Mayo 2005.
81. Kahn FW, Jones JM. **Analysis of Bronchoalveolar Lavage Specimens from Immunocompromised Patients with a Protocol Applicable in the Microbiology Laboratory**. *J Clin Microbiol* 1988;26(6): 1150-5.
82. Reyes PJD. **Tesis: El lavado broncoalveolar en el diagnóstico de las enfermedades intersticiales**. México, UNAM, 1986. Pp: 1-9.
83. Jacobs DS, Oxley DK, DeMott WE. **Laboratory Test Handbook**. EUA, Lexi Company, 2001. Pp: 375-6, 568, 609-10, 613-4.
84. Torres A. **Rendimiento de las Técnicas Diagnósticas Invasivas en las Infecciones Pulmonares**. www.med.uchile.cl/otros/dra_ancic/capitulo29.html
85. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Langre M, Gold J, Armstrong D. **Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Diffuse Pulmonary Infiltrates in the Immunosuppressed Host**. *An Int Med* 1984;101:1-7.
86. Gill VJ, Nelson NA, Stock F, Evans G. **Optimal Use of the Cytocentrifuge for Recovery and Diagnosis of *Pneumocystis carinii* in Bronchoalveolar Lavage and Sputum Specimens**. *J Clin Microbiol* 1988;26(9): 1641-4.
87. Broaddus C, Dake MD, Stulberg MS, Blumenfeld W, Hadley K, Golden JA, Hopewell PC. **Bronchoalveolar Lavage and Transbronchial Biopsy for the**

Diagnosis of Pulmonary Infections in the Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Ann Int Med 1985;102:747-52

88. Tobin MJ. **Diagnosis of Pneumonia: Techniques and Problems.** *CHEST* 1987;8(3):513-27.

89. Matthay RA, Moritz ED. **Invasive procedures for diagnosing pulmonary infection. A critical review.** *CHEST* 1981;2(1): 3-18.

90. Rico FG, Sánchez A, Argüero R. **Neumología: básica diagramada.** México, Trillas, 1987. Pp: 15-22, 27-33.

91. Puig RAM, Relea CF, Del Campo RS, Navajas MJ, Arteta JM, Urra AJM. **Conferencia: "Eliminación del moco en broncoaspirados: descripción de una nueva técnica que no altera a la morfología celular ni a la inmunohistoquímica.**

92. Scott CP, Anjos FLD, Carvalho QMF, Thornton CG, Bischai WR, Fonseca LS, Manabe YC. **Comparison of C18-Carboxypropylbetaine and Standard N-Acetyl-L-Cysteine-NaOH Processing of Respiratory Specimens for Increasing Tuberculosis Smear Sensitivity in Brazil.** *J Clin Microbiol* 2002;40(9): 3219-22.

93. Ratnam S, Stead FA, Howes M. **Simplified Acetylcysteine-Alkali Digestion-Decontamination Procedure for Isolation of Mycobacteria from Clinical Specimens.** *J Clin Microbiol* 1987;25(8): 1428-32.

94. Thornton CG, McLellan KM, Brink TL, Lockwood DE, Romagnoli M, Turner J, Merz WG, Schwalbe RS, Moody M, Lue Y, Passen S. **Novel Method for Processing Respiratory Specimens for Detection of Mycobacteria by Using c18-Carboxypropylbetaine: Blinded Study.** *J Clin Microbiol* 1998;36(7): 1996-2003.

95. www.aspergillus.man.ac.uk Mayo 2005.

96. Sonnenwirth AC, Jarett L. **Métodos y diagnósticos de laboratorio clínico.** Argentina, Médica Panamericana, 1986. PP: 1564.

IMÁGENES

A. Imágenes tomadas de www.nlm.nih.gov/medlineplus Mayo 2005.

B. Imágenes tomadas de www.doctorfungus.com Mayo 2005.

C. Imágenes tomadas de: Agustí-Vidal A, Marín PA. **Técnicas de exploración y diagnóstico en neumología.** España, Salvat, 1989. Pp: 23-46.