



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS BUCALES EN  
PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS.**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**CYNTHIA NATALIE NÚÑEZ MÁRQUEZ**

**TUTOR: C.D LUIS ELIAS VILLASEÑOR  
ASESORA: C.D LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



## **DEDICATORIAS**

***Gracias a Dios por darme la fuerza y la paciencia en cada uno de los pasos durante esta trayectoria, que sin lugar a duda lo han fortalecido mis grandes inspiraciones:***

***Mi mami; por cada momento en que me motivó y confió en mí. Por cada abrazo en el que me transmitió su amor y me enseñó que la dedicación y la perseverancia son las mejores armas para lograr los sueños. ¡Gracias mi señora por dejarme la mejor herencia! Siempre seré tu admiradora número 1.***

***Dani el amor de mi vida; el hombre que ha llenado mi corazón y mi mundo de magia. Gracias por demostrarme con hechos que si existe es por que se puede. Nuca olvidaré todos los momentos en que hemos superado las adversidades. ¡Ya sabes mi amor siempre juntos! TE AMO***

***Mis princesas Dania, Mish y Jenny; ¡gracias porque con su inocencia he recordado el lado dulce de las cosas! Dania eres esa personita bella que me cambió la vida. Mishel gracias por ser mi mejor amiga, aquella que siempre encuentra la manera de hacerme reír. Jenny siempre admiraré la persona tan linda y humana que eres. Cuentas con tu hermana mayor por siempre.***

***Mi papá; ¡gracias por enseñarme a conocer y valorar la esencia de las personas! Jamás es tarde para empezar una historia y me emociona que la nuestra ha empezado...***

***A toda mi familia Márquez que han sido parte fundamental en mi vida, a mis segundas mamás; Martha, Kikis y Elvia. A mis suegros Héctor y Victoria, a mis cuñados los cuales quiero y respeto***

***A mis amigas Susana, Fanny, Edith, las cuales han vivido a mi lado este sueño. ¡Gracias por su paciencia y calidez!***

***Un cordial agradecimiento a la Doctora Luz del Carmen y al Doctor Luis Elías Villaseñor ¡gracias por su tiempo y dedicación!***

***¡GRACIAS UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO POR DARMER LA OPORTUNIDAD DE COBIJARME CON SU CONOCIMIENTO!***

***POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU***



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b>	
1.1 Historia de la Paracoccidioidomicosis	7
<b>CAPÍTULO 2 GENERALIDADES</b>	
<b>2.1 Hongos</b>	
2.1.1 Características	13
2.1.2 Constitución	14
2.1.3 Estructura	15
2.1.4 Reproducción	16
2.1.5 Micosis	25
<b>2.2 Tracto respiratorio</b>	
2.2.1. Porción conductora	26
▪ Fosas nasales, nasofaringe, orofaringe, laringe, tráquea, bronquios y bronquiolos	
2.2.2 Porción respiratoria	30
▪ Bronquiolos respiratorios y bronquiolos Alveolares.	
<b>2.3 Pulmones</b>	
2.3.1 Anatomía	32
2.3.2 Embriología	35
2.3.3 Inervación	37
2.3.4 Irrigación	39
2.3.5 Pleuras	40
<b>2.4 Epidemiología de la Paracoccidioidomicosis</b>	
▪ Sinomía, etiología, incidencia, distribución geográfica y predisposición genética	41
<b>CAPÍTULO 3 <i>Paracoccidioides brasiliensis</i></b>	
3.1 Generalidades del <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	47
3.2 Factores de virulencia	
3.2.1 Pared Celular	49
3.2.2 Conidias	50
3.2.3 Formación de Melanina	51
3.2.4 Antígeno Gp43	54
3.3 Factor de doble función	
3.3.1 Fracción lipídica F3 y F3b	55



---

## **CAPÍTULO 4 INMUNIDAD EN LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS**

4.1 Inmunidad Innata	<b>58</b>
4.1.2 Papel del Macrófago y del Óxido Nítrico	<b>58</b>
4.2 Inmunidad Adquirida	<b>64</b>
4.3 Formación del Granuloma	<b>69</b>

## **CAPÍTULO 5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS BUCALES Y SISTÉMICAS**

5.1 Sistémicas	<b>75</b>
5.1.1 Pulmonar	<b>77</b>
5.1.2 Mucocutánea	<b>79</b>
5.1.3 Ganglionar	<b>80</b>
5.1.4 Visceral	<b>80</b>
5.1.5 Mixta	<b>81</b>
5.2 Bucales	<b>82</b>

## **CAPÍTULO 6 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

6.1 Pruebas de Diagnóstico	<b>89</b>
6.2 Diagnóstico Diferencial	<b>93</b>
6.3 Tratamiento	<b>94</b>
6.3.1 Itraconazol	<b>95</b>
6.3.2 Ketoconazol	<b>97</b>
6.3.3 Sulfametoxazol	<b>97</b>
6.3.4 Anfotericina B	<b>97</b>
6.3.5 Fluconazol	<b>98</b>
6.3.6 Saperconazol	<b>98</b>
6.3.7 Inmunización con péptido P 10	<b>98</b>

<b>CONCLUSIONES</b>	<b>100</b>
---------------------	------------

<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>101</b>
-----------------------------------	------------



---

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento preciso de la llegada, posibles puertas de entrada de los agentes etiológicos y manifestaciones clínicas en las enfermedades infecciosas del hombre, así como del exacto mecanismo de transmisión en cada caso resulta de relevancia fundamental para la determinación de la patogenicidad, epidemiología y naturalmente para la instalación de las medidas preventivas adecuadas para cada enfermedad.

En el caso de las micosis profundas sistémicas, como lo es la Paracoccidioidomycosis es de importancia conocer las características sistémicas que se presentan en este tipo de micosis, ya que muchas de ellas pueden ser confundidas con otras patologías lo cual puede poner en riesgo la integridad física del paciente.

El presente trabajo recopila de una manera detallada la epidemiología y las manifestaciones sistémicas en la Paracoccidioidomycosis, dando una mayor atención a las manifestaciones bucales, las cuales en la mayoría de los casos, son las primeras que se presentan después de una primo infección pulmonar.

La importancia de este trabajo radica en brindar un mayor enfoque a esta micosis, brindando la información necesaria para diagnosticar y tratar a este tipo de pacientes, poniendo una especial atención a las características patognomónicas de esta enfermedad.



---

# CAPÍTULO 1

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS



## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El conocimiento de las posibles puertas de entrada de agentes infecciosos al organismo, es fundamental.

“La paracoccidioidomicosis es una micosis profunda sistémica causada por el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*”. Es la infección sistémica más frecuente en Latinoamérica.” Denota el nombre del hongo, al lugar donde fue descubierto, “Brasil”.

En 1908, Adolfo Lutz describió los primeros dos casos que presentaban lesiones nasofaríngeas extensas y adenopatías cervicales. Figura 1 Observó al hongo microscópicamente, en un estado parasitario como un microorganismo multigemante (de una célula madre se unen varias células hijas), obtuvo los cultivos y comprobó el dimorfismo del patógeno, observó una forma levaduriforme en las lesiones y una en forma de micelio en los medios de cultivo. <sup>1</sup>

No dió nombre al agente etiológico y reportó la enfermedad como: “Hifoblastomicosis Pseudococcidioidal”. Lo cual fue publicado en el Brasil Médico.



Fig. 1 Dr. Adolfo Lutz. <sup>2</sup>





En 1912, Alfonso Splendore cultivó al hongo por primera vez, al cual le dio el nombre de "*Zymonema brasiliens*", y en el intento de entender la vía de entrada al cuerpo, comenzó la hipótesis de que la enfermedad se establecía en la mucosa bucal en lesiones primarias, las cuales eran consecuencia de microtraumatismos provocados por el uso de trozos de vegetales como limpiadientes o por la masticación de vegetales contaminados con el agente causal. También consideró la vía de entrada a nivel anal; a consecuencia del empleo de hojas de vegetales para el aseo de la zona luego de la defecación.<sup>3</sup>

En 1916, Moses utilizó las primeras pruebas inmunológicas e introdujo la precipitación y la fijación del complemento.<sup>3</sup>

En 1919, fue sugerido por Pereira y Jacobs, el compromiso del sistema nervioso central en dicha micosis.<sup>3</sup>

En 1927, Fonseca y Leao produjeron el primer antígeno para uso intradérmico, obteniendo buenos resultados en la mayoría de los pacientes.

Entre 1927-1930, Floriano de Almeida denominó al hongo "*Paracoccidioides brasiliens*". Es por eso que esta enfermedad es también conocida como la enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida.

En Perú, fue descrita por primera vez en 1937 por Weiss y desde ese entonces se han presentado varios reportes al respecto, pero todos en población adulta.

En 1940, O. Ribeiro utiliza por primera vez las sulfamidas de eliminación lenta, en el tratamiento de esta enfermedad ya que esta micosis sistémica era considerada fatal, mejorando así el pronóstico.<sup>3</sup> En 1950, Mackinnon sospechó que aquellas hipótesis sobre la vía de entrada del *P. brasiliensis* por la mucosa bucal eran erróneas y por lo contrario, las



contrario, las lesiones mucosas eran probablemente secundarias a una diseminación, teniendo primero un establecimiento del patógeno en el pulmón. <sup>3</sup>

Para demostrar su hipótesis, Mackinnon continuó con algunos de los estudios pioneros de autores brasileños, sobre pruebas cutáneas con el anfígeno de "*Paracoccidioides brasiliensis*" denominado por ellos como "paracoccidioidina. Lo cual demostraba la existencia de formas asintomáticas y subclínicas de la infección (particularmente en leñadores de montes indígenas). <sup>1</sup>

En 1951, en México, González Ochoa establece que el parásito penetra al organismo por vía inhalatoria, demuestra la primoinfección pulmonar y aclara la patogenia, cambiando por completo el concepto clásico que se tenía de la vía cutánea como exclusiva. <sup>3</sup>

En 1956, Sampaio y Lacaz utilizan la anfotericina B para el tratamiento de la enfermedad. <sup>3</sup>

Es así como en 1957, Mackinnon sugirió provocar la infección en ratones por vía intranasal con *Cryptococcus neoformans* (agente causal de la Cryptococosis humana). Los resultados exitosos (con lo que respecta a la vía de entrada inhalatoria) representaron una contribución pionera en la materia. En 1958, Mackinnon empleó el mismo procedimiento de la intranasal en ratones, en el cual obtuvo como resultado: lesiones pulmonares seguidas de adenopatías regionales y generalizadas a vísceras y músculos. Sospechó inmediatamente que la peculiar distribución de la lesión observada en los animales, podía tener que ver con la temperatura de las áreas afectadas y de las no afectadas. <sup>1</sup>

Para demostrarlo se efectuaron nuevos estudios en caballos donde se demostró que las lesiones observadas se localizaban solamente en



regiones periféricas del cuerpo enfriadas por la temperatura ambiental cuando ésta era baja, creándose entonces condiciones indispensables para la supervivencia y multiplicación del hongo.

Estos estudios fueron confirmados en 1959 por Hounie y Artagaveytia-Allede en Uruguay y por Lacaz en Brasil. Estos autores llamaron la atención por la mención de lesiones pulmonares, considerándolas etapa inicial de la enfermedad, coincidiendo así con las ideas de Mackinnon.

En 1959, Conti Díaz y colaboradores inocularon en caballos y conejos al hongo *P. brasiliensis* en fase levaduriforme por vía intracardiaca, y obtuvieron numerosas lesiones alrededor del hocico, párpados, orejas, región perianal, ojos y testículos. Las lesiones viscerales eran ciertamente escasas.

Hasta este momento faltaba demostrar experimentalmente la puerta de entrada pulmonar.

Y fue en 1964 que autores brasileños reconocían la vía de entrada pulmonar, tras estudios realizados con anterioridad por distintos autores, lo cual publicaron con estas palabras:

*“Admitimos la posibilidad como vía de entrada la pulmonar, lo que detona lesiones pulmonares y subsecuentes metástasis secundarias, considerando aquí a las lesiones orofaríngeas”.*<sup>1</sup>

En 1971, la Universidad de Dermatología de Caracas, en el VII congreso Iberoamericano de dermatología, presentó los resultados de las características más notorias observadas en 111 pacientes con Paracoccidioidomicosis del Hospital Dos de Mayo de Lima Perú entre los años 1937-1971.<sup>1</sup>



En donde se observó lo siguiente:

- ✚ Las edades mas afectadas fueron entre 40-50 años.
- ✚ Siendo la de agricultor la ocupación predominante.
- ✚ El sexo masculino fue el más afectado.
- ✚ Las manifestaciones iniciales casi siempre eran en la mucosa bucal siendo el área gingival la mas afectada originando movilidad y pérdida de órganos dentarios”

En 1976, es decir 17 años después de los trabajos pioneros de Mackinnon, Restrepo Guzmán y colaboradores, confirmaron sus resultados al inocular el *Paracoccidiodes brasiliensis* en ratones tratados con cortisona. En donde obtuvieron que el 38% de los animales desarrollaron lesiones pulmonares, el 14 % presentó lesiones en el bazo e hígado. <sup>4</sup>

Posteriormente, en 1984, Brummer, Restrepo y colaboradores desarrollaron un modelo experimental de Paracoccidioidomicosis en ratones obteniendo formas pulmonares agudas mortales y también crónicas con diferentes dosis del hongo en fase levaduriforme.

En 1987, Mcween y colaboradores también en un modelo de la enfermedad, demostraron, luego de la inhalación de conidias, su transformación levaduriforme con posterior diseminación hemática y linfática. <sup>4</sup>

Ya para 1990, los textos editados por Rippon, ya no se discute la primoinfección pulmonar por vía inhalatoria.

Para continuar demostrando el hecho de que las lesiones orofaríngeas en el hombre, motivo común de las consultas medicas de los pacientes, no eran en realidad primarias si no secundarias a una diseminación, se llevaron acabo experiencias con caballos y conejos.



# CAPÍTULO 2

## GENERALIDADES



---

## CAPÍTULO 2 GENERALIDADES

### 2.1. HONGOS

#### 2.1.1 Características

La micología médica es una rama de la microbiología, interrelacionada con todas las especialidades de la medicina, y tiene por objeto estudiar las enfermedades producidas por hongos y a los hongos que las producen.<sup>5</sup>

Los hongos son organismos heterótrofos, unicelulares o pluricelulares con estructura eucariota.<sup>6</sup>

Son heterótrofos ya que tienen como característica común la ausencia de clorofila, por lo tanto no pueden realizar la fotosíntesis y deben nutrirse a partir de materias orgánicas ya elaboradas.

Se consideran eucariotas, es decir presentan un núcleo diferenciado con membrana bien organizada.

Se calculan que existen entre 100, 000 y 300 000 especies, que viven en medios variados.

Tienen una ecología estratégica que les permite llenar sus requerimientos nutricionales junto con su ambiente físico como temperatura, actividad acuosa y aerófila.

Pueden descomponer organismos muertos o sus productos saprófitos y obtener nutrientes de otros organismos vivos o huésped (parásitos).

Cuando el parásito ocasiona una enfermedad declarada en cualquier individuo expuesto se llama “**patógeno**”.<sup>5</sup>

Los hongos patógenos son especies que requieren tejido vivo para el crecimiento, al menos durante una parte de su ciclo.



### 2.1.2 Constitución

Los hongos están constituidos por dos partes: <sup>6</sup>

- A) El talo vegetativo: es aquella estructura que penetra en el medio de sostén y absorbe los nutrientes, lo cual asegura el desarrollo, nutrición, fijación, y edificación de la parte reproductora.
- B) El talo reproductor: es el lugar donde se forman los órganos de reproducción y se proyecta por encima de la superficie.

Este talo puede estar representado por hifas, levaduras o pseudohifas. Las **SEUDOHIFAS** son blastosporas que no se separan.

Si el talo esta disociado, se produce colonias de **LEVADURAS** de crecimiento rápido y de consistencia cremosa. <sup>10</sup>

Si el talo es filamentosos; da lugar a colonias de **MOHOS** de crecimiento centrífugo con filamentos aéreos entremezclados, más o menos largos o agrupados de manera compacta con una superficie cubierta de vello fino, el crecimiento es lento salvo en los hongos oportunista. <sup>10</sup>

Estos filamentos, son túbulos cilíndricos ramificados cuyo diámetro varía de 1 a 30 micras, formados por una pared celular rígida, y se denominan **hifas**. La masa de hifas entrelazadas que se acumulan durante la proliferación activa en la forma de moho se le llama **MICELIO**. Figura 1

Algunas hifas están divididas por tabiques transversales los cuales se denominan "SEPTOS" y forman el micelio tabicado. Estos septos presentan poros que permiten el paso del citoplasma y el núcleo, de ahí la razón de que las hifas no constan de células, sino de compartimientos.

Cada septo se encuentra relacionado con un corpúsculo de Woronin, que al parecer actúa como obturador de los poros para aislar los compartimientos cuando estos envejecen o se diferencian.

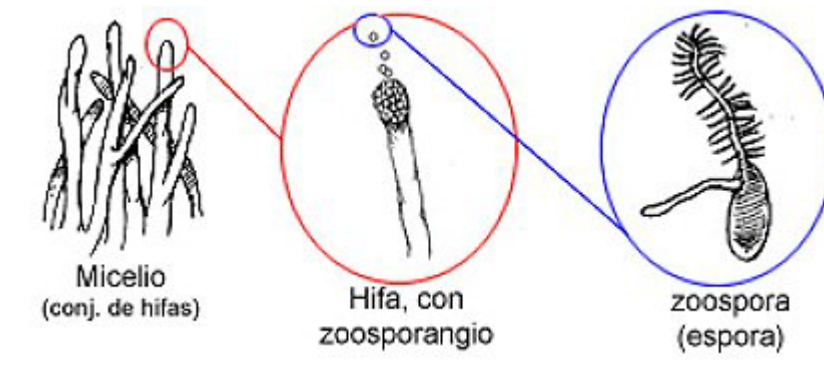


Figura 1. <sup>7</sup>

Por otro lado, los hongos que se encuentran en una fase saprófita micelial a 20-25°C y en respuesta a cambios ambientales pasan a una fase parasitaria de levadura a 37°C, o viceversa, se denominan DIMÓRFICOS (Ej., *P. braziliensis*).<sup>6</sup>

Algunos hongos producen levaduras y filamentos ambas formas pueden existir juntas y no necesariamente determinadas por la temperatura. Estos hongos se consideran POLIMÓRFICOS (ej. *Candida*).

### 2.1.3 Estructuras

La fina estructura de todos los hongos incluyen: cápsula, pared celular, membrana celular y el citoplasma el cual contiene a retículo endoplásmico, núcleos, nucleólos, vacuolas de depósito, mitocondrias y otros organelos.<sup>8</sup>

#### CÁPSULA

La cápsula es una cobertura externa y algunos hongos la producen. Es una capa de “mucus” la cual está constituida predominantemente de polisacáridos amorfos que pueden ser mucilaginosos y provocar que las células se adhieran entre sí.





La composición química, la antigenicidad y propiedades físicas como la viscosidad y la solubilidad de los polisacáridos capsulares de las diferentes especies varía.

La cápsula no parece afectar la permeabilidad u otras funciones de la pared y de la membrana celular. Sin embargo, debido a su naturaleza gelatinosa, el material de la cápsula puede influir en la proliferación del hongo al impedir la disociación de los brotes de las levaduras o de la dispersión de las levaduras en el aire o en el agua.

### PARED CELULAR

Es la estructura que le da forma, rigidez y fuerza al hongo, está compuesta por varias capas, en general se observan de 4 a 8, habitualmente la capa mas compacta y mejor organizada se encuentra cerca de la membrana y las capas mas externas suelen ser amorfas, menos organizadas y menos compactas.<sup>8</sup>

Está compuesta en un 80% por carbohidratos mientras que el 10 % son proteínas y glicoproteínas, estas proteínas incluyen enzimas involucradas en el crecimiento de la pared. También contiene lípidos como el ergostrol el cual es un ergosterol esencial

Su principal componente es la quitina la cual es insoluble en agua y forma conjuntos cristalinos de cadena paralela.

La mayor concentración de proteínas se localiza en las capas más próximas a la membrana celular.

Estas proteínas tienen gran cantidad de aminoácidos que contienen azufre y enlaces disulfuros. Los enlaces disulfuros son mas prevalentes en la pared de las hifas que en la pared de las levaduras, la reducción de estos enlaces se asocia en la transformación de la forma micelial a la forma de levadura.



Constituye el 15-30 % del peso seco del hongo. Es en general más gruesa en las levaduras (200 a 300nm) que en los mohos (200nm)

Cada vez más evidencias sugieren que la pared no solo es esencial para la proliferación y la supervivencia sino también dirige la patogenicidad micótica. Se ha demostrado que la pared celular de los principales hongos patógenos posee componentes que median la adherencia a las células del huésped, entre ellos a los fagocitos, a las células epiteliales y endoteliales.

### MEMBRANA CELULAR

Es la estructura que protege al citoplasma, regula la captación y secreción de soluto y facilita la síntesis del material de la pared celular. Contiene diversos fosfolípidos los cuales varían según las especies y cepas.<sup>8</sup>

Tiene una estructura de mosaico fluido (Bicapa lipídica, proteínas).

Contiene esteroides, estos son esenciales para la viabilidad de casi todos los hongos. Los principales esteroides micóticos son los ergosteroides y el cimosterol.

El principal antimicótico “la anfotericina B”, es un polieno que tiene mayor afinidad con el ergosterol. Es probable que la interacción de este antibiótico con los esteroides explique su efectividad contra los hongos y su toxicidad para el ser humano.<sup>9</sup>

### COMPONENTES CITOPASMÁTICOS

Las células micóticas tanto las levaduras como los mohos, a menudo contienen varios nucleólos.

Muchas hifas pueden considerarse multinucleadas, ya que la continuidad citoplasmática se mantiene.



Las mitocondrias de los hongos se asemejan a las de las células vegetales y animales. El número varía de forma considerable y se correlaciona con el nivel de actividad respiratoria. Figura 2

Por ejemplo el proceso de esporulación requiere un gran gasto de energía y es seguido por una reducción de la respiración, del número de mitocondrias y la actividad metabólica total.

En los tejidos, los hongos pueden disminuir su número de mitocondrias.

Muchas de las especies tienen vacuolas características las cuales pueden contener una variedad de enzimas hidrolíticas como también almacenan iones, metabolitos (aminoácidos, polifosfatos y otros compuestos).

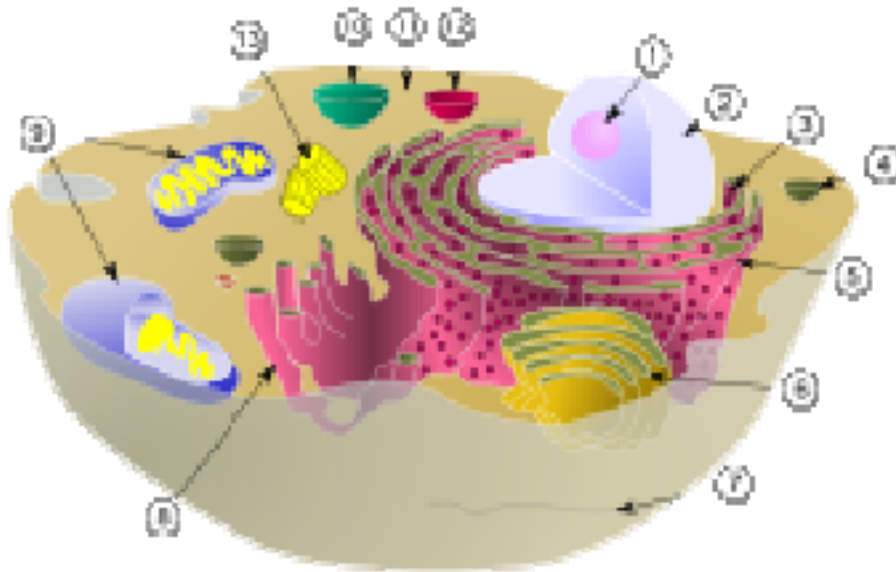


Fig. 2 Estructura de una célula eucarionte: 1. Nucleólo, 2. Núcleo, 3. Ribosoma, 4. Vesícula, 5. Retículo endoplasmático rugoso, 6. Aparato de Golgi, 7. Citoesqueleto (microtúbulos), 8. Retículo endoplasmático liso, 9. Mitocondria, 10. Vacuola, 11. Citoplasma, 12. Lisosoma. 13. Centriolo

10



Las principales toxinas que se han estudiado, son proteínas o glicoproteínas, la cual requiere la unión con la pared celular de la levadura blanco y es probable que involucren un segundo receptor en la membrana de la célula.<sup>8</sup>

Algunos hongos elaboran metabolitos secundarios que en general se trata de compuestos pequeños que no son esenciales para la viabilidad y que no tiene una función obvia o valor para la supervivencia. Los metabolitos secundarios incluyen un cierto número de compuestos con efectos biológicos diversos y marcados, como carcinogénicos (ej. la aflatoxina), toxinas (ej, la amanitina), antibióticos, sustancias anticancerosas y compuestos farmacológicamente activos (ej. la ertamina).

También encontramos en el citoplasma; aparato de Golgi, retículo endoplásmico, vacuolas y su núcleo en donde contienen el hongo su material genético, delimitado por una pared. Figura 2

#### **2.1.4 Reproducción**

La reproducción se realiza por medio de esporas y puede ser sexuada (teleomorfa) o asexuada (anamorfa). Los hongos que presentan ambas formas se llaman “holomorfos”.<sup>6,8</sup>

Por un fenómeno de pleomorfismo el hongo puede sufrir una mutación irreversible y así pierde sus órganos de reproducción y se transforma en un hongo veloso de micelio estéril (*Micellia sterillia*).

#### **REPRODUCCIÓN SEXUAL**

La reproducción de los hongos sigue el mismo patrón que en los eucariontes superiores.



El proceso es iniciado por un fenómeno llamado “PLASMOGAMIA”; por la cual dos núcleos haploides compatibles se juntan en la misma célula. Posteriormente los dos núcleos se fusionan para formar un núcleo diploide, dicho fenómeno se denomina “CARIOGAMIA”, el cual puede ocurrir inmediatamente después de la “plasmogamia” o retrasarse un poco, como en algunos hongos superiores.

Más tarde se produce la “MEIOSIS”; lo que da como resultado un intercambio genético, la reproducción y luego la división, con 4 núcleos haploide hijos. Figura 3

Dicha secuencia ocurre en todos los hongos que se ha descubierto un ciclo sexual, sin embargo existen muchas variaciones entre los diferentes tipos de hongos.

Algunos hongos producen órganos sexuales y gametos separados. En otros, los núcleos somáticos realizan la fusión sexual. En otras especies los núcleos en un solo tallo son aptos para la fusión, mientras que en otras, la compatibilidad sexual está determinada de forma genética y se requieren de tallos compatibles para el apareamiento.<sup>6,8</sup>

Dado que la secuencia de “plasmogamia”, “cariogamia” y “meiosis” no es un suceso continuo único en el caso de muchos hongos, es útil describir el ciclo de vida de un hongo:

- 1) HAPLOFASE: Durante la cual el tallo uninucleado o multinucleado contiene solo núcleos haploides.
- 2) DICARIOFASE: Donde dos núcleos haploide genéticamente diferentes ocupan cada célula del tallo.
- 3) DIPLOFASE: La cual se refiere al núcleo diploide formado como resultado de la “cariogamia”.

La mayoría de los hongos inferiores carecen de una “dicariofase” evidente y la haplofase es el estado predominante.



Mientras en algunos hongos superiores más complejos la “dicariofase” adquieren mayor importancia.

En algunas especies tanto la “haplofase” como la “dicariofase” ocupan partes significativas del ciclo de vida, y la esporulación asexual puede servir para propagar cualquiera de las fases.

Después de la meiosis los núcleos hijos se convierten en esporas sexuales.<sup>8</sup>

### REPRODUCCIÓN ASEXUAL

La reproducción asexual puede ocurrir simplemente como el crecimiento vegetativo y la expansión de una colonia de mohos o levaduras a medida que las células se multiplican. Cuando unas pocas levaduras o fragmentos de hifas son transferidos a un sustrato fresco, como se hace de rutina en el laboratorio cuando los hongos son transplantados de un cultivo a otro, la porción transferida prolifera para producir una nueva colonia.

Sin embargo la reproducción asexual habitualmente se refiere a la producción de esporas propagulos, que en general son resistentes a las condiciones ambientales adversas.

Las propiedades de las esporas que facilitan su dispersión a menudo son esenciales para la diseminación y la propagación del hongo en la naturaleza. Por ejemplo las esporas por lo común son secas y fácilmente transportadas por el aire. Algunas esporas están dotadas de una superficie rugosa para adherirse a los fomites o los animales que podrían transportarlas a los sitios.<sup>6</sup>

Los conidios son los principales propagulos o esporas asexuales. Los conidios son producidos por estructuras especializadas, las células conidiógenas y se clasifican de acuerdo con su proceso de desarrollo.



Si bien el mecanismo de la formación de los conidios a menudo no es discernible con la microscopía óptica de rutina, los conidios de muchos hongos son distintivos y pueden identificarse fácilmente.

Los tipos básicos de conidios son “TÁLICOS” y “BLÁSTICO”.

**1) CONIDIOS TÁLICOS:** Derivan de las células del talo o cuerpo del hongo es decir; que una hifa es delimitada por un tabique y se transforma en un conidio. Un ejemplo son las clamidosporas, la cual es una estructura unicelular de pared gruesa y grande formada por el aumento de tamaño de una hifa.

*Las clamidosporas* (clamidoconidias) pueden ser producidas en una posición lateral, intercalar o terminal en una hifa.

*Un Arthroconidio* es un conidio tálico unicelular producido por la condensación del citoplasma y del engrosamiento de la pared de la hifa. Con la maduración los arthroconidios se desecan y se fragmentan para formar un lote fácilmente aerosolizado de conidios de tamaños bastante uniforme.

La producción de arthroconidios, clamidosporas y otros taloconidios no es específica de una especie, un hongo dado puede producir ninguno o varios tipos de conidios tállicos.<sup>8</sup>

**2) CONIDIOS BLÁSTICOS:** En la formación de estos conidios, solo una parte de la célula conidiogénica contribuye al desarrollo de los conidios y la formación de éstos comienza antes de que sean delimitados por un tabique. Se reconocen dos tipos principales de conidios blásticos:<sup>8</sup>

A) HOLOBLÁSTICOS: En ésta todas las capas de la pared celular participan en el desarrollo de los conidios. Los brotes formados por casi todas las especies de levaduras, incluidas las pseudohifas, son ejemplos de estos conidios. El género de mohos *cladosporium* produce cadenas de conidios holoblásticos.



B) ENTEROBLÁSTICOS: En este caso solo la(s) capa(s) interna(s) de la pared celular o ninguna porción de la pared celular de las células conidiogénicas contribuyen al desarrollo de los conidios.

Diversas variedades o subtipos de conidiogénesis enteroblástica son importantes en la micología médica:

- Tétricos: Se desarrollan a través de un canal o un poro en la pared externa de la célula conidiogénica y la(s) capa(s) interna(s) en la formación de los conidios.
- Fiálides: Son células conidiogénicas que producen conidios a través de un orificio distal en la pared celular, pero ninguna porción de la pared celular contribuye a la pared celular de los conidios (fialoconidios). Algunos ejemplos de especies que producen fialoconidios son *Aspergillus*, *Penicillium* y *Phialopora*.
- Anélido: Es otra célula conidiogénica blástica, la cual elonga la producción de cada conidio y desarrolla cicatrices con forma de anillos en el punto de producción de los conidios.

Los conidios que no son liberados durante su producción (algunos son liberados por la fuerza) en general son liberados por desalojo físico o por la desintegración de las células adyacentes.<sup>8</sup>

Una hifa especializada que posee conidios o células conidiogénicas se denomina “conidióforo”.

Las estructuras asexuales de muchos de los hongos inferiores son producidas en una estructura similar a un saco denominado “esporangio”.

Figura 3

El esporangio se desarrolla en el extremo de un esporangióforo u las esporas formadas en su interior son llamadas “esporangiosporas”.





Con la maduración la pared o la membrana de los esporangios se rompen para liberar sus esporas. <sup>8</sup>

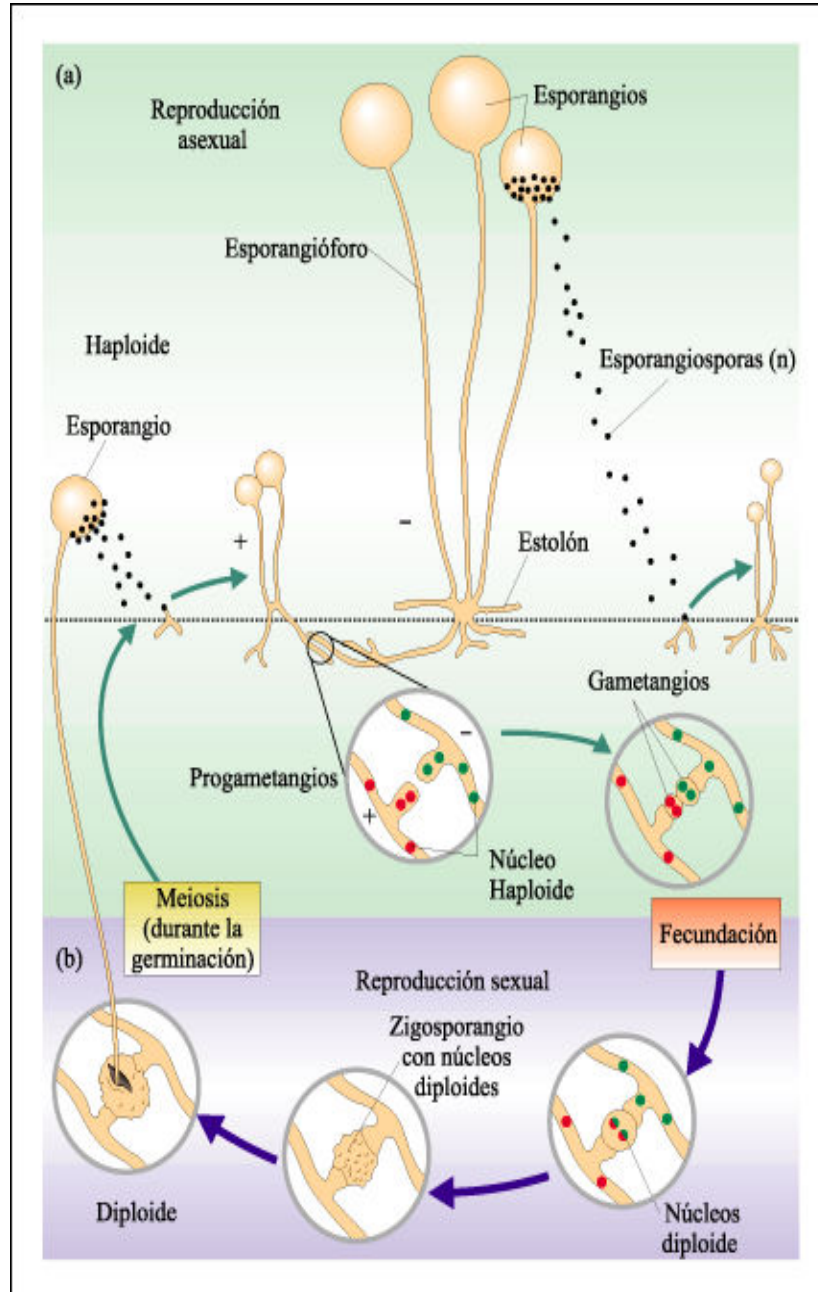


Fig. 3 Reproducción sexual y asexual del hongo. <sup>11</sup>



### 2.1.5 MICOSIS

Las infecciones causadas por hongos microscópicos se llaman “micosis” y toman su nombre depende de la parte del organismo que invadan, o del hongo que las causa.<sup>5</sup> Los hongos que provocan micosis, son alrededor de 100 y pueden ser de origen endógeno o exógeno. Los endógenos se encuentran en mucosas o tegumentos de individuos sanos y solo en condiciones especiales del huésped (inmunosupresión, diabetes, antibioticoterapia) se convierten en patógenos, un ejemplo es la *Candida*. Mientras que los exógenos viven fuera del ser humano o de los animales y excepcionalmente se convierten en patógenos.<sup>10</sup> La mayor parte de los hongos exógenos penetran por vía aérea o cutánea.

Según su localización, las micosis se clasifican en cuatro grandes grupos: Superficiales, Subcutáneas, Sistémicas y Oportunista.<sup>5,10</sup>

En general, las micosis SUPERFICIALES; se producen por contacto directo con el hongo o con una persona o animal infectado, afectan piel anexos y mucosas.

Las micosis SUBCUTÁNEAS por lo general se adquieren del ambiente y el hongo penetra por un traumatismo. (Ej. Esporotricosis, cromoblastomicosis).

En las micosis SISTÉMICAS; las esporas del hongo penetran por inhalación (Ej. histoplasmosis, paracoccidioidomicosis etc.) después ocurre una colonización y en la mayoría de las personas de áreas endémicas hay una infección pulmonar asintomática.

En éstas, se puede afectar piel o mucosas y extenderse a órganos profundos.

Las micosis OPORTUNISTAS son causadas por hongos saprófitos que se transforman en patógenos bajo diferentes condiciones del huésped.



## 2.2 TRACTO RESPIRATORIO

El conocimiento de las estructuras y configuración del tracto respiratorio tanto a nivel macroscópico como microscopio es necesario para una mejor comprensión en el trayecto de la posible vía de entrada del patógeno "*Paracoccidioides braziliensis*".<sup>15</sup>

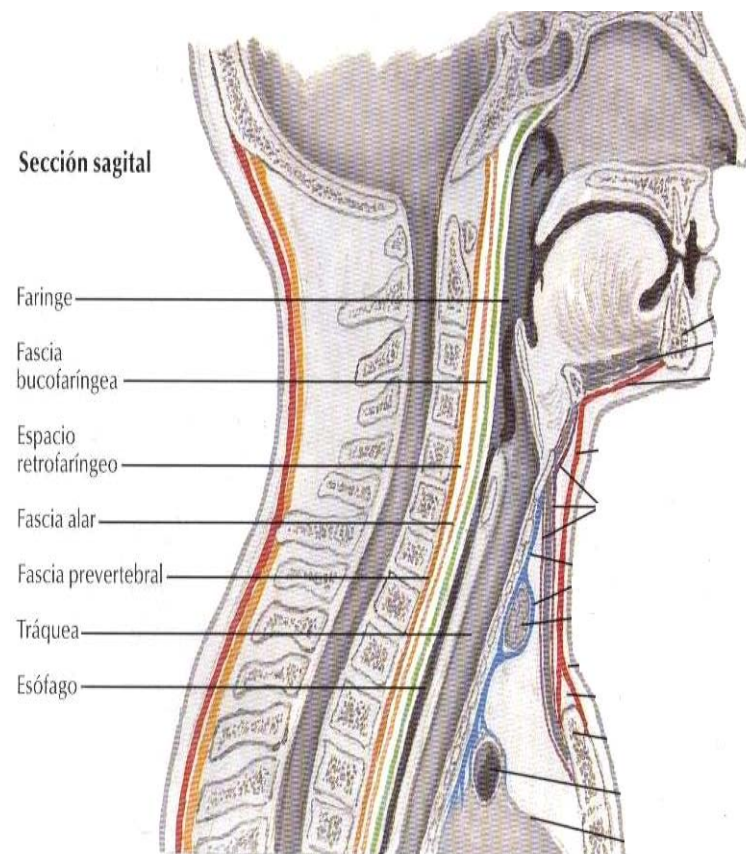
El tracto respiratorio se divide en dos porciones: "La porción conductora" (o tracto respiratorio superior) y "La porción respiratoria" (o tracto respiratorio distal).<sup>12</sup>

### 2.2.1 Porción conductora

Esta porción del tracto respiratorio se encarga de calentar, humidificar y limpiar las partículas extrañas el aire. Está formada por las fosas nasales, nasofaringe, laringe, tráquea y los bronquiolos principales, todas en situación extrapulmonar. Mientras que las estructuras que están en situación intrapulmonar y que forman parte del pulmón son: Los bronquios y los bronquiolos terminales.

En su inicio, el aire es aspirado por las **fosas nasales** (las cuales ofrecen una gran superficie para el inicio del calentamiento y la humidificación del aire y atrapamiento de partículas), pasa por la **nasofaringe** la cual es una continuación posterior de las cavidades nasales y a nivel del paladar blando se convierte el **orofaringe**, para así llegar a la zona laringea. (Figura 13). **La laringe**<sup>12</sup> tiene una arquitectura la cual se mantiene gracias a una serie de láminas cartilagosas (cartílago tiroides, cricoides y aritenoides) compleja con el fin de:

- Prevenir que el aire inspirado entre en el esófago.
- Prevenir que entre en la tráquea comida o líquido
- Permite la producción de sonido



**Fig. 4 Parte de la porción conductora en un corte sagital** <sup>13</sup>

Comprende tres regiones:

- LA EPIGLOTIS: Que lleva el aire inhalado hacia la tráquea y el pulmón, al tiempo que impide que la comida o bebida ingeridas lleguen a las vías respiratorias.
- CUERDAS VOCALES VERDADERAS: Responsables de la producción de sonido mediante la vibración.
- CUERDAS VOCALES FALSAS (ventriculares): Que modifican la naturaleza de los sonidos emitidos por la vibración de las cuerdas verdaderas.

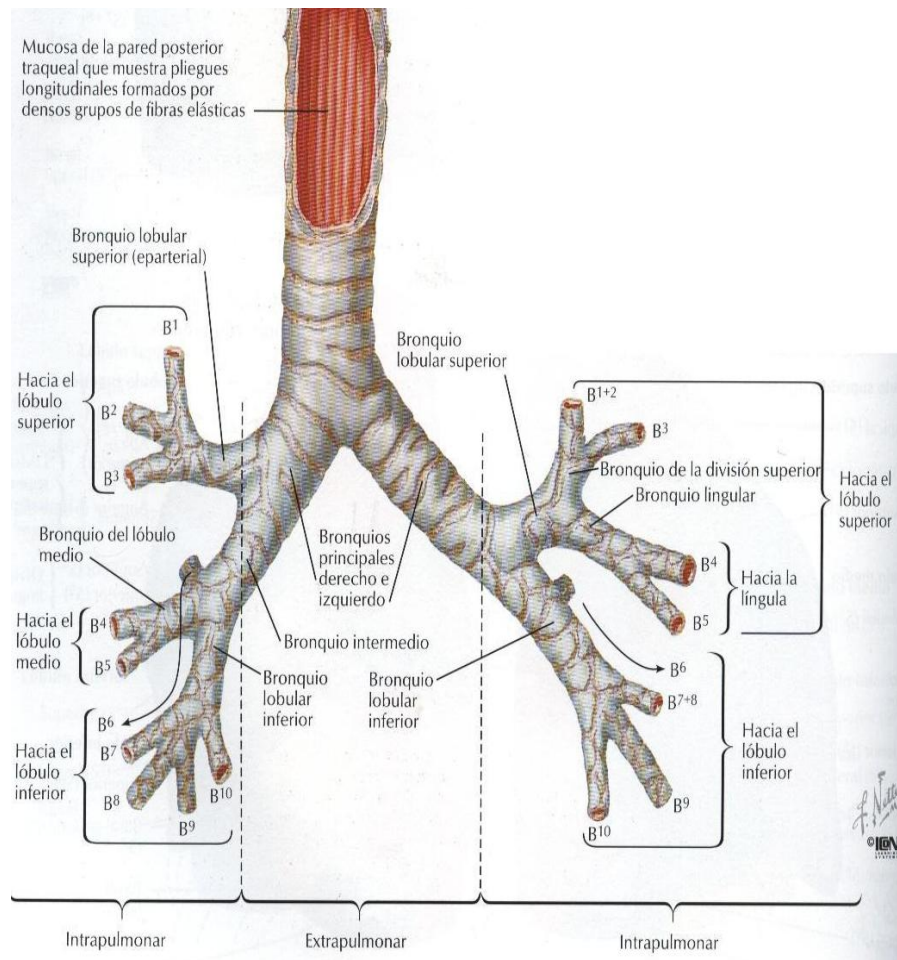
Por debajo de la laringe, la vía respiratoria continúa por la tráquea hasta introducirse en la cavidad torácica.



**La tráquea** está tapizada por una mucosa respiratoria y se apoya en un cartílago. Figura 4

Su tapizado interno es un epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado que contiene células caliciformes dispersas. La tráquea se bifurca en dos bronquios principales que son los tubos de mayor calibre del árbol bronquial.<sup>14</sup>

**Los bronquios principales:** En general su constitución y configuración, tanto externa como interna es muy parecida a la de la tráquea, sin embargo hay ciertas variaciones. Figura 5



**Fig. 5 Bronquiolos principales y lobulares.** <sup>13</sup>



La estructura básica de los bronquios comprende:

- Epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado
- Tejido fibrocolágeno subepitelial que contiene cantidades variables de glándulas seromucosas
- Cantidades variables de anillos cartilagosos variables.

Son dos bronquios principales, uno derecho y otro izquierdo. El derecho, es más corto y más amplio, se acerca más a la vertical y se encuentra en una posición más dorsal que el bronquio izquierdo.

En efecto el bronquio derecho mide solo 2 cm. pues alcanza mas pronto al pulmón, mientras que el del lado izquierdo, debido a que el pulmón está deprimido por presencia del lecho cardiaco, el bronquio izquierdo necesita recorrer 5 cm para llegar a él.

Los bronquios principales entran a los pulmones junto con las arterias pulmonares por el hilio pulmonar.

Su inervación procede de fibras del vago a través del laríngeo recurrente y ramillos directos, las fibras inhibitoras pertenecientes a la división simpática se incorporan a los ganglios cervicales y primeras torácicas.

Tiene inervación sensitiva para el reflejo tusígeno, pero no dan dolor ya que los bronquios son casi insensibles, son conducidos por fibras que también se incorporan al vago.

Están irrigados por medio de las arterias bronquiales, las cuales también están encargadas de la nutrición del parénquima.

Éstas son de 2 a 4 generalmente una derecha y otra izquierda estas arterias se desprenden de la cara ventrolateral de la aorta torácica e inmediatamente se localizan en la cara posterior del bronquio correspondiente, al cual acompaña a sus últimas ramificaciones.

Los vasos linfáticos hacen relevo en los linfonodos traqueobronquiales.<sup>12,</sup>

14,15



Posteriormente cada bronquio se divide en **bronquios lobulares**: cada uno de los cuales alcanza cada uno de los 2 lóbulos del pulmón izquierdo (bronquio lobular izquierdo superior e inferior) y cada uno de los lóbulos del pulmón derecho (bronquio lobular derecho superior, medio, e inferior). Cada uno de los 5 bronquiolos lobulares se divide en un número variable de **bronquios segmentarios**, que llevan aire a cada uno de los segmentos broncopulmonares donde los bronquios se dividen en un número todavía mayor de generaciones que terminan finalmente en los **bronquiolos**.<sup>12,14, 15</sup>

**Los bronquiolos** son conductos de la luz muy pequeños (menos de 1ml) en los que ya ha desaparecido la capa cartilaginosa. Están tapizados por un epitelio prismático simple con “células de clara”. Su pared es muy delgada.

**Los bronquiolos terminales** están revestidos por una capa de células cuboidales entre las que se sitúan células de clara. El componente estructural de su pared está muy reducido.

### 2.2.2 Porción Respiratoria

Esta porción está formada por los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos, los cuales están situados en el interior del lobulillo pulmonar. Todos estos conductos presentan evaginaciones en su pared que corresponden a alvéolos. La cantidad va aumentando progresivamente hasta alcanzar los sacos alveolares que son una agrupación de alvéolos.<sup>14</sup>

Los alvéolos son pequeñas cavidades de pared muy delgada que permiten el intercambio gaseoso, su pared está tapizada por dos tipos de células: Figura 6



- Los neumocitos I o células planas: Los cuales forman la mayor parte del revestimiento del alvéolo.
- Los neumocitos II o secretores: Los cuales son de morfología globulosa, intercalados entre los neumocitos I. Sintetizan el surfactante, sustancia que reduce la tensión superficial. <sup>14</sup>

Estos dos tipos celulares se apoyan en una membrana basal continua. Por fuera se localiza una densa red de capilares, originados de la arteria pulmonar, que constituye el eje del tabique interalveolar. En las zonas mas delgadas de estos tabiques llegan a fusionarse las membranas basales de los capilares y de las células epiteliales del alvéolo. <sup>12</sup>

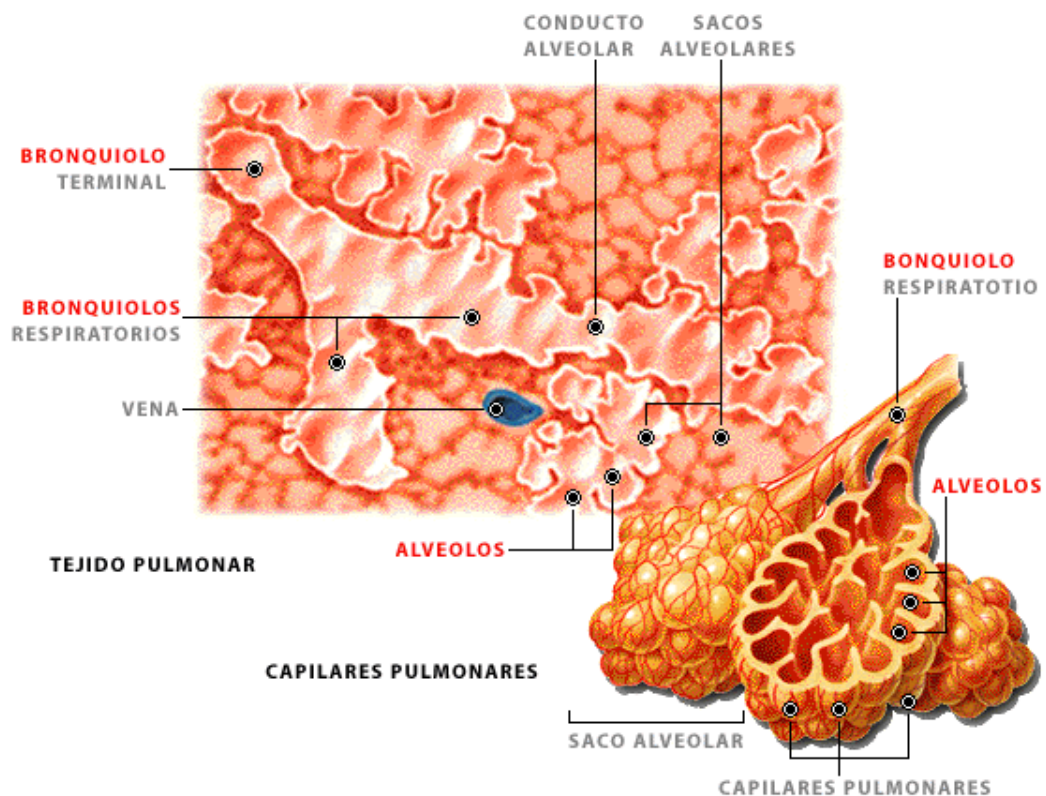


Fig. 6 Porción Respiratoria <sup>17</sup>





## 2.3. PULMONES

### 2.3.1 Anatomía

La cavidad torácica reúne 3 compartimientos: 2 laterales: Las cavidades pulmonares, que contienen a los pulmones y las pleuras, y 1 central: El mediastino que contiene otras estructuras torácicas (corazón, etc.) <sup>16</sup>

El pulmón derecho pesa aproximadamente 625 gramos y el izquierdo 567 gramos, pero existe una gran variación en el peso que depende de la cantidad de sangre que contengan en el momento de determinar su peso.

Figura 7

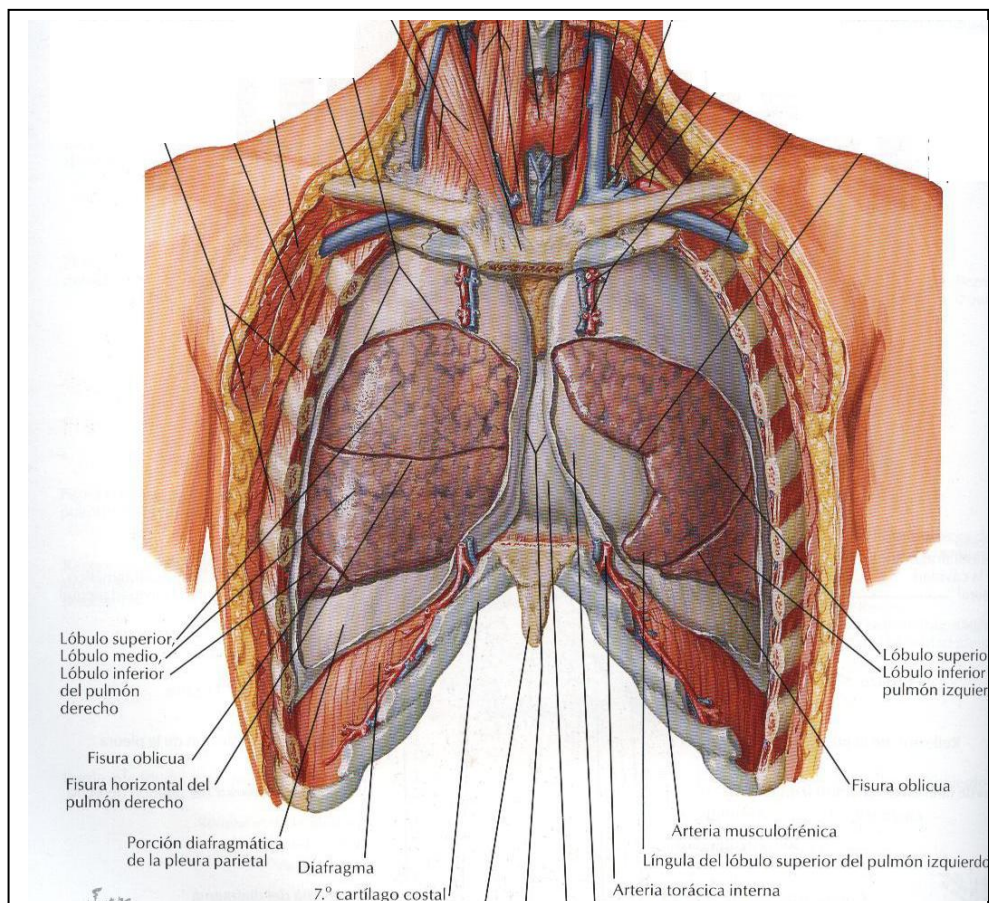


Fig. 7. Relación anatómica de los pulmones, en el mediastino <sup>13</sup>



La superficie de los pulmones es lisa con un color rojizo en el adulto y rosado en el niño, que conforme pasa el tiempo y según la contaminación ambiental se va tornando azulada y se forman puntitos negruzcos que en conjunto tienden a delinear el contorno poligonal de los lobulillos. Cada pulmón es de forma cónica y presenta un ápex o ápice, una base, tres bordes y dos superficies.

El ápice tiene como límite la huella de primera costilla a la que sobre pasa de 2 a 4 cm. en el plano central (en el derecho sobresale más que en el izquierdo. Presenta una vertiente medial y otra lateral; la primera se relaciona con la arteria subclavia y sus primeras colaterales, con el ganglio estelar del simpático y con el nervio espinal T1. La subclavia describe una concavidad que abraza al ápice, lateralmente se relaciona con la inserción del escaleno anterior y más distalmente, con el tronco inferior del plexo braquial.<sup>12, 14, 15,18</sup>

La base es amplia, cóncava y descansa sobre la superficie convexa del diafragma la cual separa al pulmón derecho del lóbulo derecho del hígado y al pulmón izquierdo del lóbulo izquierdo del hígado, estómago y bazo.

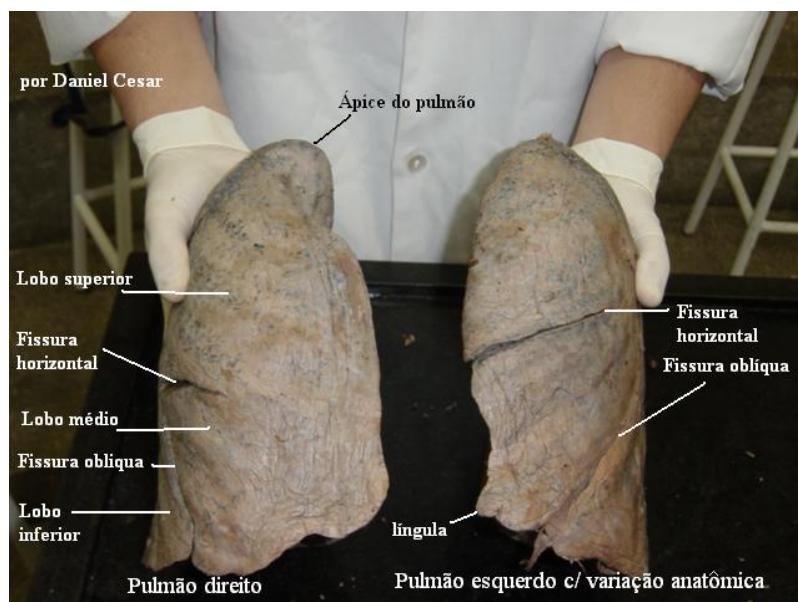
Lateralmente y en el aspecto dorsal, la base está limitada por un borde agudo que se proyecta hacia el seno frenocostal de la pleura. La superficie costal es lisa, convexa y se corresponde con la forma de la cavidad torácica, siendo más profunda por su cara dorsal que ventral.

La superficie mediastinal está en contacto con el mediastino y destaca en ella una depresión llamada "impresión cardiaca" la cual aloja al saco pericárdico. Por encima y atrás de esta cavidad, se encuentra una depresión triangular que corresponde al hilio donde los vasos y bronquiolos entran y salen del pulmón.<sup>16</sup>



Estas estructuras están revestidas por la pleura que por debajo del hilio forman el ligamento pulmonar.<sup>16</sup>

Los pulmones están divididos en lóbulos, 3 en el pulmón derecho: superior, medio, inferior y 2 en el pulmón izquierdo: superior e inferior, mediante fisuras que interrumpen su continuidad, estas fisuras, mas visibles en la cara lateral, avanzan en profundidad hasta muy cerca del hilio.



**Fig.8 Divisiones pulmonares**<sup>19</sup>



### 2.3.2 Embriología

En el embrión, el desarrollo de las vías respiratorias inferiores parte del piso de la faringe primitiva observándose un surco caudal en relación con las bolsas faríngeas. <sup>18</sup>

El surco da lugar a un divertículo laringotraqueal el cual se va elongando caudalmente hacia el mesénquima primitivo constituyéndose en un esbozo pulmonar primario. Los esbozos bronquiales se desarrollan por división por dicotomía progresiva y así se forman las vías segmentarias y distales. La ramificación progresiva siguiendo un orden, se realiza gracias al mesodermo circulante y su matriz extracelular en la cual hay factores solubles de crecimiento que activan genes de proliferación en los puntos de ramificación. El cartílago bronquial, músculo liso y tejido conectivo se derivan del mesénquima que rodea a los esbozos bronquiales. Se reconocen varias etapas del embriológico pulmonar las cuales se resumen la siguiente tabla:

<b>ETAPA</b>	<b>GESTACIÓN</b>	<b>EVENTO</b>
EMBRIONARIA	26 días a 6 semanas	Desarrollo de vías áreas mayores
PSEUDOGLANDULAR	6 a 16 semanas	Desarrollo distal hasta bronquiolos terminales
CANALICULAR	16 a 28 semanas	Desarrollo del acino y su vascularización
SACULAR	28 a 36 semanas	Subdivisión de sáculos por crestas secundarias
ALVEOLAR	36 semanas a 8 años	Adquisición de alvéolos

Tabla 1. Etapas embriológicas del pulmon. <sup>20</sup>



El desarrollo de las vías aéreas mayores, en la fase embrionaria, ocurre entre la tercera y sexta semana de gestación. Las etapas del desarrollo embriológico se describen de la siguiente forma: <sup>20</sup>

**ETAPA PSEUDOGLANDULAR:** Las vías aéreas pequeñas hasta el nivel de bronquiolos terminales (también conocidos como bronquiolos membranosos) se forman entre la sexta y la décimosexta semana; hacia la semana 16 después de la fecundación, la formación de las vías aéreas conductoras está completa. En esta etapa se forman las vías aéreas conductoras.

**ETAPA CANULAR:** Esta ocurre entre la semana 16 y 28. En esta se desarrollan los acinos y sus vasos; los bronquiolos terminales dan origen a los bronquiolos respiratorios, con sacos terminales que representan alvéolos primitivos.

**ETAPA SACULAR:** Se presenta hacia la semana 28 extendiéndose hasta la semana 36 de gestación. En esta fase se forman sáculos tapizados por células planas del tipo de los neumocitos de tipo 1.

Se forma la red capilar en el mesénquima circulante y se forman los vasos linfáticos.

**ETAPA ALVEOLAR:** Se inicia aproximadamente a las 36 semanas de gestación y se continúa hasta los 8 años de edad.

En esta etapa los alvéolos vascularizados se desarrollan completamente. Aunque esta fase inicia a la semana 36 de gestación, la presencia de alvéolos ya maduros se detecta hasta la quinta semana después del nacimiento.

Las pleuras viscerales y parietales parten de un primordio mesenquimatoso que rodea al pulmón en desarrollo. Las cavidades pleurales, pericardios y peritoneales se desarrollan como subdivisiones de las cavidades celómicas primitivas que se extienden a lo largo del embrión.



---

### 2.3.3 Inervación

Ésta se efectúa gracias a un plexo pulmonar anterior que acompaña a los vasos pulmonares, y a un plexo posterior, que es continuación del plexo bronquial.

De cualquier forma, ambos plexos están constituidos por ramas parasimpáticas y simpáticas, las primeras proceden del vago, y las segundas de los cuatro o cinco primeros ganglios de la cadena torácica.

Los estímulos simpáticos son inhibidores de la secreción y de la contracción del músculo no estriado, en cambio, las fibras vagales son probablemente excitosecretoras y su estímulo favorece la contracción de la musculatura bronquial.

Algunas fibras de las que se incorporan al vago son portadoras de estímulos sensitivos especiales, procedentes de los vasos, de la pleura visceral, y probablemente de los bronquiolos respiratorios y del alvéolo mismo.

La función de dichas fibras es compleja, pues interviene en la regulación de la tensión arterial, el ritmo cardiaco y los reflejos respiratorios y tusígenos. Figura 9

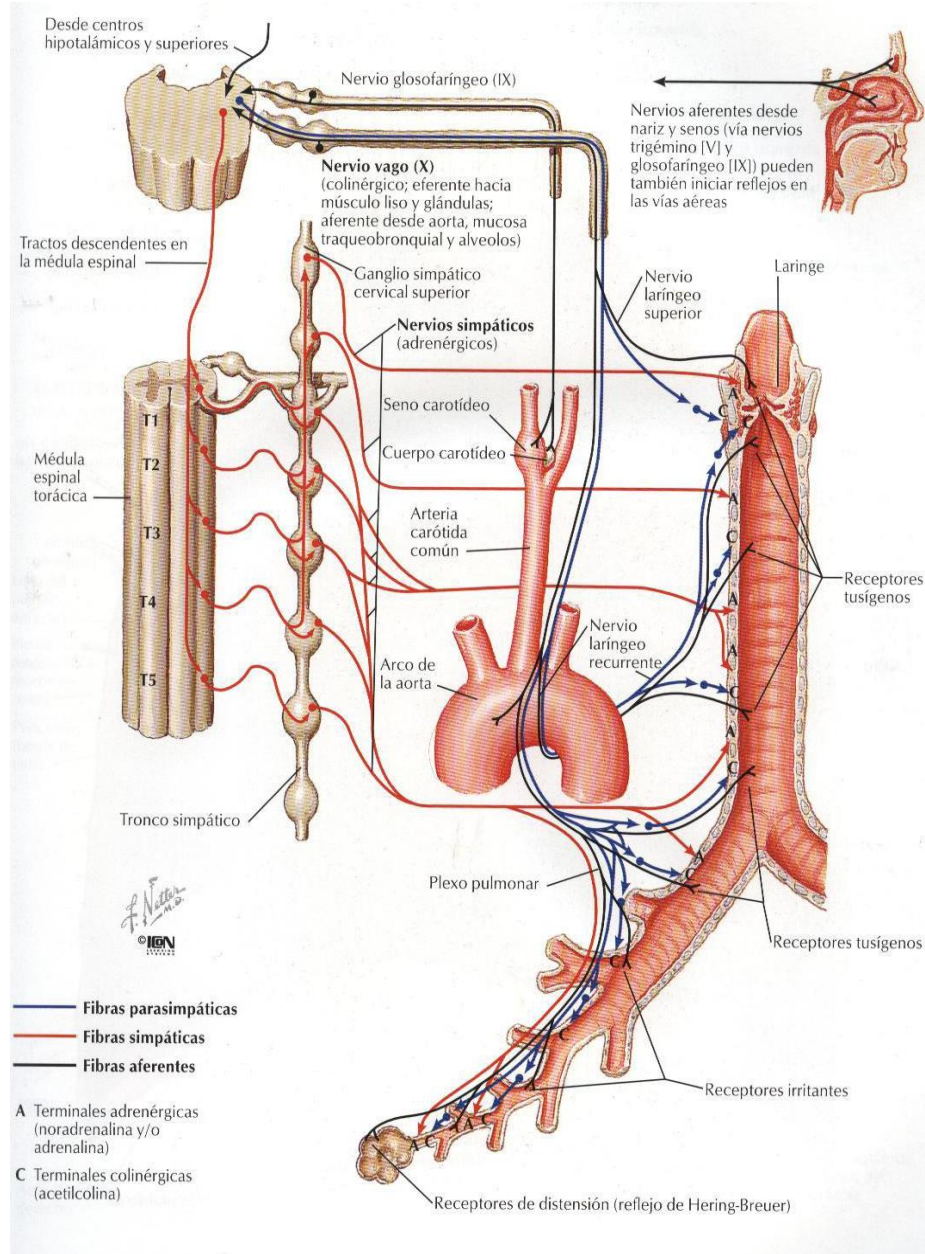


Fig. 9 Inervación pulmonar y bronquial <sup>13</sup>



### 2.3.4 Irrigación

La arteria pulmonar desempeña un importante papel en el intercambio gaseoso, más no así en la nutrición del parénquima. La irrigación es realizada por las arterias bronquiales; una derecha y con frecuencia dos izquierdas, que nacen de la aorta descendente (aunque también pueden nacer de un tronco común o de alguna de las intercostales). La circulación de retorno sigue dos caminos: las venas bronquiales transportan la sangre venosa procedente de los territorios hiliares y centrales de los bronquios, es decir, la zona correspondiente a las primeras divisiones de los bronquios segmentarios, a su vez el territorio periférico, donde están incluidas las últimas divisiones bronquiales y la pleura visceral, drena hacia las venas pulmonares. La circulación linfática del pulmón efectúa un primer relevo en los linfonodos broncopulmonares y en seguida lo hace en los peritraqueobronquiales.

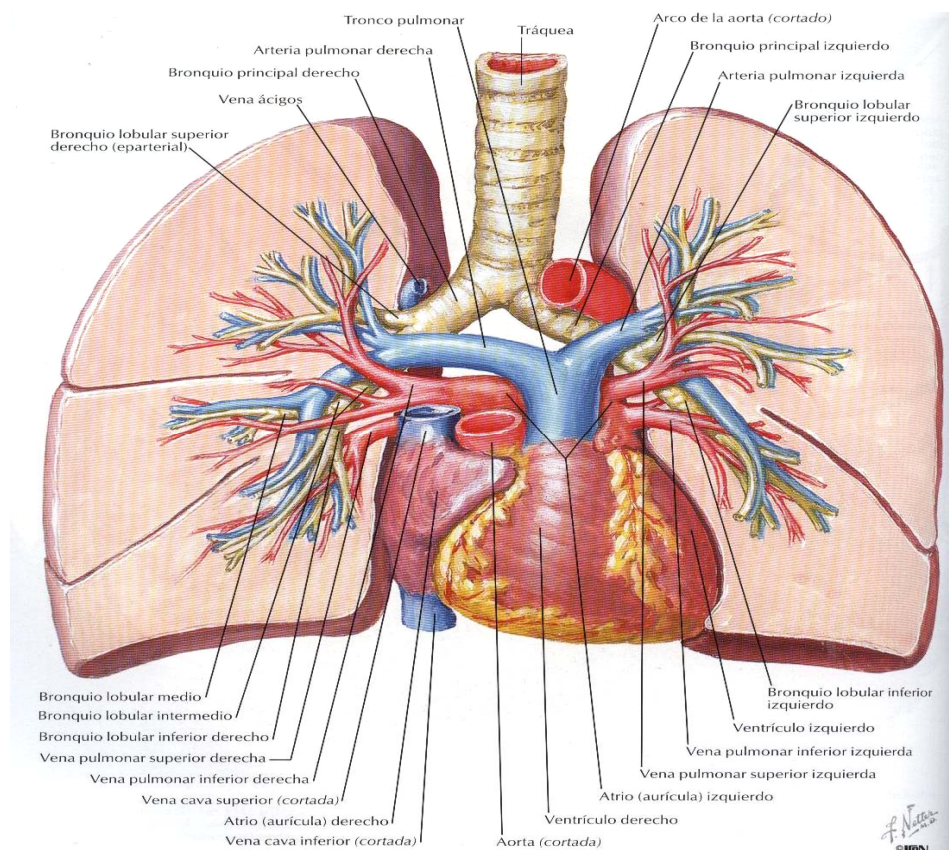






Fig.10 Irrigación pulmonar <sup>13</sup>

### 2.3.5 Pleuras

Las pleuras son los revestimientos formados por una membrana serosa, que cubren a los pulmones, y le permiten moverse sin fricción sobre las paredes del tórax u órganos vecinos. <sup>16</sup>

Se dividen en dos: Pleura visceral y Pleura parietal. Figura 11

#### PLEURA VISCERAL:

También es conocida como pleura pulmonar, la cual cubre íntimamente el pulmón y se adhiere a todas las superficies, incluidas sus superficies dentro de las fisuras horizontales y oblicuas y no se puede despegar de los pulmones. Confiere una superficie lisa y resbaladiza al pulmón, permitiéndole un movimiento libre sobre la pleura parietal. La pleura visceral se continúa con la parietal por el “**hilio pulmonar**”

#### PLEURA PARIETAL:

Tapiza las cavidades pulmonares y se adhiere a la pared torácica, el mediastino y el diafragma. Esta pleura se compone de 4 partes, las cuales tienen su nombre según su localización: Pleura costal, mediastinica, diafragmática y cervical.

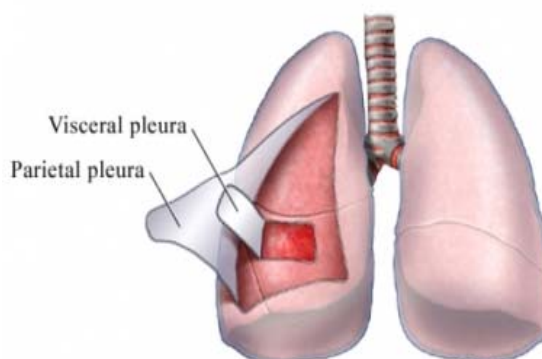




Fig. 11 Pleuras pulmonares <sup>21</sup>

## 2.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

La paracoccidiodomicosis es también conocida como: Granuloma paracoccidoidal, Blastomicosis Sudamericana, Blastomicosis brasileña, Enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida. <sup>3</sup>

Es una micosis sistémica endémica de Latinoamérica aunque es más prevalente en Sudamérica que en Centroamérica, desde México hasta Argentina aunque existen algunas áreas donde no ha sido reportada, tales como las islas del Caribe, las Guyanas, Chile, Belice y Nicaragua. Los países que registran el mayor número de casos son Brasil, Colombia y Venezuela. <sup>22</sup>

Con lo que respecta a México, el estado que ha reportado mayor número de casos es Veracruz y los demás estados del Golfo de México, seguidos de Puebla, Oaxaca, Guerrero, Michoacán, Querétaro y San Luís Potosí. <sup>23</sup>



Fig. 11 Principales estados en México donde se han reportado casos. <sup>25</sup>



Se han reportado casos fuera de las áreas endémicas sin embargo los pacientes han manifestado haber vivido en algún momento en alguna de las zonas endémicas, lo que sugiere un período de latencia prolongado, incluso décadas, entre la adquisición de la infección y el desarrollo de la enfermedad del paciente.

Se presenta con mayor frecuencia en climas húmedo tropicales, con vegetación exuberante.

*Paracoccidioides brasiliensis* se desarrolla bien en suelos ácidos con gran cantidad de material orgánico en proceso de descomposición, por lo que las áreas sembradas de café u otros cultivos que desprenden gran cantidad de follaje son propicios para su desarrollo. Por esta razón se presenta en pacientes que realizan trabajos rurales (agricultores, campesinos, etc.) como también en inmigrantes de las zonas endémicas o excursionistas.

Los factores que predisponen a un individuo a adquirir la infección son la desnutrición y el alcoholismo. <sup>24</sup>

Hay mayor incidencia en pacientes de sexo masculino que en pacientes del sexo femenino 15 a 1. Lacaz revisó 1506 pacientes infectados encontrando la mayoría de los casos entre 30-50 años, así como que 1344 eran hombres y 110 eran mujeres. <sup>26</sup>

En las mujeres la infección se presenta antes de la menarquía o después de la menopausia ya que el patógeno *Paracoccidioides brasiliensis* tiene receptores para el 17-b-estradiol en el citoplasma y la hormona femenina estradiol, inhibe la transformación de micelio a levadura del *P. brasiliensis*, el cual es un paso indispensable para que se establezca la infección, por tanto esta hormona juega un papel protector. <sup>27</sup>

Es una micosis rara en niños, aproximadamente el 4 % de los casos, en los cuales llega a ser mortal debido al poco desarrollo del sistema inmunológico en esta población de pacientes.

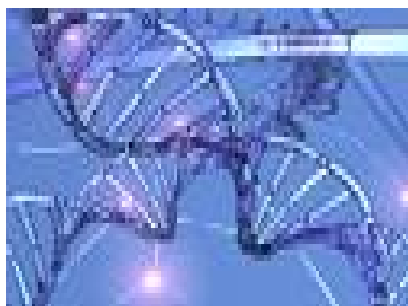


No hay evidencia de transmisión de persona a persona.

Dentro de los factores predisponentes encontramos: alcoholismo, mala alimentación, tabaquismo y factores genéticos (todavía en reciente estudio).

Por otro lado, artículos recientes que hablan sobre el genoma del *P. brasiliensis*, mencionan la posible existencia de un gen autosómico dominante parecido al Nramp gen (el cual da resistencia contra el *Mycobacterium salmonella*), el cual determina la predisposición a presentar o no la Paracoccidioidomicosis.<sup>28</sup>

Continuando con dichos estudios, la revista *Mycopatologi*, en el 2008, publicó un artículo sobre el gen Pbgp43 del *P. brasiliensis* como marcador genético, en el cual se realizó un análisis multilocus del genoma y se detalla su poliformismo. Dicho análisis se complementó con un estudio experimental realizado en ratones, y se estudiaron tanto los que presentaron la enfermedad como los que fueron resistentes a ella. En donde se concluyó que el curso de la Paracoccidioidomicosis está bajo control genético por un gen autosómico dominante el cual controla la resistencia o la susceptibilidad. Los ratones resistentes llevan un gen llamado Pbr, el cual actúa fuertemente contra las células Th1, en los cuales se presentó la resolución de la enfermedad. Por otro lado los ratones que sí la desarrollaron, llevaban un gen llamado Pbs. Figura 13<sup>29</sup>



**Fig. 13 Genoma del *P. brasiliensis*** <sup>30</sup>



Cabe mencionar que desde los primeros casos presentados se han realizado distintos estudios en laboratorio, teniendo como objetivo determinar experimentalmente, la vía de entrada del hongo *P. brasiliensis* al organismo, considerándose la inhalación de la forma micelial, la más aceptada.<sup>4</sup> Explicando que por esta vía el patógeno se aloja en los alvéolos pulmonares y debido a la temperatura del cuerpo se diferencia en las formas parasitarias, lo cual es un paso fundamental para el establecimiento de la infección y su posible diseminación a mucosas y órganos.<sup>31</sup>

Sin embargo algunos autores consideran las membranas mucosas de la cavidad bucal y de la faringe como puerta de entrada del *P. brasiliensis* y con muy poca frecuencia la entrada por inoculación primaria a través de algún órgano dentario con caries (absceso apical).<sup>32</sup> Mientras que otros autores explican que el posible ingreso del hongo al organismo es por traumatismos bucales debido a las costumbres de ciertos individuos de masticar hojas y de limpiarse los dientes con fragmentos de vegetales, así como llevar la limpieza ano-rectal con hojas.<sup>3</sup>

Es de importancia mencionar que dentro de los casos reportados, uno de ellos, publicado en el "The Journal Dental Practice" en Julio del 2007, se narra un caso clínico en el cual la Paracoccidioidomicosis se presentó en un hombre de 58 años de edad, *el cual solo presentaba lesiones bucales sin ningún tipo de manifestaciones pulmonares.*<sup>33</sup> Dichas lesiones eran granulomatosas (características de la enfermedad) localizadas en el piso de la boca, paladar duro, desarrolladas durante 2 años. El paciente presentaba asimetría facial debido al edema del labio y a la linfadenopatía.

Uno de los aspectos interesantes, es que a pesar de que el paciente había fumado durante 6 años, no había evidencias de alteraciones pulmonares (tos, fiebre, etc).



---

Se le realizó una biopsia de las lesiones bucales cuyo resultado fue la identificación del hongo *P. brasiliensis*.

Mientras que en estudio radiográfico pulmonar y en la broncoscopia, no se observó ninguna alteración.

Éste como otros casos presentados sigue dejando en duda la vía de entrada y las lesiones pulmonares como primo infección.



# CAPÍTULO 3

## *Paracoccidioides brasiliensis*



## CAPÍTULO 3 *Paracoccidioides brasiliensis*

### 3.1 GENERALIDADES

El patógeno *Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo dimórfico que en fase micelial es un saprófito del suelo, en especial en ambientes húmedos o acuáticos.<sup>34</sup>

El tamaño de las células de este patógeno varía de 10 a 60  $\mu\text{m}$  y se observa que tiene muchas yemas que hacen protrusión a través de la pared celular.<sup>32</sup> La comunicación entre la célula madre y las hijas es delgada y cónica.

La fase filamentosa crece lentamente in vitro entre 25 a 30°C, tras un período de incubación de 2 a 4 semanas. Se observa la presencia de colonias blancas que finalmente adoptan un aspecto aterciopelado. También se pueden observar colonias arrugadas de color marrón o grisáceas claras cuando envejecen (en el laboratorio, no deben considerarse maduras las colonias hasta que lleven por lo menos un mes de incubación).<sup>22, 32</sup> Los aspectos microscópicos son variables e inespecíficos.

En el 2005, la revista "Mycopatologi" publicó un artículo<sup>35</sup> en donde mencionan las características observadas en el patógeno tras su aislamiento de esputo, lesiones mucocutáneas y ganglios, las cuales son:

- ✚ Se describe la pared celular con un espesor medio de 179  $\text{m}\mu$ , una membrana citoplasmática con actividad pinocítica,
- ✚ Múltiples núcleos y sus poros nucleares.
- ✚ Mitocondrias en número de 40 a 50 y un retículo endoplásmico escaso.



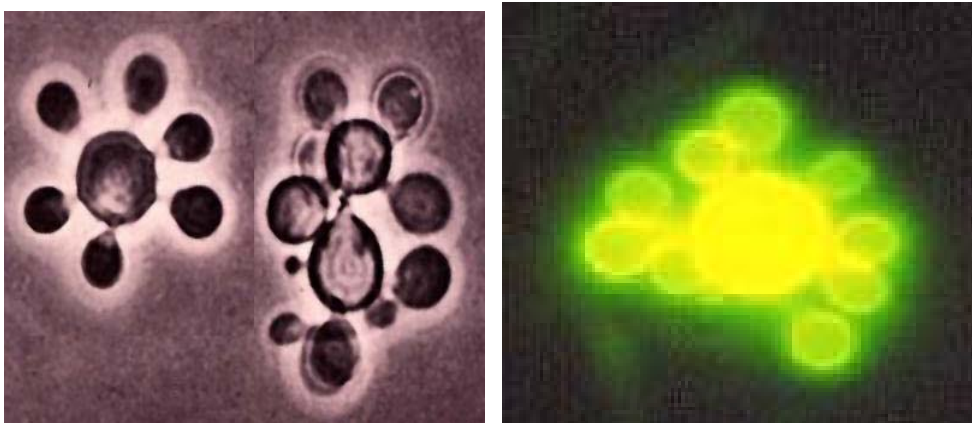


- ✚ Vacuolas que tienen un contenido de alta densidad electrónica identificadas como lípidos y figuras mielínicas, aparentemente en íntima relación con las vacuolas osmiofílicas
- ✚ En las formas jóvenes, el *Paracoccidioides* es intensamente osmiofílico, disminuyendo posteriormente la misma, a medida que el hongo empieza a esporular.
- ✚ Posteriormente aparece una zona central granulosa que crece hasta que ocupa todo el tamaño del hongo en las formas viejas.<sup>36</sup>

El *Paracoccidioides brasiliensis* produce diversas conidias que incluyen: clamidosporas, artroconidias y conidios únicos. Puede presentar ausencia de conidias, las cuales pueden no producirse durante 10 semanas.<sup>35</sup>

Produce múltiples brotes y cada uno está adherido a la levadura madre por una base estrecha. Las levaduras son grandes de 30 a 60  $\mu\text{m}$  de diámetro. Estas formas se han denominado rueda de timón de barco.<sup>22</sup>

Figura 1



**Fig. 1** Microscópica de la forma de levadura del *P. brasiliensis* denominada “Rueda de Timón”<sup>38,39</sup>



## 3.2 FACTORES DE VIRULENCIA

El hongo *Paracoccidioides brasiliensis*, como algunos otros patógenos, ha desarrollado factores de virulencia que le permite establecerse en los tejidos del organismo y diseminarse durante la enfermedad. Dentro de los cuales encontramos a la pared celular, las conidias, la formación de melanina, su antígeno Gp43 y su fracción lipídica F3b.

### 3.2.1 Pared celular

La pared celular del *P. brasiliensis* representa el 80 % de su peso seco varía en composición, particularmente con respecto a los carbohidratos. La quitina es común tanto en la fase micelial como en la de levadura, aunque 3 veces más abundante en la fase levaduriforme.<sup>36</sup>

Los polímeros de glucosa, se organizan principalmente como  $\alpha$ -1,3-glucanos en la pared celular de la fase patogénica (95%) y de  $\beta$ -1,3-glucano (5%). El  $\alpha$ -1,3-glucano juega un papel importante en la relación hospedero-parásito en *P. brasiliensis*, ya que se encuentra en grandes cantidades en cepas virulentas y en muy bajas cantidades (menos del 3%) a medida que la cepa disminuya su virulencia de manera proporcional. Por lo tanto, se ha propuesto que el  $\alpha$ -glucano de la periferia de *P. brasiliensis*, puede jugar un papel como capa protectora en contra de los mecanismos de defensa del hospedero, siendo éste un tipo de control bioquímico de patogenicidad, basándose en la incapacidad de las células fagocíticas en digerir el  $\alpha$ -1,3-glucano.

Estos mecanismos de virulencia fueron también propuestos para *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis*.

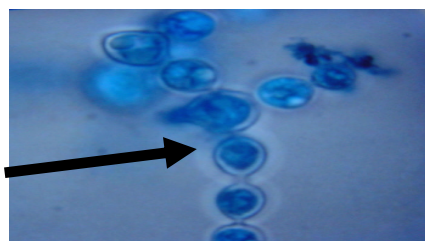


Fig. 3 Pared celular de *P. brasiliensis*<sup>37</sup>



### 3.2.2 Conidias

Las Conidias o conidiosporas son las esporas asexuadas externas. Tomando en cuenta el dimorfismo del *Paracoccidioides brasiliensis*, diversos artículos han demostrado que las conidias inhaladas pueden adaptarse dentro de los macrófagos alveolares y realizar su transformación a levadura.

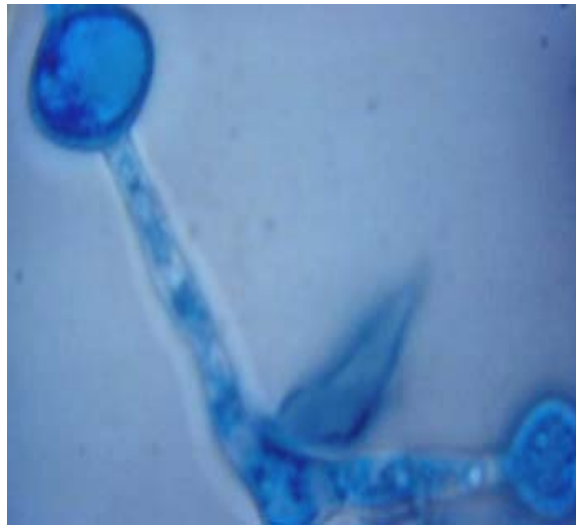


Fig. 4 Imagen microscópica de las blastoconidias <sup>37</sup>

Se ha demostrado que al separar las conidias del micelio que les da origen; fueron capaces de convertirse en levadura bajo el efecto de la temperatura (37°C temperatura corporal). <sup>40</sup>

Tal como menciona el artículo “Capacidad infecciosa de las conidias de *Paracoccidioides brasiliensis*” publicado por la Corporación de investigaciones biológicas de Colombia en el 2008. En el cual inocularon conidias del patógeno en ratones. <sup>41</sup> Donde se obtuvieron los siguientes resultados:

- Entre las primeras 6 y 12 horas, las blastoconidias habían cambiado de aspecto ya que se observaban más redondeadas.
- A las 18 horas se llevó acabo la conversión de conidias a levadura en el pulmón.



- El 85% de los ratones había desarrollado la forma progresiva pulmonar, mientras que el 35 % presentó diseminación al bazo y en menor porcentaje a otros órganos.
- Presencia de infiltrado bronconeumónico de células gigantes y granulomas, así como levaduras del patógeno *P. brasiliensis* en multiplicación activa.
- Cambios en el parénquima pulmonar.
- Después de 8 a 12 semanas postinfección, cuando la formación de granulomas era aparente, las fibras de colágeno aumentaron de tamaño en el 83% de los ratones.
- Desorganización de las fibras de colágeno tipo II lo cual llevó a una fibrosis.

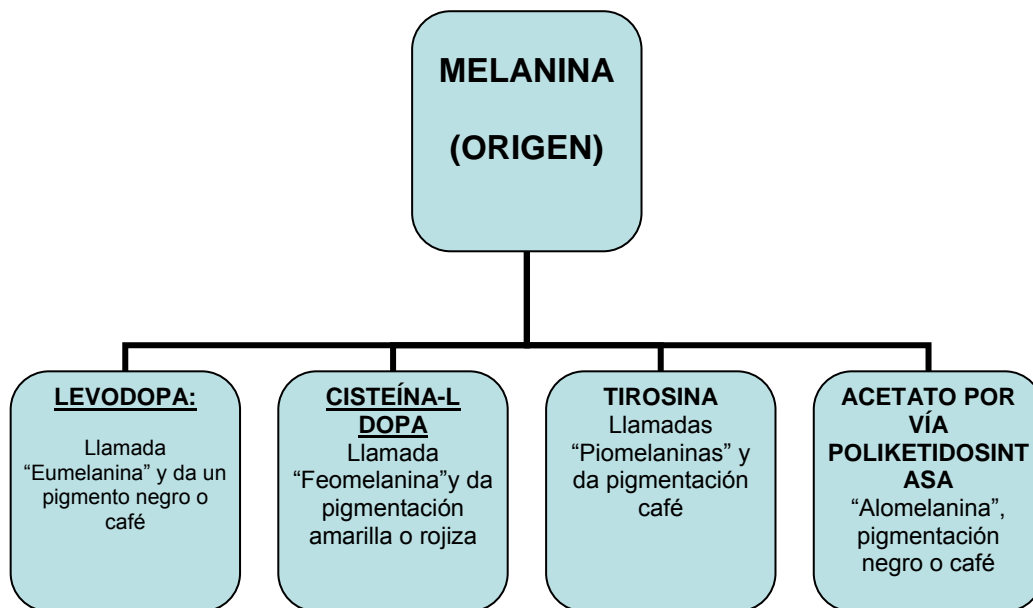
Existen artículos publicados que mencionan que uno de los más importantes factores de virulencia por parte del hongo son el número y tipo de conidias que penetran durante la infección, siendo las blastoconidias mucho más virulentas que las artroconidias.<sup>42</sup>

### **3.2.3 Formación de melanina**

La melanina es un pigmento de color negro o pardo negruzco en forma de gránulos que existe en el protoplasma de ciertas células de los vertebrados. En los humanos, se encuentra en el cabello, en el recubrimiento de la retina, la piel, en la médula adrenal, en la zona reticular de la glándula adrenal, oído interno y en la sustancia negra. La melanina es producida por melanocitos, los cuales son células derivadas de la cresta neural que se encuentran en la capa basal de la epidermis. Aunque los seres humanos generalmente poseen una concentración similar de melanocitos en su piel, estos se expresan en algunos individuos y en algunas razas más frecuentemente



La melanina puede derivar de:



Recientemente, en julio del 2008, la Universidad de Medellín de Colombia, estudiando y observando al patógeno *P. brasiliensis* encontró que dicho hongo produce el pigmento "melanina" en presencia de L-dopa in Vitro. <sup>43, 44</sup> Por tanto prosiguieron estudiando a los *P. brasiliensis* melanizados y no melanizados; se obtuvieron los siguientes resultados.

➤ Dicho pigmento forma un escudo contra las enzimas hidrolíticas.
➤ Le confiere al patógeno, la característica de atracción o secuestro de proteínas de defensa del huésped.
➤ Protección contra otros agentes oxidantes.
➤ El <i>P. brasiliensis</i> melanizado se fagocita mal, incluso en presencia del sistema de complemento.
➤ Esta melanización provocó interferencia entre la unión de la pared del hongo y la pared del macrófago.



Los autores del artículo mencionan que la producción de melanina que disminuye la capacidad fagocítica se presenta por los siguientes mecanismos:

1. Por la alteración del potencial “Z” de membrana.
2. Disminución de concentraciones de calcio.
3. Disminución del consumo de oxígeno.

Sin embargo, también encontraron relación entre la melanización del patógeno y la resistencia a ciertos fármacos antimicóticos. Los resultados fueron:

- La melanina formó una especie de malla con pequeños poros que solo permite que los anticuerpos los tapen y así los antimicóticos de gran tamaño no pueden introducirse al patógeno.
- Los *P. brasiliensis* melanizados redujeron significativamente la sensibilidad a la Anfotericina B y quedaron protegidos contra: ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol y Sulfametazol.

Cabe mencionar que la literatura refiere algunos otros patógenos productores de melanina y su resistencia a los antimicóticos:

<b>PATÓGENO</b>	<b>ANTIMICÓTICO</b>
<i>Blastomices dermatitis</i>	Anfotericina B
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Anfotericina B, Fluconazol, Caspofunginas
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Anfotericina B, Fluconazol, Caspofunginas
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Anfotericina B, ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol y Sulfametazol.



Cabe destacar el importante papel de la inmunidad frente a la invasión de distintos patógenos. La misma Universidad de Medellín de Colombia en el mismo año, menciona que ya se han reportado por primera vez la formación de anticuerpos monoclonales de isotopo IgG1 contra la melanina de dichos patógenos, sin que mencionaran más información.<sup>43,</sup>  
44

### 3.2.4 Antígeno GP43

La literatura define a un “ANTIÍGENO” como aquella sustancia susceptible a desencadenar una respuesta inmunológica, es decir, puede o no desencadenarla. Por tanto diversos estudios han obligado a establecer una nueva definición de términos para aclarar la sustancia que desencadena una respuesta inmune.<sup>45</sup>

El término “INMUNÓGENO” es el actualmente preferido para indicar una sustancia o un material que estimulará una respuesta inmunitaria en un huésped. Mientras que los inmunógenos que originan hipersensibilidad por la estimulación específica de la producción de anticuerpos IgE se llaman “ALERGENOS”.

Con lo que respecta a este tema cabe mencionar un artículo publicado en enero del 2009 por la revista “Microbes and infection”, cuyo objetivo fue entender el papel del inmunógeno Gp43 (glicoproteína 43) en el establecimiento y la patogenicidad de la enfermedad.<sup>46</sup>

Las glicoproteínas son moléculas compuestas por 1 proteína unida a uno o varios carbohidratos simples o compuestos. Figura 5



Fig. 5 Glicoproteína (proteína unida a dos carbohidratos).<sup>47</sup>



Dicho estudio se realizó en ratones en donde demostraron lo siguiente:

- Los péptidos de la glicoproteína fueron capaces de influir en la fagocitosis y en la inflamación.
- Se presentaron mecanismos de evasión durante la instalación de la infección primaria inhibiendo la fagocitosis (el péptido 4 y el 3). El P3 inhibió la liberación de Óxido Nítrico por los macrófagos.
- La glicoproteína actúa como un agente antiinflamatorio principalmente en la fase aguda

### 3.3. FACTORES DE DOBLE FUNCIÓN

#### 3.3.1 Fracción lipídica F3 y F3b

Como se mencionó anteriormente, la membrana del hongo está formada por ergosterol, fosfolípidos, etc. Figura 6

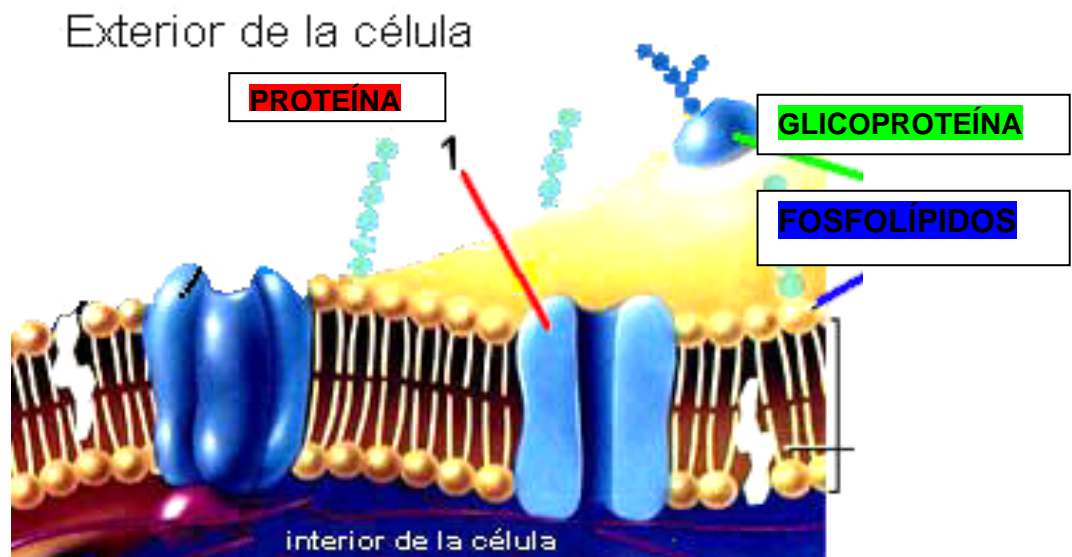


Fig. 6 Fosfolípidos de la membrana celular <sup>48</sup>





Los **fosfolípidos** son un tipo de lípidos, compuestos por un glicerol, al que se le unen dos ácidos grasos y un grupo fosfato.

Estos Fosfolípidos también desempeñan el papel de agonista de los receptores de los macrófagos alveolares.

En mayo del 2008, la revista de “Mycopatología” publicó los resultados tras estudios efectuados en ratones, cuyo objetivo fue determinar la influencia de las porciones lipídicas de la membrana del *P. brasiliensis* en las funciones fungicidas.<sup>40</sup> Se nombraron 4 principales fosfolípidos:

- F1: fosfolípido unido a un lípido de cadena corta
- F2: glicolípidos de cadena corta
- F3: glucosilfosfatidinositol anclado a glicoproteínas
- F3b: glicolípido de cadena larga

En el artículo se menciona que los macrófagos alveolares tienen receptores los cuales son específicos para el hongo *P.brasiliensis* y son llamados “TLR4”. El patógeno interactúa con dichos receptores para ganar el acceso a los macrófagos alveolares (en el cual se aloja y realiza su reproducción), escapando así de los mecanismos fungicidas de la inmunidad innata.<sup>40</sup>

Por otro lado el macrófago presenta receptores para diversas estructuras (ej. TLR2 lipoproteínas y peptidoglucanos).

Los resultados finales fueron los siguientes:

- Cuando el receptor TLR4 del macrófago interactuó con las fracciones lipídicas F1 y F2: aumentó la capacidad fagocítica del macrófago.
- Mientras que cuando el receptor lo hizo con las fracciones F3 y F3b disminuyó dicha capacidad

A lo cual se concluyó que dependiendo de la fracción lipídica con la que interactúe el macrófago, será el curso de la enfermedad.



# **CAPÍTULO 4**

## **RESPUESTA INMUNE EN LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS**



## **CAPÍTULO 4 RESPUESTA INMUNE EN LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS**

### **4.1 INMUNIDAD INNATA**

El Journal of the America Medical Asociacion Immunological menciona que el sistema inmune está constituido por una extensa y compleja serie de elementos ampliamente distribuidos. Está diseñado para proteger al organismo de los agentes patógenos extraños, en tanto que no responde de forma adversa frente a los componentes propios, es decir distingue entre lo propio y lo impropio (en condiciones normales).<sup>31</sup>

Dentro de la inmunidad innata encontramos a la primera línea de defensa (barreras físicas, anatómicas, moléculas secretorias y a componentes celulares. Entre las barreras físicas y anatómicas se encuentran la piel y las capas epiteliales internas, el movimiento de los intestinos y las oscilaciones de los cilios bronco-pulmonares. En asociación con estas superficies protectoras están los agentes químicos y biológicos), la fagocitosis (en donde encontramos a los macrófagos), al sistema del complemento y a la inflamación.<sup>49</sup>

En la Paracoccidiodomicosis, la primera línea de defensa es la producción de moco en su intento de ser el vehículo para transportar al patógeno por las vías respiratorias y sacarlo del cuerpo humano.<sup>18</sup>

#### **4.1.1 Papel del Macrófago y del Óxido Nítrico**

Si el patógeno evade la primera línea de defensa (producción de moco y movimientos ciliares) y logra llegar, por inhalación, a los alvéolos pulmonares, encontrará a lo macrófagos alveolares.

Como es bien sabido, los macrófagos se originan de “células pluripotenciales” de la serie granulocito-monocítica que con ayuda del Factor de crecimiento (GM-CSF) forma los llamados “promonocito”, que



tras división celular se diferencian en “monocitos” los cuales duran en la médula ósea menos de 24 horas para así circular por la sangre (en donde su vida media es de 70 horas) para llegar a distintos tejidos en donde se establecen los cuales, aumentan su tamaño, el número de organelos aumentan tanto en número como en complejidad, comienzan a producir altas cantidades de enzimas líticas, adquieren capacidad fagocítica y son llamados “MACRÓFAGOS”.

Sin embargo esta denominación difiere según el tejido donde se localicen (en el hueso se llaman osteoclastos) y en el caso del pulmón se denominan “Macrófagos Alveolares”.

Los macrófagos alveolares protegen al pulmón de la invasión de agentes extraños. Tienen una vida media de 2 meses con 20 días. Son activados con la llegada de agentes extraños e inactivados por el TGFb, el cual es un factor que se expresa en el tejido de las células epiteliales del pulmón y funciona como regulador de proceso.

El macrófago rápidamente detecta al *P.brasiliensis* y lo captura dentro de la célula y comienza a producir Óxido Nítrico e Interleucinas, mediante la estimulación dada por el Interferón gama (INF-g) y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa).

**ÓXIDO NÍTRICO:** Es conocido también como “monóxido nitrógeno”, “óxido nitrógeno”. Es un gas incoloro, poco soluble en agua. Se descubrió, en 1987, que el cuerpo humano produce pequeñas cantidades de éste. Es sintetizado por la enzima “Oxido Nítrico Sintetasa” (NOS). Esta enzima NOS es llamada CONSTITUTIVA (cNOS)<sup>52</sup> si es liberada en condiciones normales y las células que comúnmente la producen son las células endoteliales y neuronas. Mientras que si es liberada en condiciones patológicas o inflamatorias es llamada INDUCIBLE (iNOS) y es producida por macrófagos, células endoteliales y algunas neuronas.



El Óxido Nítrico actúa como neurotransmisor, mediador de la inflamación, contribuyendo en el control del tono vascular y aumentando la actividad fagocítica de los macrófagos.<sup>50,52</sup>

**INTERLEUCINAS:** Son proteínas que regulan funciones de las células tanto de las que las producen, como de otras. Son producidas en mayor cantidad por los macrófagos activados y los linfocitos. Reciben su nombre según las células que las produzcan:<sup>49,51</sup>

- CEL. HEMATOPOYÉTICAS: “**INTERLEUCINAS**”.
- MONOCITOS: “MONOCINAS”.
- LINFOCITOS: “LINFOCINAS”

La Universidad de Medellín de Buenos Aires en el 2000 publicó un artículo en donde explica el papel del Óxido Nítrico en conjunto con el macrófago alveolar.<sup>50</sup> En el cual menciona que una vez producido el Óxido Nítrico por el macrófago, éste le confiere la mayor parte de su función fagocítica y que dependiendo del sistema inmune del paciente y de la virulencia del patógeno, determinará si el *P. brasiliensis* es fagocitado en un corto tiempo.

Artículos anteriores a éste mencionan dos contradicciones:

1. “Que el Óxido Nítrico es producido por el macrófago para que se lleve a cabo la fagocitosis”.
2. “El Óxido Nítrico debe ser inhibido para disminuir el daño tisular, aumentar la inmunidad y así llevar a cabo la fagocitosis”. FIGURA 1

Sin embargo, la importancia del artículo, radica en la demostración experimental y explicación de dicho evento, en el cual afirma que dichos acontecimientos son ciertos.<sup>50</sup> El estudio se realizó en ratones, en los cuales se determinó lo siguiente:

- ✚ El Oxido Nítrico es producido por el macrófago para que se lleve a cabo la fagocitosis ( como mencionan una parte de los artículos pasados)
- ✚ Si, dependiendo de los factores de virulencia, el patógeno resiste la fagocitosis, se sigue produciendo Óxido Nítrico (ON) por los



macrófagos y este ON se transforma en sustancia citotóxica, provoca inmunosupresión y disminución de las células del bazo.

- ✚ Dicho proceso pasa de la siguiente manera: Los neutrófilos liberan un Anión Superóxido involucrado en la destrucción del ON. La interacción del Anión y del ON produce peroxinitrito, que a su vez libera radicales “Hidroxilo” y “Nitrito”. Los cuales están involucrados en el daño tisular (como mencionan otra parte de los artículos pasados).

Artículos recientes mencionan que no siempre se causa daño tisular, que eso dependerá de la situación anti-oxidante del “Peróxido de Nitrito”. Para comprobarlo se observaron dos sucesos:

1. En el primero se colocó “Peróxido de Nitrito” directamente sobre las plaquetas suspendidas en solución fisiológica. En donde se obtuvo como resultado: agregación plaquetaria y daño celular.
2. En el segundo se realizó la unión de las mismas sustancias, pero añadiendo pequeñas cantidades de Albúmina o Glutathione. En el cual se obtuvo que el “Peróxido de Nitrito” no produjo daño y sin embargo fue capaz de regenerar el ON y funcionar como protector celular. Figura 1

Se concluyó que tanto el daño celular, se puede prevenir si se añade al sistema una solución de tioles, ya que estos regeneran al ON.

Se continúan realizando estudios sobre el tema dentro de los cuales se siguen dando contribuciones en otras divisiones médicas.

Sin embargo con lo que respecta a la Paracoccidioidomicosis, Bocca y colaboradores también demostraron que la producción de óxido nítrico por macrófagos activados, actuaba en contra el *P. brasiliensis*, lo cual sugirió que el ON es importante para la eliminación del hongo. <sup>50</sup>



MACRÓFAGO ALVEOLAR

SÍNTESIS DEL ON



SÍNTESIS DE ON

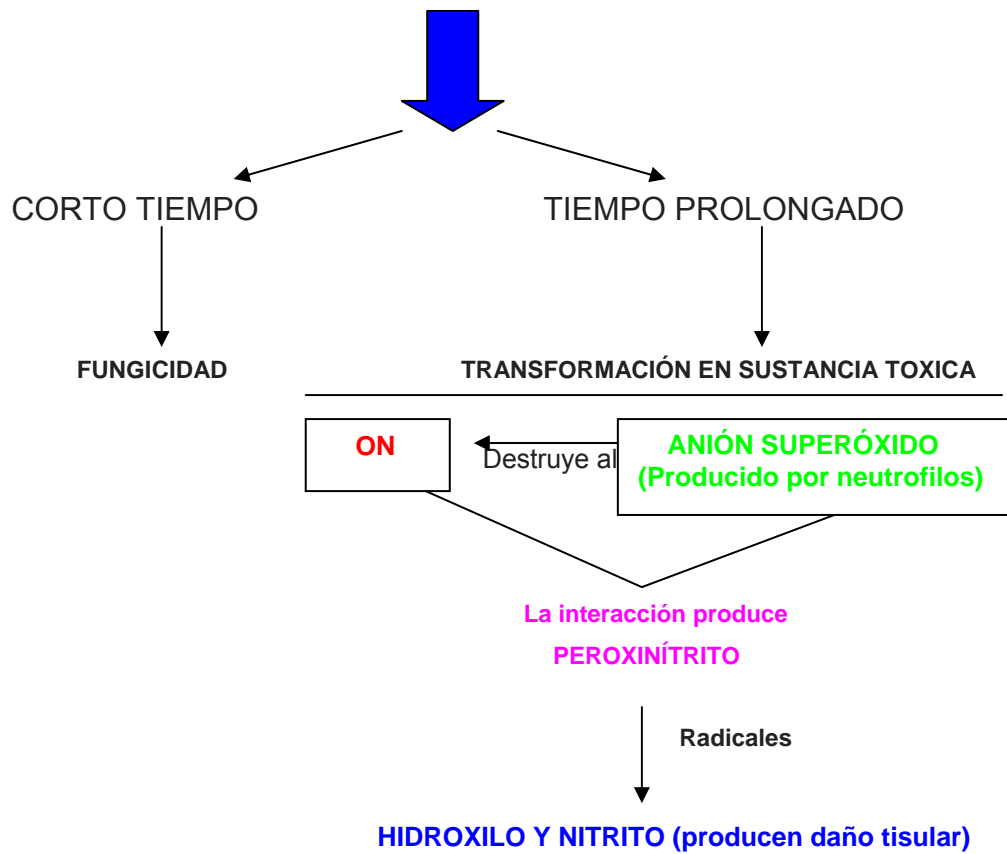


FIGURA 1. Interacción del macrófago y del óxido nítrico



Sin embargo, ha sido reportado que durante el curso de la infección por *P. brasiliensis*, el ON induce inmunodepresión (como se mencionó anteriormente), manifestado por depresión de la respuesta proliferativa de las células del bazo y una disminución de la expresión antigénica, lo cual también ha sido reportado por Macmicking y colaboradores, quienes determinaron que el ON influye sobre los macrófagos de ratón, restringiendo la expansión de células T.<sup>52</sup>

Estos estudios han revelado que macrófagos murinos activados con INF- $\gamma$  eliminan las conidias de *P. brasiliensis* a través del mecanismo oxidativo del ON dependiente de L-arginina, demostrándose que el efecto de conversión de conidia a levadura no se producía cuando se inhibía la síntesis de ON por adición de arginasa. A nivel de los alvéolos pulmonares, el ON no parece estar envuelto en la actividad fungicida contra las conidias de *P. brasiliensis*. Los resultados sugieren que, aunque el ON es importante para eliminar el hongo, la activación de la producción de ON en la infección por *P. brasiliensis* contribuye a la aparición de la inmunosupresión observada durante el curso de la infección

Enzimas en el interior del macrófago destruyen al antígeno procesándolo en pequeñas fracciones llamados péptidos antigénicos. A veces este proceso por sí solo es suficiente para eliminar al invasor y otras células del sistema inmunológico deben unirse a la lucha, lo cual será tratado en la inmunidad adquirida.





## 4.2 INMUNIDAD ADQUIRIDA

La inmunidad adquirida se obtiene mediante el desarrollo de anticuerpos como consecuencia de un episodio infeccioso previo o por la transmisión de anticuerpos de la madre al feto a través de la placenta o al recién nacido a través del calostro.<sup>49</sup>

La inmunidad adquirida le confiere al organismo características de: activación de linfocitos B y T, Memoria, Especificidad (reconocimiento de lo propio e impropio, involucra a las inmunoglobulinas)

**LA ESPECIFICIDAD** está mediada por los receptores de superficie de los linfocitos T y B específicos para los antígenos a través de los anticuerpos.

53

**LA MEMORIA** se manifiesta en el momento en el que después de un segundo contacto con el antígeno se presenta una respuesta anamnésica aumentada. En este caso se trata de una memoria “positiva”. Sin embargo en otras situaciones la primera exposición al antígeno, modifica el sistema, de tal manera que el segundo estímulo determina una respuesta inmunogénica menor o incluso una falta de respuesta. Esto se conoce como respuesta “negativa” o “tolerancia inmunogénica adquirida”

**LOS LINFOCITOS** se originan de células madre primitivas localizadas en la médula ósea de huesos largos. Posteriormente se diferencian en Células B y T inmaduras y mediante un sistema de atracción específica migran a otros tejidos linfáticos para diferenciarse en linfocitos maduros. Los linfocitos T inmaduros, por vía sanguínea llegan al timo donde maduran. En el caso del linfocito B madura dentro de la medula ósea y de aquí se aloja en distintos tejidos como son los ganglios linfáticos, Bazo, etc.



**Los linfocitos T** constituyen entre el 60 y 70 % de los linfocitos totales, están programados genéticamente para reconocer antígenos específicos unidos a las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células B y células dendríticas) mediante un receptor específico (TCR). Este receptor consiste en un heterodímero unido por enlace disulfuro, el 95% está formado por una cadena polipeptídica alfa y otra beta. Mientras que el porcentaje restante está formado por una cadena delta y gama.

Cualquiera que sea la cadena, van a estar unidos a un grupo de 5 cadenas de polipéptidos por enlace covalente, formando el llamado COMPLEJO MOLECULAR CD3. Las proteínas CD3 no son variables, pero intervienen en la transducción de señales hacia la célula T.<sup>49</sup>

Además de las células CD3, las células T expresan otras muchas moléculas no polimórficas asociadas a su función, éstas se pueden dividir en dos grandes grupos:

1. **FUNCIONALES:** Entre ellas están las CD4 (colaboradoras) y CD8(citotóxicas)
2. **ACCESORIAS:** Tales como CD2, CD11, CD28, CD40.

Hoy se sabe que las Células T necesitan dos señales para ser activadas:

- 1) Cuando el TCR capta al antígeno y los correceptores CD4 y CD8 potencializan la señal.
- 2) Cuando la molécula CD40 interactúa con la porción B7-1 B7-2 expresadas por las células presentadoras de antígeno( que en el caso de la Paracoccidioidomycosis la célula presentadora de antígeno es el macrófago alveolar).

**Las Células CD4:** funcionan como reguladores principales (tanto en los linfocitos como en los macrófagos, y en las células NK) a través de la secreción de citocinas. En los últimos años se han descubierto dos poblaciones funcionales distintas de estas células colaboradoras CD4:



- ✚ Th1: las cuales sintetizan interferón (IFN) e interleucina 2 (IL2).
- ✚ TH2: sintetizan IL4 e IL5.

En la Paracoccidioidomicosis, después de que el macrófago alveolar elaboró al inmunógeno gp43, lo presenta en la superficie y el inmunógeno procesado es reconocido por el receptor TCR del linfocito T. Posteriormente comienza la expansión clonal de las distintas células T y la liberación de distintas interleucinas (influyentes en la inflamación).<sup>40</sup>

**Los linfocitos B** constituyen entre el 10 y 20% de la población de linfocitos circulantes. Se localizan en la médula ósea, ganglios linfáticos, amígdalas, bazo, etc.

Al igual que las células T, presenta receptores CD40 el cual interactúa con el CD40 de los linfocitos B esta interacción es fundamental para la maduración y la secreción de anticuerpos IgG, IgA e IgE.<sup>33</sup> Figura 2

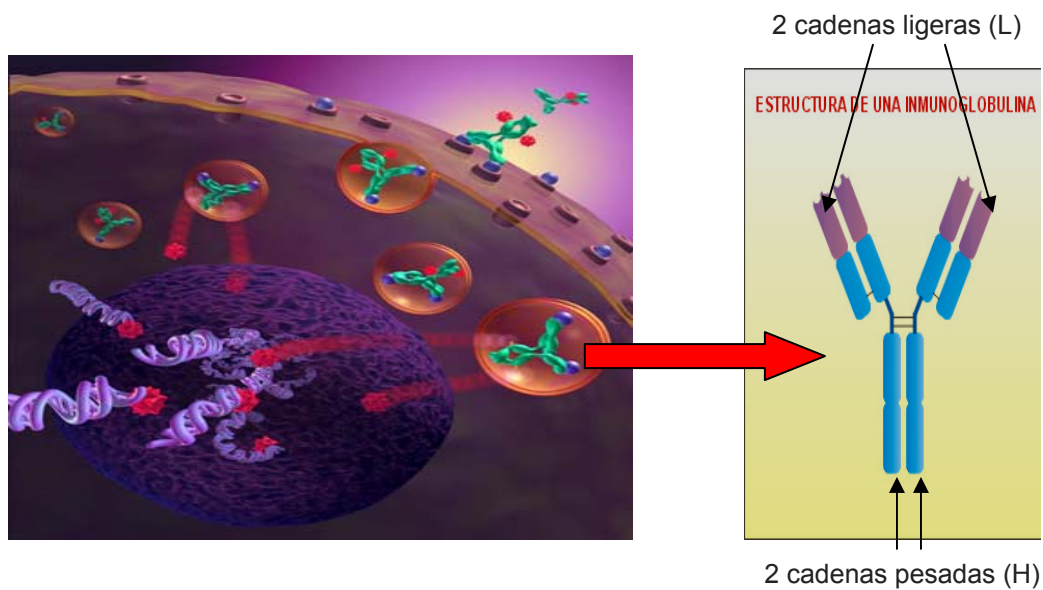
La IgG: Es la mas abundante (80%), se une rápidamente con el macrófago y neutrófilos, provocando la destrucción del patógeno.

La IgA: Conforman el 13% de las inmunoglobulinas, se encuentra en secreciones serosas y mucosas, como son la leche y las lágrimas, protege la superficie corporal y los conductos secretores.

La IgM: Es el 6% de las Ig, se localiza en las membranas de los linfocitos B, se manifiesta en la respuesta primaria activando el sistema del complemento.

La IgD: Es el 1% de las Ig, es la primera secretada por los Linfocitos B.

La IgE: Se encuentra en concentraciones muy bajas, aumenta en procesos alérgicos y reacciones de sensibilidad.<sup>49</sup>



**Fig. 2 LINFOCITOS B LIBERANDO INMUNOGLOBULINAS** <sup>54</sup>

Estos anticuerpos se liberan en la circulación para encontrar y unirse a más inmunógenos y evitar que el *P. brasiliensis* se pueda multiplicar.

La revista Scielo en el 2001, reportó que en pacientes con Paracoccidioidomicosis, no existe deficiencia en la producción de anticuerpos, como anteriormente se creía, ya que se han encontrado adecuada producción de IgE, IgG, IgA. <sup>31</sup> Como también se demostró en estudios experimentales realizados en ratones, un aumento en la mortalidad en aquellos a los que se les estimuló una baja producción de anticuerpos, mientras que aumentaron los sobrevivientes cuando se les introdujo líquido rico en anticuerpos. Concluyó manifestando el papel indispensable que juegan los anticuerpos para la supervivencia en la Paracoccidioidomicosis.

El artículo explica la producción de los anticuerpos en la Paracoccidioidomicosis:

- Cuando el *P. brasiliensis* invade los tejidos y su inmunógeno es procesado por los macrófagos, comienzan a producirse anticuerpos dirigidos contra dicho inmunógeno y son llamados anti-gp43.



- 
- Por otro lado los anticuerpos antiidiotipos (son los que llevarán la imagen interna del antígeno) inducirán inmunidad para el antígeno no expuesto con anterioridad.

Souza y colaboradores en el 2001 demostraron en pacientes lo siguiente:

- Estos anticuerpos antiidiotipos pueden ser detectados en pacientes que presentan el antígeno antigp43.
- En las formas agudas, el 88% de los casos presentó altos niveles de anticuerpos antiidiotipos.
- En las formas agudas, el 29% de los casos también presentó altos niveles de estos mismos anticuerpos.
- Mientras que la forma clínica unifocal, el 70% de los casos hubo una disminución de anticuerpos antiidiotipos.

En lo cual concluyeron que los anticuerpos antiidiotipos están relacionados con la severidad de la enfermedad, es decir estos anticuerpos dejan de producirse cuando la enfermedad se vuelve crónica.

31



### 4.3 FORMACIÓN DE GRANULOMAS

La revista Scielo, en el artículo “Respuesta inmune en la Paracoccidioidomicosis”, explica que la evidencia directa e indirecta parece indicar que el granuloma causado por *P. brasiliensis* está íntimamente relacionado con la respuesta inmune del huésped. <sup>31</sup> figura 3 Este granuloma puede representar una respuesta inmune específica del tejido del huésped hacia el *P. brasiliensis*, para destruir, bloquear y circunscribir al parásito y prevenir su multiplicación. <sup>31</sup>

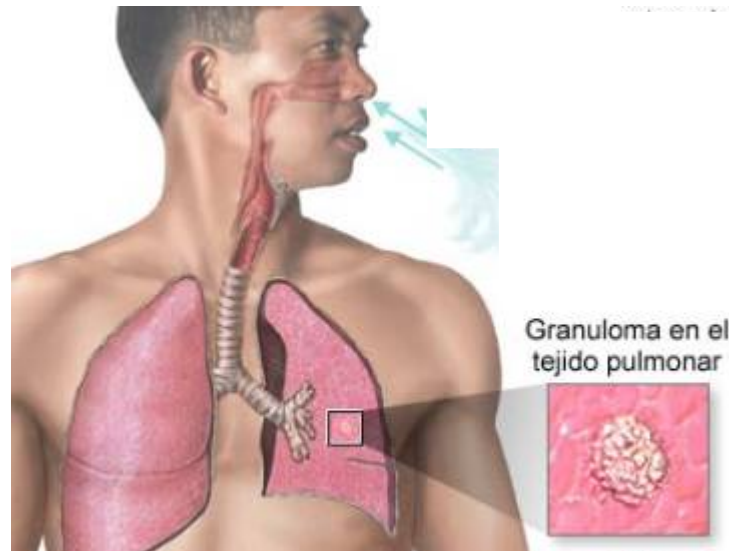
Dicho artículo explica que después de que el inmunógeno es presentado por el macrófago alveolar y reconocido por el Linfocito T, comienza la liberación de citocinas (mediadoras de la respuesta inmune celular) y estos linfocitos se concentran en la zona donde se hizo la interacción con el *P. brasiliensis* y posteriormente se observan alteraciones tales como:

- Edema local y vasodilatación.
- Activación de los macrófagos, con su diferenciación y maduración a células epitelioides.
- Activación de los fibroblastos, con incremento de la síntesis de colágeno.
- Multiplicación de los linfocitos locales.
- Las linfocinas amplifican la capacidad local para defender mediante la formación de los principales componentes del granuloma epitelioides, incluyendo acumulación de macrófagos activados y células epitelioides
- Fusión de macrófagos, con formación de células gigantes multinucleadas
- Fibrosis e infiltrado de linfocitos.

Esta respuesta del tejido puede envolver al hongo localizado en el espacio intercelular o en el citoplasma del macrófago dentro del granuloma. La reacción inflamatoria puede ser eficiente y destruir al



agente. Si el agente o su antígeno persisten, la inflamación es mantenida y el parásito puede ser encontrado en grandes cantidades en las lesiones. El *P. brasiliensis* también puede localizarse en el centro del granuloma, o puede superar la barrera inflamatoria y difundirse hacia los tejidos circundantes, con la formación de un nuevo foco.<sup>31</sup>



**Fig. 3 Granuloma Pulmonar**<sup>55</sup>

Para comprobarlo se ha reproducido experimentalmente en un modelo animal, hámster, en el cual se observó una aguda correlación inicial entre la enfermedad localizada y la integridad de la respuesta celular y los granulomas compactos conteniendo pocas células fúngicas. Los resultados fueron los siguientes:

- Entre la semana 10 y 12 después de la infección, se observó diseminación sistémica, depresión de la respuesta inmune celular y granulomas ricos en células fúngicas gemantes. La inmunocompetencia era demostrada, ya que ésta era normal al comienzo de la infección y se iba perdiendo durante el curso de la enfermedad, a través de un mecanismo desconocido.



Este punto es todavía debatido en humanos, ya que se ha observado que después del tratamiento los pacientes recuperan parcialmente la respuesta inmune celular, sugiriendo que ellos desarrollaron primero la micosis a causa de una predisposición, la cual puede estar relacionada con una respuesta celular empeorada genéticamente.<sup>31</sup>

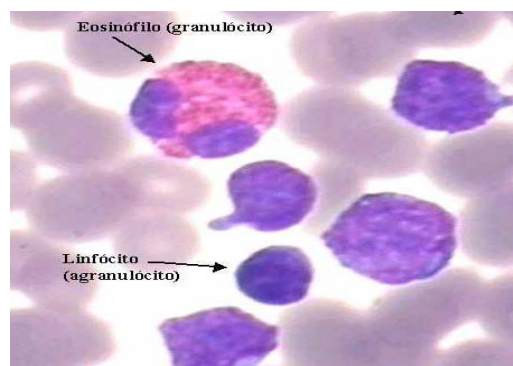
La persistencia de la inmunodepresión después del tratamiento puede favorecer la recaída, la cual es una característica de la Paracoccidioidomicosis. La correlación entre la respuesta inmune, el patrón de las lesiones granulomatosas en los pulmones y las alteraciones de las estructuras de las células linfoides del bazo fueron estudiadas por Soares, inoculando ratones suizos por vía intravenosa con la cepa 18 de *P.brasiliensis*.<sup>31</sup> Los animales fueron evaluados a las 24, 48 y 96 horas después de la infección y semanalmente por 18 semanas, a través de un test de inhibición de migración de macrófagos con fitohemaglutinina (PHA) y antígeno de *P. brasiliensis* además de la histopatología del pulmón y del bazo. Adicionalmente, un grupo de animales eran radiados e infectados en las mismas condiciones y evaluados por el patrón de las lesiones granulomatosas del pulmón y las estructuras linfoides del bazo a las 24, 48 y 96 horas después de la infección.

Durante la primera semana de infección, los animales no radiados presentaron granulomas compactos en el pulmón e hiperplasia de la pulpa blanca del bazo. Sin embargo, a partir de la segunda y quinta semana después de la infección se observó depresión de la inmunidad mediada por células (IMC) en asociación con granulomas, los cuales sólo presentaron gran cantidad de células mononucleares, careciendo ambos de células gigantes. Este patrón de formación de granuloma era similar a los vistos en los animales radiados cuyas células envueltas en la IMC estaban ausentes.





Después de la semana 7, los animales no irradiados mostraron granulomas formados de células gigantes y un pequeño halo periférico de células mononucleares. Este tipo de granuloma era formado al mismo tiempo que se recuperaba la IMC y las estructuras linfoides del bazo. Estos resultados mostraron una correlación entre la composición del granuloma de grandes células mononucleares hipoplasia del tejido esplénico y una deteriorada IMC. Esta correlación observada también indicó que la morfogénesis del granuloma per se no depende de la activación de la IMC. Esta respuesta es importante para estadios posteriores durante la modulación de la composición celular de los granulomas. El granuloma de *P. brasiliensis* contiene diferentes células efectoras: células naturales asesinas, células T citotóxicas, neutrófilos activados, macrófagos activados, células epitelioides, células gigantes y células B. Sin embargo, existe controversia acerca del papel de los eosinófilos como células efectoras. Para algunos autores, los eosinófilos (Eo) sí son considerados células efectoras, las cuales, en presencia de un anticuerpo o el complemento, son capaces de matar parásitos y han sido asociados con la defensa inmune contra helmintos. El rol de los eosinófilos en la respuesta inmune contra el *P. brasiliensis* no ha sido bien estudiado. Los Eo contienen varias proteínas catiónicas, incluyendo la proteína básica mayor (MBP), neurotoxina derivada de los Eo (EDN), proteína catiónica eosinófila (ECP) y peroxidasa eosinófila (EPO).



**Fig.4 Imagen del Eosinófilo y del Linfocito en microscopía por fluorescencia** <sup>56</sup>



---

Wagner <sup>31</sup> postuló la hipótesis de que los infiltrados eosinófilos ocurrían en tejidos de pacientes con PARACOCCIDIOIDOMICOSIS (PCM). Usando una técnica de inmunofluorescencia estudió biopsias de tejidos de pacientes con PCM, los cuales habían sido tratados con diferentes antifúngicos y habían respondido bien al tratamiento. Pudo demostrar que los Eosinófilos, a través de los gránulos proteícos, participan en la patogénesis de Paracoccidioidomicosis.



---

# CAPÍTULO 5

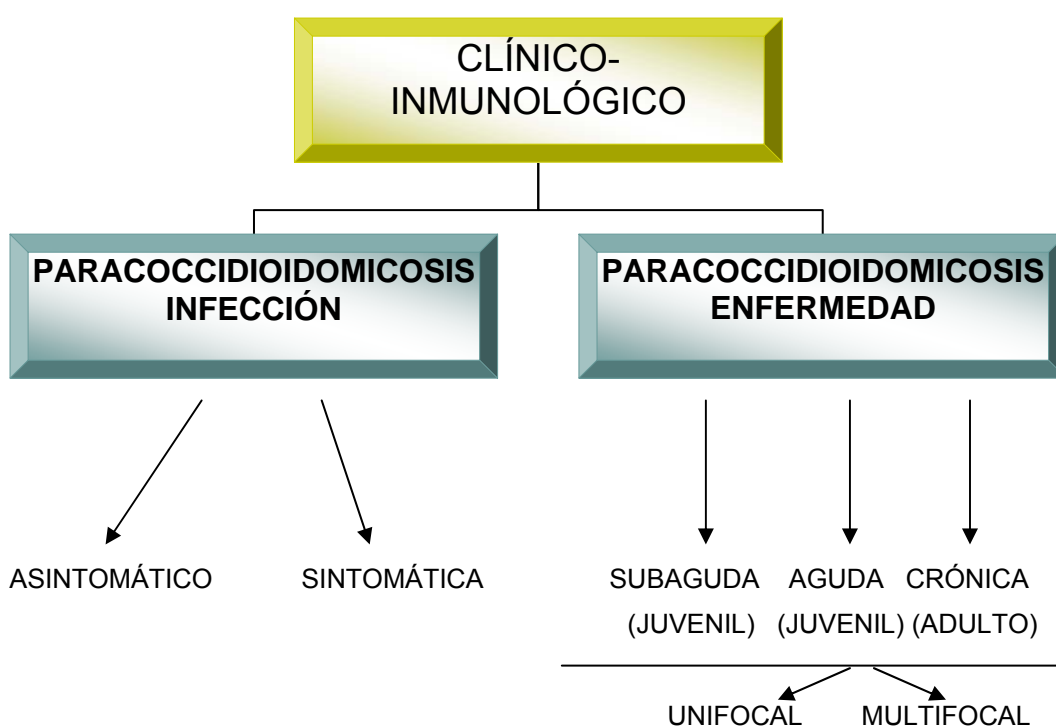
## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BUCALES



## CAPÍTULO 5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS BUCALES Y SISTÉMICAS.

Existen muchas clasificaciones clínicas para la Paracoccidioidomicosis con respecto a su localización, a la edad en que se presenta, a su diseminación, etc. Así que se citará la más reciente, propuesta en el 2008 por la revista Scielo:

### Clínico-Inmunológica :



Desde el punto de vista clínico, se distinguen dos formas: la forma juvenil aguda o subaguda y la forma crónica del adulto. La primera es severa y de curso rápido en comparación con la forma crónica; sin embargo, en ambos casos, la función del sistema inmunológico, dependiente de los linfocitos T, es anormal y en ausencia de una terapia adecuada, la mortalidad es alta. La forma crónica, que se presenta habitualmente después de prolongados períodos de latencia, se caracteriza por el desarrollo de lesiones granulomatosas en los pulmones. En las dos formas se pueden presentar lesiones en la cavidad oral, manifestándose con más frecuencia en la forma crónica del adulto.

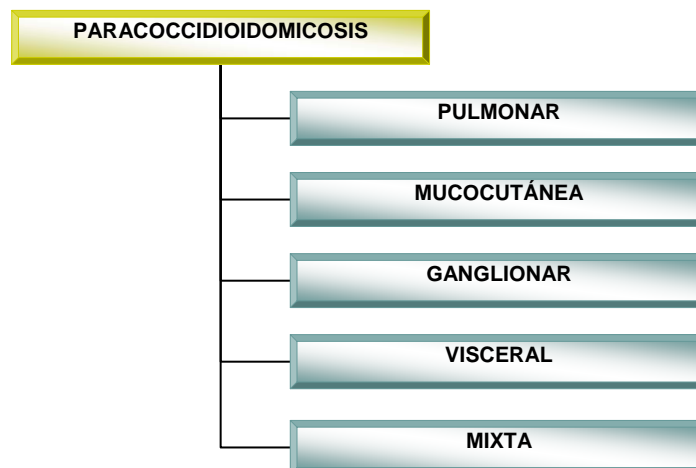


**AGUDA:** Afecta a niños, adolescentes y adultos jóvenes, tiene un periodo de incubación corto. Las lesiones mucocutáneas y pulmonares son raras, la sintomatología más importante es la presencia de las adenopatías superficiales, *P.brasiliensis* muestra un considerable tropismo por el tejido linfático.

**CRÓNICA:** Afecta a los adultos después de los 30 años, se han descrito periodos de incubación hasta de 20 años. De acuerdo a la invasión de un solo órgano o de varios se divide en unifocal o multifocal. En la forma unifocal el pulmón es el órgano más atacado, generalmente las lesiones permanecen asintomáticas, permitiendo la diseminación a cualquier sistema u órgano del hospedero.

**RESIDUALES:** Engloba aquellos casos ya curados, en los cuales pueden quedar secuelas tales como: fibrosis, calcificaciones o nódulos pulmonares. La inmunidad celular debe estar recuperada y los anticuerpos circulantes ausentes o presencia de títulos muy bajos considerados como "cicatriz serológica".<sup>57</sup>

Molinari-Madlum afirma que las características clínicas son un producto de la interacción huésped-hongos y mucho dependerá de las características de la persona (sistema inmune, nutrición, predisposición genética, etc.).<sup>58</sup> Cabe mencionar que la mayor parte de la literatura brasileña, clasifica a la Paracoccidioidomicosis según la zona clínica que invade:<sup>3</sup>





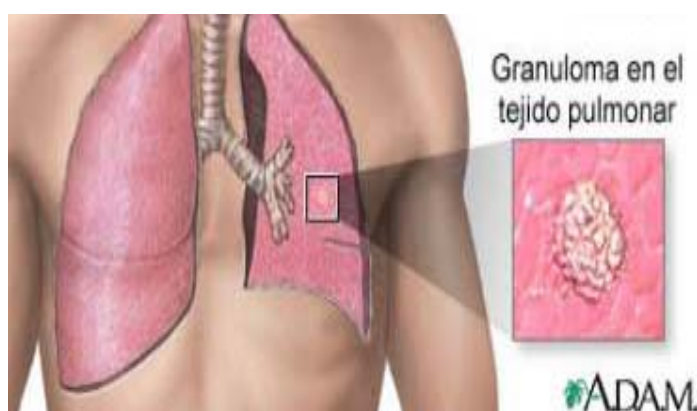
## 5.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS SISTÉMICAS

### 5.1.1 Paracoccidioidomicosis Pulmonar

#### PULMONAR PRIMARIA

La mayoría de los pacientes que adquieren la primo infección la cursan de manera asintomática o subclínica, y solo se puede detectar o comprobar mediante la IDR a la paracoccidina e imagen radiográfica que demuestra el hallazgo de “granulomas pulmonares”.<sup>11</sup>

La inflamación granulomatosa es un patrón característico de reacción inflamatoria crónica en el que el tipo celular predominante es un macrófago activado cuyo aspecto es de tipo epitelial modificado (epiteliode). Se puede observar en un número relativamente escaso de enfermedades inmunitarias e infecciosas crónicas de amplia difusión en la patología humana.<sup>49</sup> Figura 1 UN GRANULOMA es una zona focal de la inflamación granulomatosa. Consiste en una acumulación microscópica de macrófagos transformados en células epitelioides, rodeada de un collar de leucocitos mononucleares principalmente linfocitos y en ocasiones células plasmáticas.<sup>49</sup>



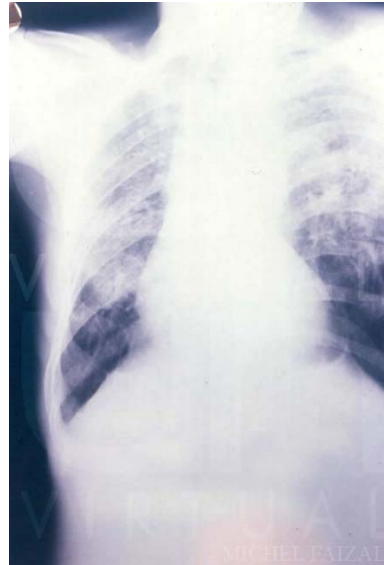
**Fig.1 Granuloma en el pulmonar**

Los casos sintomáticos se manifiestan de dos maneras:

- AGUDO: Cuando cursa como una neumonía
- CRÓNICO: Es el más frecuente, de inicio muy vago, el cuadro clínico es de tos, expectoración mucopurulenta y fiebre moderada.



En los exámenes radiográficos se observan infiltrados difusos y lesiones nodulares bilaterales; rara vez se observan cavidades. Figura 2



**Fig. 2 Radiografía Torácica en un paciente con la forma pulmonar crónica <sup>58</sup>**

A partir del foco primario y dependiendo del estado inmune del paciente la infección puede diseminarse hacia otros órganos como son, vísceras, ganglios y tegumento cutáneo.

### **PULMONAR PROGRESIVA**

La fase aguda es una entidad clínica rara, se observa en niños o en adultos inmunosuprimidos. La sintomatología es de fiebre constante, tos con expectoración mucopurulenta, hemoptisis, astenia, adinamia y puede presentarse hepato y esplenomegalia.<sup>3</sup>

Este cuadro por lo regular es de mal pronóstico y suele confundirse con “Histoplasmosis”.

La fase crónica es más frecuente, se caracteriza por la presencia de fiebre, tos con expectoración mucoide y hemoptisis; este proceso se confunde fácilmente con “Tuberculosis” o pueden coexistir ambas; en esta fase se observa la mayor diseminación a tegumento cutáneo, mucosas, ganglios linfáticos y glándulas suprarrenales.



En mayo del 2008, la revista “The American Society of Medicine and Hygiene”<sup>58</sup>, publicó los resultados que se obtuvieron tras observar a 63 pacientes diagnosticados con Paracoccidioidomicosis Pulmonar, en donde se observaron las siguientes características: Odinofagia el 65.1% de los pacientes, fibrosis en el 46%, lesiones alveolares en el 37.7%, disfagia el 12.7%

### 5.1.2 Paracoccidioidomicosis Mucocutánea

Afecta por lo regular la mucosa bucofaringea (80%), de nariz y esporádicamente la anorectal; en casos crónicos se puede extender a faringe, laringe, tráquea. Figura. 2 y 3

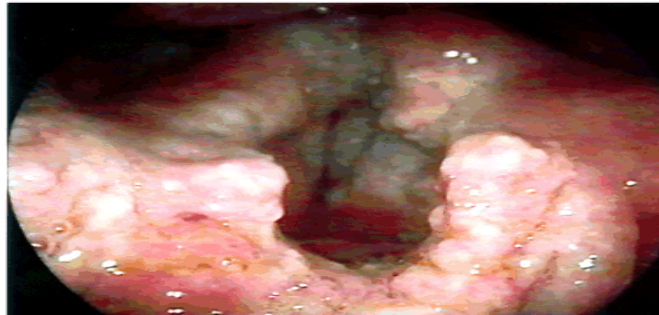


Fig.2 Lesión en la laringe con destrucción de la epiglotis<sup>59</sup>



Fig. 3 lesiones en la nariz<sup>59</sup>

En boca se observa la clásica estomatitis moriforme, llamada así por que las lesiones toman el aspecto de una mora. Sin embargo las manifestaciones en la cavidad bucal serán abordadas de manera independiente más adelante. En un porcentaje alto de pacientes se afecta la mucosa laringe en particular a nivel de epiglotis y zonas supraglótica, con lesiones de tipo moriforme las cuales son muy molestas para el paciente y le impiden una adecuada alimentación.





En ocasiones se observa hipertrofia en las amígdalas. La morfología cutánea se presenta básicamente alrededor de los labios nariz, como lesiones de tipo nódulo granulomatoso, que se ulceran con facilidad y son fácilmente destructivas; en algunos casos crónicos pueden tomar un aspecto verrugoso. La sintomatología es variable, algunos pacientes refieren escaso prurito, dolor, en otros casos el cuadro es asintomático.

Existen lesiones cutáneas puras, que se pueden originar de manera primaria o por diseminación del foco pulmonar, estas las observamos con poca frecuencia en México, más bien nuestros casos son mixtos, la morfología cutánea no tiene una topografía definida, se caracteriza por dar nódulos eritematovioláceos, que tienden a reblandecerse y ulcerarse con facilidad.

### **5.1.3 Paracoccidioidomicosis Ganglionar**

La Paracoccidioidomicosis afecta los ganglios linfáticos en especial los supraclaviculares, cervicales, axilares e inguinales; estos se manifiestan con un aumento de volumen, induración y son dolorosos a la palpación, cuando el proceso se hace crónico se fistulizan dando paso a abscesos y a úlceras muy similares a la de la “tuberculosis colicuativa” o a la “coccidioidomicosis”. Figura 4



**Fig.4 Paracoccidioicomicosis ganglionar**<sup>60</sup>

### **5.1.4 Paracoccidioidomicosis Visceral**

A partir del foco pulmonar y dependiendo de las condiciones del paciente, dicha micosis se puede diseminar prácticamente a todos los órganos; en un inicio es invadido el esófago, estómago e intestinos donde se presentan úlceras que se manifiestan por dolor abdominal



difuso, anorexia, vómito y fiebre; conforme la infección avanza se afecta hígado, bazo, páncreas, etc.

Reviste un particular interés el ataque a glándulas suprarrenales que prácticamente había pasado inadvertido, pero que en recientes estudios de autopsias se ha observado hasta en un 50% de los enfermos con Paracoccidioidomicosis visceral; la manifestación clínica es de insuficiencia suprarrenal en grados variables, el cuadro clínico es bastante similar y se puede confundir con enfermedad de "Addison".<sup>3</sup>

En la Paracoccidioidomicosis diseminada se pueden afectar otros tejidos como el muscular, óseo y cartilaginoso; la diseminación puede llegar a genitales, corazón ojos y sistema nervioso central. El pronóstico en este estadio es grave y conduce rápidamente a la muerte.

Aunque existen pocos reportes de afectación del Sistema Nervioso Central por Paracoccidioidomicosis, con una tasa de 9.99% a 27.27%, cuando está involucrado hay dos formas básicas de presentación clínica: afectando las meninges o simulando tumores (abscesos, granulomas, nódulos y quistes). Se han descrito casos en los hemisferios cerebrales, cerebelo, médula oblonga y meninges y excepcionalmente en médula espinal.<sup>60, 62</sup>

### **5.1.5 PARACOCCIDIIDOMICOSIS MIXTA**

Esta variedad clínica es la más frecuente, las afecciones anteriormente mencionadas se presentan en conjunto; por ejemplo puede haber leves manifestaciones pulmonares asociadas con lesiones mucocutáneas y linfáticas.

Las formas clínicas cutáneas puras son raras, casi siempre están acompañadas de compromiso mucoso o visceral. Las lesiones cutáneas se observan como lesiones pápulo úlcero-costrosas o nodulares.



## 5.2 MANIFESTACIONES BUCALES

La mucosa oral es el sitio más frecuente de localización de las lesiones extrapulmonares de la paracoccidioidomicosis (51.5% al 79% de los pacientes). Por lo tanto, estas lesiones pueden ser la primera manifestación clínica de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con Paracoccidioidomicosis sistémica diseminada buscan atención médica a causa de lesiones mucocutaneas.<sup>63</sup>

Spoto refiere que en un número de 36 pacientes Sudamericanos el primer signo de la enfermedad fueron las lesiones en la boca. Los mismos autores describen su localización en orden de frecuencia de la manera siguiente: en encía y mucosa alveolar 64%, paladar y labios 42%, Orofaringe 21% y lengua 0,7% y agregan que al menos el 85% de los pacientes presentan manifestaciones bucales.<sup>61</sup> Las lesiones bucales pueden aparecer al comienzo de la enfermedad o durante su evolución.<sup>4</sup>

Bogliolo afirma que los microorganismos pueden entrar en el cuerpo por los tejidos periodontales y después alcanzar los ganglios linfáticos regionales y originar una linfadenopatía grave. Dicho autor ha comprobado la presencia de microorganismos en el ligamento periodontal y en un granuloma periapical.<sup>64</sup> Asimismo, comprobó que los microorganismos penetran en los tejidos y establecen la infección luego de la extracción dental, y produce lesiones papilares en la mucosa bucal. Por otro lado, La revista “Odontológica Dominicana” explica que las lesiones gingivales son particularmente enfatizadas porque el hongo se puede posicionar en el surco gingival.<sup>65</sup> Las lesiones suelen infiltrarse en profundidad a la lengua, los labios y las mucosas yugales, agrandando estos sectores y dándoles un aspecto elefantiásico.

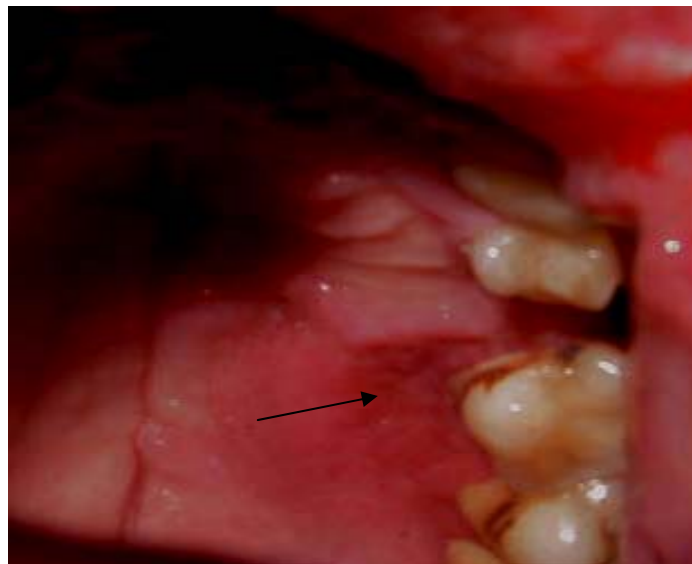
Por esto, una de las manifestaciones más evidentes es la macroquelia que recuerda una boca de tapir y se denomina “**labio trombiforme**”.

Figura 5



**Fig. 5 “Labio Trombiforme”<sup>67</sup>**

Las úlceras pequeñas no producen sintomatología; sin embargo, cuando el compromiso es extenso se puede agudizar el dolor. Estas ulceraciones presentan puntilleo hemorrágico. Figura 6



**Fig.6 Úlcera en el paladar, con puntilleo hemorrágico<sup>67</sup>**

.La mucosa gingival adquiere una consistencia blanda, eritematosa y edematosa. También puede haber un compromiso de los tractos digestivo y respiratorio.



Las lesiones suelen iniciar como pápulas o placas que se ulceran las cuales presentan bordes irregulares, de consistencia dura, indolora, con una superficie cubierta de puntos hemorrágicos o de color púrpura que se denominan **estomatitis moriforme**, la cual se considera un característica patognomónica de la enfermedad, descrita por el Profesor brasileño Aguiar Pupo. Figura 7 y 8



**Fig. 7 y 8 ESTOMATITIS MORIFORME <sup>67</sup>**





En el paladar, si las erosiones son únicas, se pueden confundir con “epitelioma epidermoide”.

### ESTOMATITIS MORIFORME EN EL PALADAR



Fig.9

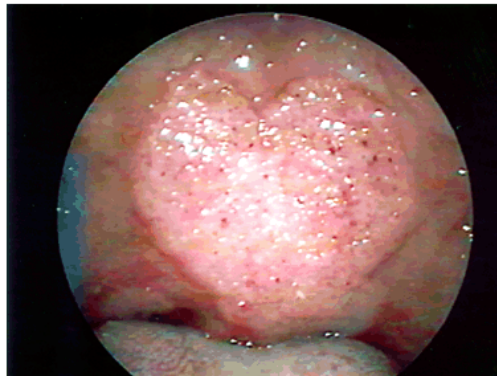


Fig.10<sup>67</sup>

Un artículo publicado acerca de las “Manifestaciones Bucales en la Paracoccidioidomycosis”, menciona que en las lesiones orales el dolor es intenso, un hecho que lleva a algunos dentistas, que no están conscientes de la enfermedad, a ejecutar múltiples extracciones de dientes, favoreciendo la diseminación de la paracoccidioidomycosis por todo el organismo.<sup>65</sup> En etapas avanzadas de la enfermedad, además del compromiso sistémico del paciente por la infección pulmonar, se puede observar destrucción ósea progresiva de los maxilares afectados, lo que da lugar a una recesión gingival con exposición de raíces y pérdida dentarias.



**Fig. 11 y 12 Destrucción ósea** <sup>68</sup>



**Fig. 13 y 14 Destrucción ósea y Mucosa con aspecto granulomatoso** <sup>62</sup>

También se han reportado en pacientes con Paracoccidioidomicosis halitosis (mal aliento) y la sialorrea (excesiva producción de saliva) <sup>62, 63, 67</sup>



Otras zonas anatómicas cercanas comprometidas incluyen a la nariz, a las amígdalas, lo cuál provoca disfagia alta y la laringe donde se producen lesiones granulomatosas que ocasionan disfonía o afonía.

Figura 15



**Fig.15 MANIFESTACIONES EN LA NARIZ**<sup>67</sup>





# CAPÍTULO 6

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



## **CAPÍTULO 6 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.**

### **6.1 ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico adecuado y oportuno es de fundamental importancia para evitar una mayor diseminación sea cual sea la evolución y la localización de la Paracoccidioidomicosis.

#### **TOMA DE MUESTRA**

El primer estudio de laboratorio recomendado por la mayoría de los autores, es la TOMA DE MUESTRA recolectadas de pus, exudado, esputo y lavado bronquial; en los casos ganglionares y viscerales son útiles los fragmentos de biopsia. <sup>11</sup>

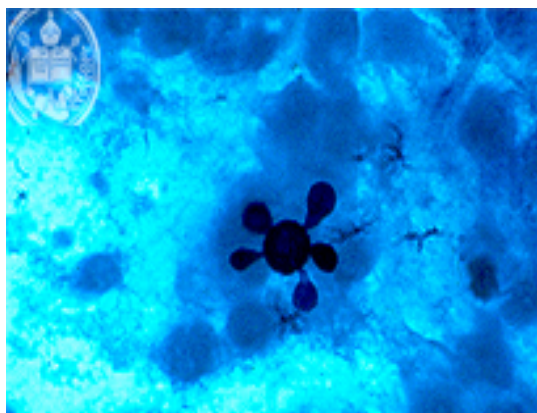
#### **LA BIOPSIA INCISIONAL**

La biopsia incisional es de gran utilidad ya que muestra un proceso específico crónico e inflamatorio y la presencia de las células multigemantes, en especial con tinciones de PAS y GROCOTT.

El examen directo del hongo se realiza en hidróxido de potasio (KOH) al 10% o con solución de lugol.

Al microscopio la imagen histológica demuestra una zona hiperplásica y con hiperqueratosis. En la epidermis se observan granulomas formados por células de tipo Langerhans, células epitelioides, linfocitos y microabscesos, a este nivel se encuentran las células multigemantes.

Figura 1



**FIGURA 1. CÉLULA MULTIGEMANTE DEL *P. BRASILIENSIS*** <sup>69</sup>



La forma multigemante, está compuesta por una célula madre de doble membrana que mide entre 10 40  $\mu\text{m}$  de diámetro, con múltiples gemas de 2-6 $\mu\text{m}$  dispuestas alrededor (característica patognomónica de “rueda de timón”), mientras que si la célula madre tiene dos o mas células localizas en un polo de la misma se conoce como “huella de oso”, o bien si alrededor de la célula se presentan solo dos brotes se denomina “imagen de ratón miguelito”.<sup>3</sup>

En algunas ocasiones se observan cadenas de blastosporas o células monogemantes las cuales son importante diferenciarlas de *Blastomyces dermatitides* que forman las dos células (madre e hija) el mismo tamaño.

### **MEDIOS DE CULTIVO**

Se deben realizar cultivos de pequeños fragmentos del tejido lesionado y con el material obtenido se elabora un examen directo al microscopio, en fresco, sin coloración, con la adición de una gota de suero fisiológico o hidróxido de sodio al 4%.

Para obtener el crecimiento del hongo las muestras de tejidos infectados deben cultivarse en medio Agar Dextrosa Sabouraud a 37° C y en tubos con Agar Glucosa Sangre Sabouraud incubados a temperatura ambiente a 25° C. Y se observara el crecimiento del hongo a 37° C y 25° C. Se deben conservar los cultivos por cuatro semanas antes de descartarlos ya que el hongo crece muy lentamente en el curso de su aislamiento primario.

### **PRUEBAS INMUNOLÓGICAS**

Se realiza la intradermoreaccion (IDR) a la paracoccidioidina (nombre que le puso Mackinnon en 1950, al antígeno del *P. brasiliensis*).

Consiste en la inyección intradérmica de Paracoccidioidina, un antígeno celular proveniente de filtrados de cultivos del *P. brasiliensis* diluido. Esta prueba se lee a las 48 horas y se consideran reacciones positivas el observar induraciones de 5 mm y más, en la zona donde se realizó la inyección.



Esta prueba sólo indica INFECCIÓN y serán necesarios otros estudios para el diagnóstico de la ENFERMEDAD. <sup>11</sup>

Sin embargo algunos autores consideran que esta prueba tiene poco valor diagnóstico porque genera muchos falsos positivos.

## **PRUEBAS SEROLÓGICAS**

Las Pruebas Serológicas por Inmunodifusión es la técnica más simple y efectiva en el diagnóstico de esta micosis, detecta anticuerpos IgG en casi el 99% de los casos activos, sin embargo deben apoyarse en otros estudios (exámenes directos, biopsia, IDR) pero no se ha precisado la sensibilidad de esta técnica en la captación de casos incipientes. Figura 2

Durante el manejo de una infección sospechosa de Paracoccidioidomicosis los exámenes inmunológicos y serológicos no son superiores al aislamiento del agente causal del espécimen clínico o a su inequívoca identificación física, o a las características histopatológicas de la invasión tisular. Sin embargo constituyen herramientas diagnósticas importantes de conocer y manejar.



Figura 2. Examen Serológico <sup>70</sup>



## **RAYOS X**

La radiografía de tórax revela infiltrados nodulares, lineales, ganglionares, más o menos extensos y muy poco característicos. <sup>Figura 3</sup>

Las lesiones a menudo son bilaterales y afectan en forma predominante la parte central e inferiores de los campos pulmonares. <sup>24</sup>



**FIGURA 3. Rx de tórax (ensanchamiento del mediastinales lesiones intersticiales y nodulares en ambos campos pulmonares a predominio derecho). <sup>61</sup>**



## 6.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales son amplios debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas en la Paracoccidiodomicosis.<sup>3</sup> La forma **pulmonar** aguda es similar a las infecciones producidas por bacterias o virus. La forma diseminada aguda tipo juvenil debe diferenciarse de:

- ✚ Tuberculosis
- ✚ Coccidiodomicosis
- ✚ Histoplasmosis
- ✚ Neoplasias (leucemias y linfomas)

La Paracoccidiodomicosis **muco cutánea** se debe diferenciar de:

- ✚ Leishmaniasis
- ✚ Esporotricosis
- ✚ Coccidiodomicosis
- ✚ Blastomicosis Norteamericana
- ✚ Epiteliomas
- ✚ Lupus Vulgar
- ✚ Sífilis tardía
- ✚ Actinomicosis cervicofacial

Con lo que respecta a la forma **ganglionar**:

- ✚ Tuberculosis colicuativa
- ✚ Linfomas

Y finalmente la forma **visceral** debe diferenciarse de:

- ✚ Kalazar
- ✚ Histoplasmosis
- ✚ Blastomicosis Sudamericana
- ✚ Enfermedad de Addison

**Las lesiones en la mucosa oral**, debe diferenciarse de:

- ✚ Histoplasmosis
- ✚ Queilitis granulomatosa,
- ✚ Síndrome de Merkelson-Rosenthal
- ✚ Angioedema y Leishmaniasis



### 6.3 TRATAMIENTO

El tratamiento de primera elección es el itraconazol ya que demostrado alta eficacia, mayor absorción, breve tiempo de tratamiento y menores efectos adversos y menos recidivas que otras opciones.<sup>71</sup>

Los compuestos triazólicos (itraconazol, Fluconazol, etc) se caracterizan por tener un mayor espectro de acción que los imidazoles (ketoconazol, miconazol, etc). Estos compuestos actúan mediante la inhibición de la enzima lanosterol 14- $\alpha$  demetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consecuente depleción de ergosterol, acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. Los imidazoles y en grado variable los triazoles, también interactúan con el complejo P-450 de la especie humana, provocando interferencias metabólicas con ciertas hormonas o interacciones con fármacos metabolizados bajo este sistema.<sup>71</sup>

Las interacciones de mayor relevancia reportadas para estos compuestos corresponden a la inhibición sobre el metabolismo de benzodiazepinas, ciclosporina, analgésicos opiáceos, fenitoína, digoxina, anticoagulantes orales, ciertos antagonistas del calcio como felodipino, algunos compuestos antiarrítmicos como la quinidina, glibenclamida, antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol, loratadina), glucocorticoides y medicamentos antiretrovirales como ritonavir, saquinavir y nevirapina. Tabla 1



#### i. Interacciones de importancia clínica con compuestos triazólicos

Efecto	Compuestos específicos
<i>Fármacos que interfieren en la absorción de triazoles específicos</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Omeprazol y ranitidina ante itraconazol cápsulas (incrementan pH)</li></ul>
<i>Triazólicos como inhibidores del metabolismo de otros fármacos</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Benzodiazepinas</li><li>• Ciclosporina</li><li>• Analgésicos opiáceos</li><li>• Fenitoína</li><li>• Digoxina</li><li>• Anticoagulantes orales</li><li>• Quinidina</li><li>• Glibenclamida</li><li>• Antihistamínicos no sedantes (loratadina, terfenadina, astemizol)</li><li>• Antiretrovirales (ritonavir, saquinavir, nevirapina)</li><li>• Glucocorticoides (metilprednisolona)</li><li>• Busulfán</li><li>• Lovastatina</li><li>• Buspirona</li></ul>
<i>Compuestos que aumentan degradación de triazoles</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rifampicina</li><li>• Fenitoína</li><li>• Carbamazepina</li></ul>

Tabla 1 Interacciones medicamentosas de los triazoles.<sup>63</sup>

### 6.3.1 Itraconazol

El primer estudio realizado en humanos con Paracoccidioidomicosis, con itraconazol en Argentina en 1987, se utilizó una dosis diaria de la droga de 50 mg/día, y se obtuvo curación completa en un lapso de 6 meses en el 76 % de los pacientes<sup>10</sup>, posteriormente se demostró que las dosis útiles oscilaban entre 100-200 mg/día. La dosis que se prefiere en la actualidad es de 200 mg/diarios por 6 meses.

Es útil en pacientes con enfermedad diseminada o compromiso respiratorio progresivo. El índice de recidivas es del 3%. La vía de administración es la oral; los comprimidos deben ser ingeridos con las comidas o con bebida cola o jugos ácidos, para una mejor absorción. Tabla 2





Itraconazol es un triazol de amplio espectro sobre diferentes especies, se encuentra disponible en presentaciones orales y endovenosa, es bien tolerado y al parecer induce menos resistencia que fluconazol.

No debe prescribirse a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes o reacción hepatotóxica previa a medicamentos, embarazadas o en la lactancia, ni en pacientes que reciben drogas que se metabolizan vía el citocromo P450 (3 A4) para evitar interacciones (cisapride, sinvastatina, etc). Sus reacciones adversas más frecuentes son las náuseas, vómitos, dispepsia, constipación, cefaleas y aumento de las transaminasas.<sup>71</sup>

Deben realizarse controles de enzimología hepática cada 4 semanas de tratamiento continuo. No pasa la barrera hematoencefálica.

Si no se pudiese administrar itraconazol, el paciente puede ser tratado con la asociación sulfametoxazol-trimetoprima y el ketoconazol.

<b>FÁRMACO</b>	<b>DOSIS UTILIZADA</b>
<b>Itraconazol</b>	<b>100-200 mg/día: 6 meses</b>
<b>Ketoconazol</b>	<b>200-400 mg/día: 6 meses-1 año</b>
<b>Fluconazol</b>	<b>400 mg/día: 6 meses</b>
<b>Anfotericina B</b>	<b>0,1-0,2 mg/kg/día hasta 0,8 mg/kg/día</b>
<b>Trimetoprima-sulfametoxazol</b>	<b>800/160 mg, 2 veces/día: 24 meses</b>
<b>Saperconazol</b>	<b>100 mg/día: 6 meses</b>

Tabla 2.<sup>71</sup>



### **6.3.2 Ketoconazol**

El ketoconazol se administra por vía oral, en tabletas de 400 mg/día durante 3 meses y se mantiene en 200 mg/día durante al menos un año. La mayoría de los estudios realizados refieren que si bien tiene la misma eficacia que el itraconazol, debe utilizarse 5 veces más dosis. Las lesiones mucocutáneas curan dentro de los 2 meses, las pulmonares y linfáticas a los 6 meses. Si bien presenta pocos efectos adversos (gastrointestinales, ginecomastia, disminución de la libido), no conviene indicarlo en mujeres mayores de 50 años por ser más propensas a toxicidad hepática

### **6.3.3 Sulfametoxazol-Trimetoprina**

La asociación sulfametoxazol-trimetoprina, si bien es eficaz, tiene la desventaja de necesitar un lapso muy prolongado de tratamiento, alrededor de 2 años, lo que dificulta el cumplimiento por parte del paciente.

Se emplea en dosis de 800/160 mg, dos veces por día.

### **6.3.4 Anfotericina B**

Otra opción es la anfotericina B, si embargo se reserva para casos graves o en aquellos que no pueden recibir medicación por vía oral o existen contraindicaciones para otras drogas. Se administra en goteo endovenoso en la dosis media de 0,1-0,2 mg/kg/día hasta llegar a 0,8 mg/kg/día.

Es una droga exitosa al inicio pero no evita las recidivas (20-30%) esto puede deberse al hecho de que ante el *P. brasiliensis* es una droga fungistática. Suele necesitarse completar el tratamiento con sulfamidas.

Es nefrotóxico y requiere la internación del enfermo.



### **6.3.5 Fluconazol**

El Fluconazol es menos activo como antifúngico frente al *P. brasiliensis* pero sería el medicamento indicado en Paracoccidioidomicosis con compromiso del sistema nervioso central, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica. Puede ser administrado en dosis de 400 mg, en forma oral ya que su absorción es buena.<sup>71</sup>

Este compuesto tiene una alta biodisponibilidad luego de su administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas mayores a 80%.

Debido a que fluconazol es el único preparado triazólico que se excreta mayoritariamente por el riñón, las dosis deben ser ajustadas en pacientes con falla renal.

Fluconazol es el fármaco de elección en la fase de consolidación cuando los pacientes han respondido favorablemente o se han estabilizado en la fase de inducción

### **6.3.6 Saperconazol**

El saperconazol es un nuevo triazol que se ha utilizado en la dosis de 100 mg/día con un promedio de tratamiento de 6 meses; los pacientes respondieron adecuadamente dentro de los 2 primeros meses. Los cultivos se negativizaron al primer mes de tratamiento.

Fue tolerado correctamente y no se registraron efectos adversos. No se constataron recaídas.

### **6.3.7 Inmunización con el péptido P10**

Se encuentra en investigación, la inmunización con el péptido P10 derivado de la “gp43” que se realizaría en forma concomitante a la terapéutica oral. Tendría efectos inmunomoduladores.<sup>71</sup>



---

Los estudios realizados en ratas evaluando todas las drogas disponibles para Paracoccidioidomicosis, demostraron que el péptido es un excelente adyuvante reduciendo el tiempo de tratamiento y el índice de recaídas.

Las secuelas a nivel de la boca se tratan mediante procedimientos quirúrgicos que incluyen eliminación de las bridas cicatriciales y la colocación de injertos cutáneos para permitir la apertura normal de la boca.



---

## CONCLUSIONES

Es de suma importancia enfatizar el papel del Odontólogo en el diagnóstico oportuno de las manifestaciones bucales y del conocimiento de las manifestaciones sistémicas de la Paracoccidioidomicosis ya que como en muchas otras enfermedades, a pesar de tratarse de una entidad sistémica, en la mayoría de los casos el paciente busca atención médica debido a las alteraciones bucales.

Se debe tomar una conducta clínica apropiada y realizar un abordaje completo del paciente con Paracoccidioidomicosis por que éstas acciones dictarán el pronóstico de la enfermedad, ya que el manejo negligente o insuficiente puede terminar en un desenlace fatal; como se han descrito casos en los que se presenta una diseminación al Sistema Nervioso Central.

La Paracoccidioidomicosis puede diseminarse, lo cual compromete al Odontólogo a realizar una historia clínica completa, una revisión minuciosa y siempre considerar una atención multidisciplinaria si sospechamos que las lesiones clínicas que observamos en la boca corresponden a ésta enfermedad.

Ya se está en el camino de la investigación genética para lo cual se puede considerar en un futuro, la prevención de la enfermedad.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conti I. **Historia de la Medicina**. Rev.Med.Uruguay. vol.4. no.1. 2008. Pp. 51-56
2. [www.algosobre.com.br.P](http://www.algosobre.com.br.P).
3. Bonitaz A. Folgerg R. Girolami U. **Micología Médica Bucal**.5 ed. El Sevier Sanders. Madrid España.2007.Pp 145-157
4. Ceccoti E. **Medicina Bucal**.7ta ed. Masson editores. Canada 2007.Pp 164-165
5. Neville BB. **Oral and maxillofacial pathology**. 2da ed. USA, Editorial Saunders; 2002. Pp.245-258.
6. Shafer H. **Tratado de Patología Bucal**.5 ed. Editorial Interamericana. 2002. Pp 340-346
7. [www.drpez.com/ferm/afads](http://www.drpez.com/ferm/afads).
8. Cervantes M, Hernández M. **Micología Médica**. 6ta ed. Editorial Cultural. México 2002.
9. Carranza R. **Vademécum Académico de Medicamentos**. 2da ed. Mc Graw-Hill Interamericana. Pp.79-81
10. [www.wikimedia.org/wikipedia/conmions](http://www.wikimedia.org/wikipedia/conmions)
11. [www.botanica.cnba.uba.ar/imagen](http://www.botanica.cnba.uba.ar/imagen)
12. Vegue J. **Atlas de Histología y Organografía Microscópica**.2da ed. Medica Panamericana. 2008. Pp.11.
13. Netter F. **Atlas de Anatomía Humana**. Canada. 2000. 2da. Masson R. Pp. 134-140.
14. Lawe. J. **Histología Humana**. 3era ed. El serviermosby. 2006. Pp. 167-186.
15. Rog J. Bermudez M. **Neumología**. 4ta ed. Editorial Mc Graw Hill. 2006. P.p. 1-8.
16. Moore. K. Dalley A. **Anatomía con Orientación Clínica**. 4ta ed. Lippincot Williams y Wikis. P.p. 96-105.



17. [www.laorejaverde.es/respiracion/alveolo2.gif](http://www.laorejaverde.es/respiracion/alveolo2.gif).
18. Valle. F. **Enfermedades del Aparato Respiratorio**. 1era ed. Méndez Editores. 2008. P.p. 17-32.
19. [www.anatomiaonline.com/pulmones.jpg](http://www.anatomiaonline.com/pulmones.jpg)
20. Harrison, **Principios de Medicina Interna**. Vol. 2. Editorial Interamericana Mc GrawHill
21. [www.vivature.com/pages/xhtml/medicallibrary/imagenes](http://www.vivature.com/pages/xhtml/medicallibrary/imagenes).
22. Murray P. Rosental K. Falder M. **Microbiología Médica**. 5ta ed. El servier. 2006. P.p. 765-778.
23. Chinellato L. Damante J. Fleury R. **Las micosis orales en el tercer milenio**. Gaceta Médica de Bilbao. Vol. 98. No. 4. Oct-Dic. 2001.
24. Hanley M. Welsh C. **Diagnóstico y tratamiento de enfermedades pulmonares**. 1 ed. Manual Moderno. 2005. P.p.453- 454.
25. [www.losmejoresdestinos.com/mapa-méxico.gif](http://www.losmejoresdestinos.com/mapa-méxico.gif).
26. Villegas C. Salazar. C. Pascal. **Aparato Respiratorio**. 1 7ed. Méndez editores. 2006. P.p. 314-315.
27. VaronS. **Aislamiento de una lesión bucal de PCM**. Acta odont. Venez. No. 1 Vol. 63. 2007.
28. Jiménez M. Varon G. Pacheco A. **Importante of complement 3 and manose receptor in phagocytosis of P. brasiliensis conidia by Nram 1 congenic macrophages lines**. Immunology and Medical Microbiology. Vol. 47. No. 1. June. 2006 P.p. 56-66.
29. Puccia R. Mc Ewen J. Cisalpino P. **Diversity in P. brasiliensis the PbGp43 gene45**. Micopatology Vol. 10. No. 2. 2008. P.p. 275-279.
30. <http://imagenes.google.com/imagenes.conidias.paracoccidioidesbrasiliensis>.
31. Maldonado L. Pollak L. González A. **Respuesta inmune en la paracoccidioidomicosis**. Rev. Soc. Ven. Microbiol. Vol. 21. No. 2. Caracas. Jul. 2001.



32. Likending E. **Trastornos Pulmonares**. 3ed. Salvat editores. 2007. P.p. 600-603.
33. Andrade M. Medrano A. Almeida S. **Oral paracoccidioides a case without lung manifest**. Journal of Contemporary Dental Practice. Vol. 8. No. 5. July 1. 2007.
34. Wyngarden J. Smith L. **Tratado de Medicina Interna**. 18ed. Mc. Graw Hill. P.p. 2031-2032.
35. Lazarde L. **Ultraestructura del P brasiliensis en cultivos de la fase micelial**. Acta Odontol Venez. Vol. 43 No.2 Caracas mayo 2005.
36. Varon GA. Lazarde L. **Aislamiento e identificación micótica de P. braziliensis en una lesión bucal**. Acta Odontol Venez. Vol. 43 No.2 Caracas mayo 2005.
37. [www.scielo.org.ve/img/fbe/aov/v43n2/aislam2.jpg](http://www.scielo.org.ve/img/fbe/aov/v43n2/aislam2.jpg).
38. [www.jpg-botit.botany.wisc.edu/images/paracoccidioidomycosis2.jpg](http://www.jpg-botit.botany.wisc.edu/images/paracoccidioidomycosis2.jpg).
39. [www.accefyn.org.co/publicad/periodicas](http://www.accefyn.org.co/publicad/periodicas)
40. García L. Costa T. Ferolato M. **Innata immunity to the P. braziliensis infection**. Micopatología vol. 165. 2008. P.p. 223-236.
41. Restrepo A. Aristizabal. B. González A. **Capacidad infecciosa del P. Braziliensis**. Corporación de investigaciones biológicas de Colombia. Vol. 26. 2008
42. Zaputovich F. Cardozo L. Martino B. **Paracoccidioidomycosis en paciente con HIV<sup>+</sup>**. Revista española de Patología. Vol. 41. No. 2. 2008.
43. Marques A. Nasan Chuck J. **Melanin in the dimorphic fungal pathogen P. braziliensis effects phagocytosis, intracellular resistance and drug susceptibility**. Microbes and infection. Vol. 8. No. 1. 2006. P.p. 197-205.





- 
44. Uran. M. **Melanina: implicaciones en la patogénesis de enfermedades y su capacidad de evadir respuestas** .Revisión de tema. Vol. 12. No. 2. 2008. P.p. 357-367.
45. Sodeman W. **Fisiopatología clínica de Sodeman**. 7ma ed. Interamericana. P.p. 126-145.
46. Kunno A. Maricato J. López J. **Peptidestrom P. braziliensis 6p43 inhibit macrophage functions and inflammatory response**. Vol. 11. No. 1 January 2009. P.p. 92-99.
47. [www.bify.unizar.es./glicoproteina.jpg](http://www.bify.unizar.es./glicoproteina.jpg).
48. [www.efn.unco.edu/intibiol/membrexa.jpg](http://www.efn.unco.edu/intibiol/membrexa.jpg).
49. Robbins y Contran. **Patología Estructural y Funcional**.5ta ed. Editorial Interamericana. 2007. Pp 123-134
50. Moncada S. **Papel del óxido nítrico en la respiración celular**. Medicina de Buenos Aires. Vol. 58. No. 4. 1998. P.p. 357-360.
51. Neworal E. Altermani A. Mamoni R. **Inmunocyto chemical localization of citokines and inducible nitric oxide synthase in oral mucosa and lymph nodes of patients paracoccidimycosis**. Cytokine. Vol. 21. No. 5. March 2003. P.p. 234-241.
52. Livonesi. M. Tricodade de Souto R. Campanelli P. **Inducible Nitric Oxide Synthase deficient mice show exacerbated inflammatory**. Microbes and infection Vol.11. No. 1 January 2009. P.p. 123-132.



- 
53. Lackey R. **Compendio de enfermedades alérgicas e inmunológica**. 8va ed. Editorial Panamericana. 1989. P.p. 1-10.
54. [www.arandurape.edu.py/methad-atc.jpg](http://www.arandurape.edu.py/methad-atc.jpg).
55. [www.ilustrados.com/multimedia/ma-tub2.jpg](http://www.ilustrados.com/multimedia/ma-tub2.jpg).
56. [www.unital-mg.edubr/academico/material/CB](http://www.unital-mg.edubr/academico/material/CB).
57. García L. Moncada S. **Aislamiento e identificación micológica del *P. braziliens* de una lesión bucal**. Reporte de un caso. Acta odontológica Venezolana. Vol. 3. No. 10. 2006.
58. Restrepo A. Tobon A. **Coexistence of integumentary lesions and lung anomalies in patients with paracoccidioidomycosis**. Am: J. Trop. Med. Hyg. Vol. 79. No. 2. 2008. P.p. 159-163.
59. Varon G. Pacheco A. Lazarde L. **Estudio de 26 casos de paracoccidioidomycosis en otorrinolaringología**. Rev. Bras." Otorrinolaringología Vol. 69. No. 5. Oct. 2003.
60. [www.jpg-jh-tk.net/capitulo12/figuras/jgp](http://www.jpg-jh-tk.net/capitulo12/figuras/jgp).
61. Rodríguez C. García N. **Contribución al estudio de la *P. braziliens* en Venezuela**. Mycopathologia. Vol. 15. No. 15. 2005. P.p. 115-138.
62. García P. Puccia R. **Paracoccidioidomycosis sistémica con implicación de la cavidad bucal**. Reporte de un caso clínico. Acta odontol. Ven. Vol.39. No. 2. Caracas Abril 2001.
63. García I. Barbella R. Dicksons. **Paracoccidioidomycosis of larynx mimicking carcinoma**. Am. J. Med. Vol. 2. 2008. Feb. P.p. 149-150.



- 
64. William G. Maynard S. **Tratado de Patología Bucal**. 3era ed. Interamericana. 2000. P.p. 354-355.
65. Díaz I. **Paracoccidioidomicosis: reporte de 2 casos**. Acta. odonto. Ven. Vol 37. no 1. 2000; Pp 65-69.
66. Jiménez M. **Manifestaciones clínicas en la paracoccidioidomicosis**. Rev.odonto.dominicana. vol 4. no 2. 1998. Pp 97-1002.
67. Villegas C, Salasar D, Valle F. **Paracoccidioidomicosis del adulto y multifocal**. Catedra de dermatología. Buenos Aires argentina. 2007.
68. Varon G, Pacheo A, Lazarde L. **Bucal manifestation of paracoccidioidomycosis**. Pathology. Vol 3.no 7.2006.Pp 35-40.
69. [www.jpqk.net/ capitulo 17/ P brasiliensis](http://www.jpqk.net/capitulo%2017/P%20brasiliensis)
70. [www.unmsm.edu.pe](http://www.unmsm.edu.pe)
71. Restrepo A. **Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas**. Rev.unil.infection. vol 21.no1, Santiago 2004, Pp 67-69.