



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**INFECCIONES PRODUCIDAS POR ESPECIES TOXIGÉNICAS DE *FUSARIUM*  
EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS.**

Trabajo Monográfico de Actualización

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**HILDA ARACELI MARTÍNEZ ESCAMILLA**



**MÉXICO, D. F.**

**2012**



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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**      **Profesor: Abel Gutiérrez Ramos**

**VOCAL:**              **Profesora: Adriana Guadalupe Mejía Chávez**

**SECRETARIO:**      **Profesor: Francisco Javier Plasencia de la Parra**

**1er. SUPLENTE:**    **Profesor: José Alejandro Bonifaz Trujillo**

**2º. SUPLENTE:**     **Profesora: Ruth Edith Martín Fuentes**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO 101, DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA, FACULTAD DE QUÍMICA,  
UNAM, A PARTIR DE DONDE SE CONSULTARON LAS BIBLIOTECAS EN LÍNEA  
DE LA UNAM**

**ASESOR DEL TEMA:**

**Dr. Francisco Javier Plasencia de la Parra:** \_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE:**

**Hilda Araceli Martínez Escamilla:** \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMIENTOS.**

- A mi DIOS, por su perfecto amor incondicional. Gracias mi SEÑOR por estar conmigo siempre.
- A mi abuelita “mamá Conchita”, a mi abuelo “papá Adolfito” y a mi maravillosa madre Hilda, quienes marcaron mi vida con su gran amor, entrega y ejemplo.
- A mi amado esposo Francisco, no hay palabras para agradecer a DIOS por tu vida, y para agradecerte tu amor, tu entrega incondicional, tu pasión, tu alegría, tu corazón, todo, todo lo que haces por mí y nuestra preciosa familia.
- A los grandes regalos que DIOS depositó en mis manos, Alejandro, Ricardo y Daniela. Gracias por su amor, su sonrisa, su paciencia y su estímulo para seguir adelante.
- A mi padre, por el tiempo que estuviste.
- A mis hermanos Rodolfo y Ma. Elena, gracias por amarme y crecer conmigo.
- A mis amados tíos, Silvia, Ma. Elena, Laura y Adolfo, gracias por estar siempre.
- A mis primos, por aquellos tiempos.
- A mis sobrinos.
- A un gran amigo, Dr. F. Javier Plasencia de la Parra, gracias por tu disposición, tu valiosa asesoría y por confiar en mí.

- A la Dra. Rosa María Cadena de Pardillo y al Dr. Idilio Pardillo E. muchas gracias por enseñarme el camino al Padre.
- A Miss Tere Compeán de Carrera, por ser mi ejemplo de excelencia y compromiso.
- A Cristy Beltrán, gracias por tu fortaleza y valentía.
- A todos mis amigas, gracias por sus oraciones y sus palabras de aliento.
- A todos mis profesores. Gracias.
- A la Facultad de Química y
- A la U.N.A.M. muchas gracias.

## INDICE

	PAG.
I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Justificación	3
IV. El género <i>Fusarium</i>	4
A. Historia	5
B. Taxonomía	10
C. Características generales de las especies de <i>Fusarium</i>	13
D. Características primarias utilizadas para identificar las especies en la taxonomía de <i>Fusarium</i>	14
E. Características macroscópicas de la colonia de <i>Fusarium</i> sp.	16
F. Medios de cultivo	17
G. Descripción de las especies de <i>Fusarium</i>	19
1. <i>Fusarium solani</i>	19
2. <i>Fusarium oxysporum</i>	19
3. <i>Fusarium verticillioides</i>	20
4. <i>Fusarium dimerum</i>	21
5. <i>Fusarium proliferatum</i>	22
H. Identificación por caracteres bioquímicos y/o fisiológicos	26
I. Identificación por secuencia de genes (ADN)	26
V. Infecciones producidas por <i>Fusarium</i> sp. en pacientes inmunocomprometidos	28
A. Condiciones del hospedero	28
B. Patologías asociadas	29
C. Casos por <i>Fusarium solani</i>	36
D. Casos por <i>Fusarium dimerum</i>	40
E. Casos por <i>Fusarium oxysporum</i>	41
F. Casos por <i>Fusarium verticillioides</i>	42
G. Casos por <i>Fusarium proliferatum</i>	43
H. Casos por <i>Fusarium spp.</i>	44
VI. Micotoxinas producidas por <i>Fusarium</i> sp.	50
A. Micotoxicosis	51
B. Acido fusárico	54
C. Deoxinivalenol	54
D. Fumonisinias	56
E. Moniliformina	57
F. Toxina T-2	57
G. Zearalenona	58
VII. Conclusiones	61
VIII. Sugerencias	63
IX. Bibliografía	64
X. Anexos	70
A. Composición de los medios de cultivo usados para la identificación de <i>Fusarium</i>	70
B. Extracción de DNA a partir de esporas y micelio de <i>Fusarium</i> sp.	72
C. Resumen de los casos de Fusariosis incluidos en este trabajo	75

## INDICE DE TABLAS

	PAG.
1. Acontecimientos en el estudio del género <i>Fusarium</i> (1809 – 2007).	5
2. Relación entre los sistemas de Wollenweber y Reinking (1935) Snyder y Hansen (1954) y Leslie y Summerell (2006)	12
3. Características primarias utilizadas para separar a las especies de <i>Fusarium</i>	16
4. Manifestaciones clínicas de Fusariosis y complicaciones en pacientes inmunocomprometidos con respecto a pacientes inmunocompetentes.	35
5. Capacidad toxigénica de las especies de <i>Fusarium sp.</i> reportadas en este trabajo	62

## INDICE DE FIGURAS

	PAG.
1. Estructuras asexuales del género <i>Fusarium sp.</i>	14
2. Morfología de macroconidias de <i>Fusarium</i>	24
3. Morfología colonial en agar papa dextrosa de <i>Fusarium</i>	25
4. Mapa de la región del gen TEF de <i>Fusarium</i> que se amplifica con los cebadores ef1 y ef2	27
5. Estructura química de las principales toxinas producidas por <i>Fusarium sp.</i>	60

## I. RESUMEN

El género *Fusarium* es un hongo cosmopolita que infecta principalmente a las plantas produciendo enfermedades que limitan la producción de muchos cultivos. Además son capaces de producir varios metabolitos tóxicos, llamados micotoxinas. La taxonomía de este género es muy compleja y ha sufrido múltiples revisiones a lo largo de los años por lo que frecuentemente se hace una identificación incorrecta de la especie. El uso de técnicas moleculares para la identificación por secuencia de genes ha permitido establecer criterios más homogéneos para la determinación de especies.

En este trabajo monográfico de actualización se hizo una revisión de la literatura científica y médica sobre las especies de *Fusarium* spp. que producen diversas enfermedades en pacientes, generalmente con el sistema inmune comprometido. Por su mayor incidencia se seleccionaron cinco especies que son: *Fusarium solani*, *F. oxysporum*, *F. verticillioides*, *F. dimerum* y *F. proliferatum*. Asimismo se hizo una revisión de las principales micotoxinas producidas por *Fusarium* sp. para intentar asociar esta capacidad toxigénica con las patologías producidas.



## II. INTRODUCCIÓN

Las especies del género *Fusarium* están ampliamente distribuidas en el suelo y en sustratos orgánicos, y se han aislado tanto de regiones árticas como desérticas. Son abundantes en los suelos de regiones donde hay cultivos, tanto en zonas templadas como tropicales (Booth, 1971).

Varias especies del género *Fusarium* son importantes patógenos, causantes de enfermedades en plantas y, de acuerdo a la Sociedad Americana de Fitopatología, 81 de los 100 cultivos económicamente más importantes tienen al menos una enfermedad causada por *Fusarium sp.* Los tipos de enfermedades que provocan son muy diversas, así como su severidad, y pueden incluir pudriciones del tallo o raíz, marchitamiento, pudrición de frutos y semillas, así como enfermedades foliares (APS, 2012). Es por ello que este género es más conocido y estudiado por fitopatólogos que por micólogos médicos ya que varias especies producen enfermedades que pueden ser devastadoras en cultivos muy importantes. Por ejemplo, *F. graminearum* es el causante del tizón de la espiga del trigo, una enfermedad re-emergente en Norteamérica que ha causado pérdidas millonarias en distintas regiones. *F. oxysporum* es un hongo cosmopolita que habita el suelo y causa pudrición radicular y marchitamiento vascular en una gran cantidad de plantas hospederas como papa, jitomate, banana, caña de azúcar, frijol, y ornamentales entre muchas otras. *F. solani* también habita en el suelo y causa pudrición de la raíz en muchas plantas hospederas distintas. Por otro lado, *F. verticillioides*, es el patógeno más importante en maíz ya que se puede aislar prácticamente de cualquier región donde se cultive maíz y puede causar pudrición de la raíz, del tallo de la mazorca y/o del grano (Summerell et al., 2001).

Además de esta capacidad como fitopatógenos, muchas especies de *Fusarium* producen metabolitos en los tejidos vegetales que cuando son consumidos como alimento por animales o humanos, tienen efectos tóxicos. La presencia de estas micotoxinas en alimentos se ha asociado a episodios críticos de patologías en animales y humanos y por ello hay regulaciones para el control de los niveles de algunas de estas toxinas producidas por especies del género *Fusarium*.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

Debido a que en los últimos años se han aislado *Fusarium spp.* de distintos órganos en pacientes con sistema inmunes comprometidos, el objetivo de esta revisión monográfica fue documentar las principales especies de *Fusarium* aisladas de casos clínicos en los últimos quince años reportadas en la literatura médica. Asimismo, se hizo una revisión de las principales micotoxinas producidas por estas especies y se discute su posible papel en la patogénesis en humanos.

#### **IV. EL GÉNERO *Fusarium* sp.**

*Fusarium* sp. es un género cosmopolita de hongos filamentosos que se encuentra en la división Ascomycota y cuya situación taxonómica actual se presenta a continuación;

#### **Clasificación de *Fusarium***

<b>División</b>	<i>Ascomycota</i>
<b>Subdivisión</b>	<i>Pezizomycotina</i>
<b>Clase</b>	<i>Sordariomycetes</i>
<b>Subclase</b>	<i>Hypocreomycetidae</i>
<b>Orden</b>	<i>Hypocreales</i>
<b>Familia</b>	<i>Hypocreaceae</i> <i>Mitosporic Hypocreales</i>
<b>Género</b>	<i>Fusarium</i>
<b>Especies representativas</b>	<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. solani</i> , <i>F. verticilliodes</i> , <i>F. dimerum</i> , <i>F. chlamydosporum</i> , etc.

Algunas especies tienen un estado sexual reconocido dentro de la familia *Nectriaceae* y pertenecen al género *Gibberella* o *Nectria* según de Hoog y colaboradores (2000) y Leslie y Summerell (2006)

## A. HISTORIA.

Dada su complejidad, la clasificación taxonómica de las especies de *Fusarium* ha sido un tema de discusión. Inicialmente fueron reportadas 1000 especies, variedades y formas, denominadas en base a observaciones superficiales y sin considerar sus características en cultivo (Nelson et al, 1994). La mayoría de este trabajo fue antes de que se descubriera el pleomorfismo y la variabilidad de los hongos. La necesidad de contar con un sistema de clasificación confiable se evidenció cuando se descubrió que las especies de *Fusarium* causan enfermedades graves en las plantas y era necesario hacer una correcta identificación de las cepas aisladas.

En la tabla 1 se hace un relación cronológica de los acontecimientos más importantes en el estudio del genero *Fusarium*.

**Tabla 1.** Acontecimientos en el estudio del género *Fusarium* (1809 – 2007). Modificada de Gómez López, 2008.

<b>AÑO</b>	<b>ACONTECIMIENTO</b>
1809	Link describe el género <i>Fusarium</i>
1821	Fries valida este género y lo incluye en el orden <i>Tuberculariaceae</i>
1822	Fries describe el estado sexual del género <i>Gibberella</i>
1834	Schweinitz describe <i>Gibberella zeae</i> en maíz en Estados Unidos
1877	Saccardo describe <i>Oospora verticillioides</i> en maíz asociada con pelagra en Italia
1882	Palchevski reporta tóxicos en pan en Siberia

AÑO	ACONTECIMIENTO
1886	De Bary propone la importancia de las toxinas en la enfermedad de las plantas
1901	Buckley y MacCallum asocian la encefalitis de caballos con comida mohosa en Maryland, Estados Unidos.
1904	Peters y Sheldon, correlacionan el consumo de maíz contaminado con <i>F. moniliforme</i> con toxicosis en animales en Nebraska.
1913	Wollenweber publica "Studies on the <i>Fusarium</i> problem"
1914	Wollenweber publica "Identification of species of <i>Fusarium</i> occurring on the sweet potato"
1923	Dounin reporta enfermedades causadas por <i>Fusarium</i> "head blight" y pan con toxinas en Rusia.
1925	Bailey reporta "Aliquot <i>Fusaria tropicalia</i> nova vel revisa", "Fundamentals for taxonomic studies of <i>Fusarium</i> "
1934	Yabuta y colaboradores reportan la estructura de ácido fusarico de especies de <i>Fusarium</i>
1935	Wollenweber y Reinking describen 142 especies en el atlas "Die Fusarien", en Berlin.
1935	Raillo hace la propuesta de un sistema taxonómico
1940	Snyder y Hansen realizan una revisión de la taxonomía y reducen a 9 las especies de <i>Fusarium</i>
1940s	En Rusia se presenta un brote de aleuquia en humanos por el consumo de granos contaminados con especies de <i>Fusarium</i>
1944 1960	Gordon propone un nuevo sistema; una mezcla entre la propuesta de Wollenweber y Reinking y el de Zinder y Hansen
1947	Gäumann aísla un fitotóxico, una mezcla de eniatina de especies de <i>Fusarium</i> . Sus estructuras fueron reportadas 20 años mas tarde
1955 1970	Bilal propone un nuevo sistema taxonómico reconociendo la importancia de la variación o de la mutación de los cultivos en la taxonomía de <i>Fusarium</i>

AÑO	ACONTECIMIENTO
1957	Gäumann reporta que el ácido fusarico es tóxico para las plantas causándoles marchitamiento
1960	El consumo de alimento contaminado con aflatoxinas es correlacionado con el brote de la enfermedad X en pavos en Inglaterra
1960s	El consumo de alimento contaminado con <i>F. graminearum</i> es correlacionado con el brote de síndrome estrogénico en cerdos en el centro de Estados Unidos
1960s	Reportan las estructuras de tricotecenos de <i>Fusarium</i> , incluida diacetoxiscirpenol, deoxinivalenol. La toxina T-2 y nivalenol son reportados en Europa, Japón y Estados Unidos.
1966	Urry y colaboradores reportan la estructura de zearalenona de especies de <i>Fusarium</i>
1968	Messiaen y Cassini en su propuesta taxonómica incluyen variedades botánicas en vez de cultivares en la subespecie en <i>F. roseum</i>
1969	Hamill y colaboradores reportan la estructura de bauvericina de especies de Beauveria. En 1991, estas micotoxinas son reportadas en especies de <i>Fusarium</i>
1970s	El consumo de granos contaminados con <i>F. graminearum</i> se asocia con el brote de akakabi-byo en humanos en Japón
1971	Booth modifica la propuesta taxonómica de Gordon
1972	Matuo sigue la propuesta de Snyder y de Hansen y propone una clave para el sistema entero
1974	Springer y colaboradores reportan la estructura de moniliformina en especies de <i>Fusarium</i>
1974	Joffe en su propuesta incluyó 13 secciones, 33 especies y 14 variedades para <i>Fusarium</i>
1977	McLaughlin y colaboradores y Ueno, reportan que los tricotecenos inhiben la síntesis de proteínas
1977	Hidy y colaboradores reportan actividad estrogénica de zearalenonas

AÑO	ACONTECIMIENTO
1981	El consumo de maíz contaminado con <i>F. verticillioides</i> es correlacionado con una alta tasa de cáncer de esófago en el sur de África
1981	Oficiales del gobierno de Estados Unidos alega el uso de tricotecenos como agentes de guerra biológicos en el sureste de Asia
1982	Gerlach y Nirenberg publican "The genus <i>Fusarium</i> a pictorial atlas"
1983	Nelson, Goussoun y Marasas, publican " <i>Fusarium</i> species: an illustrated manual for identification"
1984	Gelderblom y colaboradores reportan actividad mutagénica y la estructura de fusarina C de especies de <i>Fusarium</i>
1984	Marasas, Nelson y Toussoun publican "Toxigenic <i>Fusarium</i> Species: identity and mycotoxicology"
1985 1991	Acuerdos con los oficiales de Estados Unidos, Irak contrata la producción en gran escala de tricotecenos y otras micotoxinas para el desarrollo de armas biológicas.
1988	Bezuidenhout y colaboradores reportan la estructura de fumonisinas de especies de <i>Fusarium</i> . Laurent y colaboradores reportan independientemente la macrofusina en 1989
1988	Marasas y Kellerman y colaboradores causan leucoencefalomalacia en caballos aplicando fumonisinas por vía intravenosa y en 1990 por dosis oral.
1989	Hohn y colaboradores clonan tricodenina sintetasa primer tricoteceno biosintético y en 1992 descubren el clúster génico
1989	Desjardins y colaboradores reportan que los tricotecenos son requeridos por <i>F. sporotrichioides</i> y en 1992 <i>F. sambucinum</i> causa putrefacción en raíces, pero no la putrefacción seca en tubérculos de patatas.
1990s	Se imponen regulaciones para deoxinivalenol, fumonisinas y zearalenonas en alimentos humanos y comida para animales en varios países de Europa y en E.U.A.
1990	Harrison y colaboradores muestran que el edema pulmonar en cerdos se puede causar aplicando una inyección intravenosa de fumonisina. En 1998, Gumprecht y colaboradores la causan por dosis vía oral

AÑO	ACONTECIMIENTO
1991	Gelderblom y colaboradores demuestran experimentalmente que la ingestión de fumonisinas puede causar cáncer de hígado en ratas. En 2001 la administración de alimentos y drogas de Estados Unidos confirman que una dieta que contenga fumonisinas causa cáncer de hígado y riñón en roedores.
1991	Wang y colaboradores descubren que las fumonisinas inhiben la síntesis de esfingolípidos
1993	La agencia internacional para la investigación contra el cáncer dice que toxinas producidas por <i>F. moniliforme</i> ( <i>F. verticillioides</i> ) se catalogan como grupo 2B carcinógenas (posiblemente carcinogénicas para humanos).
1993	Haese y colaboradores descubren el gen de la eniatina sintetasa
1996	Xu y Leslie publican el mapa genético de <i>F. verticillioides</i>
1996	Hermann y colaboradores reportan que la producción de enlaces eniatinicos dan la habilidad a <i>F. avenaceum</i> para causar secamiento de raíz en tomate
1996	Desjardins, Proctor y colaboradores reportan que los enlaces de tricotecenos dan la habilidad a <i>F. graminearum</i> para causar la enfermedad llamada fusariosis en trigo
1997	Stevens y Tang descubren que las fumonisinas causan una reducción en los niveles del receptor del ácido fólico y sugieren una posible asociación con defectos en el desarrollo del tubo neural.
1998	Kimura y colaboradores reportan el gen de <i>Fusarium</i> TR/101, que confiere la resistencia a tricotecenos. Este también es reportado por McCormick y colaboradores en 1999
1999	Proctor y colaboradores describen el clúster génico para la biosíntesis de fumonisina
2000	Beremand y colaboradores publican una librería génica de <i>F. sporotrichioides</i>
2000	Brandwagt y colaboradores descubren el gen <i>ASC-1</i> en plantas de jitomate, que confiere resistencia a fumonisinas



AÑO	ACONTECIMIENTO
2002	Jurgenson y colaboradores publican el mapa genético de <i>F. graminearum</i>
2003	Se secuencian el genoma completo de <i>F. graminearum</i>
2004	Schmidt, Trail y Song y colaboradores descubren genes para la biosíntesis de equisetina, fusarina y zearalenonas en especies de <i>Fusarium</i>
2006	Lysoe y colaboradores reportan que el gen <i>PKA4</i> de <i>F. graminearum</i> es esencial en la producción de Zearalenona
2006	Leslie y Summerell publican "The <i>Fusarium</i> Laboratory Manual" donde se presenta la descripción de 70 especies del género <i>Fusarium</i>
2007	Brown y colaboradores reportan que en <i>F. verticillioides</i> el clúster génico FUM codifica a Zn (II) 2Cys6 proteína que afecta la expresión génica para FUM y la producción fumonisina

## B. Taxonomía.

El hecho de que numerosas especies, poblaciones dentro de las especies y poblaciones no identificadas en el género *Fusarium*, muestran un notable grado de variación con respecto a las características morfológicas, fisiológicas y en condiciones de laboratorio, dificulta mucho la identificación correcta de una cepa aislada. Wollenweber y Reinking (1935) realizaron una importante revisión del género, y definieron 65 especies, las cuales se agruparon en 16 secciones teniendo en cuenta la morfología de la colonia y los conidios. Estas especies contenían 55 variedades y 22 formas. Las características morfológicas en las que se basaron eran poco estables y variaban en función de las condiciones ambientales y del medio de cultivo utilizado. En 1940 y 1950 Snyder y Hansen redujeron a 9 el número de especies, cada una de ellas

estaba relacionada con las secciones establecidas por Wollenweber y Reinking, siendo este sistema fue muy sencillo y que no reflejaba toda la complejidad del género..

Durante los últimos 25 años, los micólogos y fitopatólogos han llegado a un acuerdo sobre la taxonomía de las especies *Fusarium* basándose en la propuesta de Nelson y cols., Burgess y cols., y en *Die Fusarien*. Desde 1982 gracias a estudios sistemáticos, se han reconocido nuevas especies mientras que otras se han corregido o han sido transferidas a otro género (Nelson et al, 1994).

Para facilitar la clasificación, el género *Fusarium* se ha dividido en secciones, y en una sección se agrupan varias especies que comparten características morfológicas similares. Hay algunas secciones, como *Elegans* y *Spicarioides*, que solamente contienen una especie, mientras que otras secciones, como *Discolor*, comprende hasta diez especies (Nelson et al, 1994). El trabajo más reciente es de Leslie y Summerell en 2006, el cual incluye 70 especies, y en la tabla 2 se presenta la correspondencia entre tres distintas propuestas de clasificación.

**Tabla 2.** Relación entre los sistemas de Wollenweber y Reinking (1935) Snyder y Hansen (1954) y Leslie y Summerell (2006). (Azor, 2009).

<b>Secciones según Wollenweber y Reinking (1935).</b>	<b>Especies según Snyder y Hansen (1954)</b>	<b>Especies según Leslie y Summerell (2006)</b>
<i>Eupionnotes</i> <i>Macroconia</i>	<i>F. episphaeria</i>	<i>F. dimerum</i> , <i>F. merismoides</i>
<i>Lateritium</i>	<i>F. lateritium</i>	<i>F. lateritium</i>
<i>Liseola</i>	<i>F. moniliforme</i>	<i>F. antophilum</i> , <i>F. circinatum</i> , <i>F. proliferatum</i> , <i>F. subglutinans</i> , <i>F. thapsinum</i> , <i>F. verticillioides</i> y otras especies del complejo <i>Gibberella fujikuroi</i>
<i>Arachnites</i>	<i>F. nivale</i>	Excluida del género <i>Fusarium</i>
<i>Elegans</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>F. oxysporum</i>
<i>Spicarioides</i>	<i>F. rigidiuscula</i>	<i>F. decemcellulare</i>
<i>Discolor</i>	<i>F. roseum</i>	<i>F. acuminatum</i> , <i>F. armeniacum</i> , <i>F. avenaceum</i> , <i>F. compactum</i> , <i>F. crookwellense</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. heterosporum</i> , <i>F. longipes</i> <i>F. polyphialidicum</i> , <i>F. pseudograminearum</i> , <i>F. semitectum</i> , <i>F. torulosum</i> .
<i>Martiella</i> <i>Ventricosum</i>	<i>F. solani</i>	Especies del complejo <i>Fusarium solani</i>
<i>Sporotrichiella</i>	<i>F. tricinctum</i>	<i>F. chlamydosporum</i> , <i>F. poae</i> , <i>F. sporotrichioides</i> , <i>F. tricinctum</i> .

Las secciones *Submicrocera* y *Pseudomicrocera* no están incluidas ya que actualmente no forman parte del género *Fusarium*.

El sistema de clasificación por secciones sigue utilizándose, pero trabajos fundamentados en técnicas moleculares han demostrado que es un sistema de clasificación artificial.

### **C. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ESPECIES DE *FUSARIUM*.**

Las especies de *Fusarium* puede producir tres tipos de conidios llamados macroconidios, microconidios y clamidoconidios.

#### **Macroconidios.**

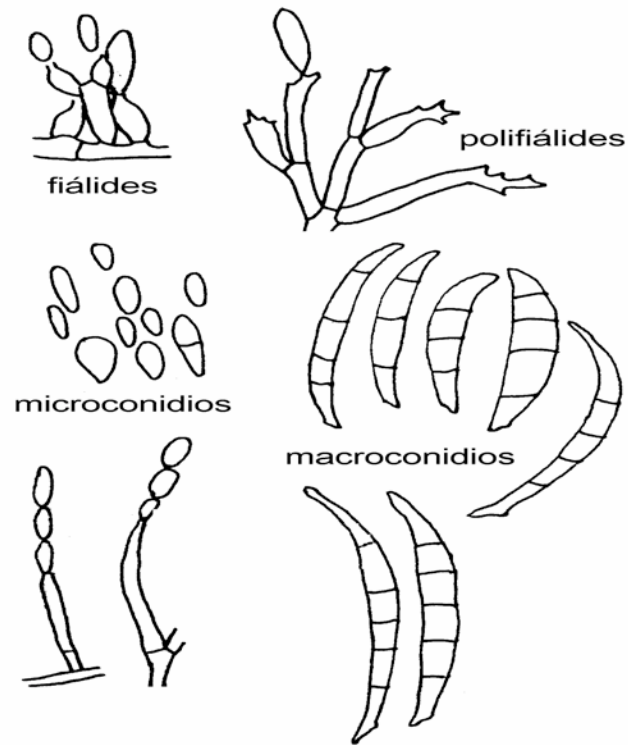
Los macroconidios (Fig. 1) se producen en una estructura especializada llamada esporodoquio en la cual se apoya la masa de esporas en un colchón superficial similar a una masa de monofiálides cortas que llevan las macroconidias . Los macroconidios también se pueden producir en monofiálides y polifiálides (Fig. 1) en el micelio aéreo. Una monofiálide es un conidióforo con un solo poro a través del cual los endoconidios son expulsados, mientras que un polifiálide tiene dos o más poros. Algunos conidios son intermedios en tamaño y forma, y han sido denominados macroconidios y mesoconidios (Nelson et al, 1994).

#### **Microconidios.**

Los microconidios (Fig. 1) se producen en el micelio aéreo y no en el esporodoquio y se pueden producir solo en cabezas falsas y cadenas, sobre monofiálides o sobre polifiálides. Los microconidios son de diferentes formas y tamaños, y los producidos en cadenas tienen base truncada.

#### **Clamidoconidios (Clamidosporas).**

Es un conidio con una cubierta engrosada que se genera ante ambientes adversos y que garantiza la propagación y supervivencia del hongo.



**Fig. 1.** Estructuras asexuales del género *Fusarium* sp. Tomado de Carrillo L. (2003)

#### **D. CARACTERÍSTICAS PRIMARIAS UTILIZADAS PARA SEPARAR LAS ESPECIES EN LA TAXONOMÍA DE *FUSARIUM*.**

La presencia y características de estos tres tipos de conidios son la base para la identificación de las distintas especies de *Fusarium* (Tabla 3), y a continuación se detallan algunas de éstas.

### **Morfología de los macroconidios.**

Dada su estructura, la morfología de los macroconidios es la clave para la identificación de las especies del género *Fusarium*, pues su forma, tamaño y la posición en el esporoquio es relativamente consistente para una especie si el hongo se cultiva en sustratos naturales bajo ciertas condiciones. Sin embargo, no es recomendable utilizar las dimensiones de los macroconidios como criterio taxonómico porque pueden variar entre cepas de una misma especie por las condiciones de cultivo (Nelson et al, 1994).

### **Presencia de microconidios.**

La presencia o ausencia de microconidios es una característica principal en la taxonomía del género *Fusarium*. Si hay microconidios entonces se debe observar su y el modo en que se presentan, y esto se observa mejor *in situ* en un medio de sustrato de agar-con hoja de clavel (Nelson et al, 1994).

### **Morfología de microconidióforos.**

Pueden ser monofiálides o monofiálides y polifiálides como se describió arriba.

### **Presencia de clamidoconidios.**

Si están presentes, pueden formarse individualmente, en parejas, grupos o en cadenas, ya sea con paredes gruesas rugosas o lisas.

Tabla 3. Características primarias utilizadas para separar a las especies de *Fusarium*

CARACTERÍSTICA	MACROCONIDIOS	MICROCONIDIOS		MICROCONIDIOFORO	CLAMIDOCONIO							
Primaria ó Principal	Morfología	Presencia	Ausencia	Morfología		Presencia					N o	
		Si				X	Si					X
		Forma	Modo de formación	X	Monofiálides	Monofiálides y Polifiálides	Modo de formación			Pared		X
							Individual	Parejas	Grupos	Cadenas	Rugosa	Lisa

Las características secundarias como forma y pigmentación de la colonia, o presencia de esporodoquios son útiles para describir una especie cuando los cultivos se desarrollan bajo condiciones normales de luz, temperatura y sustrato. Sin embargo, no pueden ser considerados como criterios únicos para la identificación de una especie (Nelson et al, 1994).

### E. CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS DE LA COLONIA DE *FUSARIUM SP.* EN MEDIO DE CULTIVO PAPA DEXTROSA AGAR.

#### Anverso.

- Tamaño: Ilimitado.
- Color: En un inicio (1 a 3 días) es blanca, para cambiar a tonalidades

naranja o violeta-lila (dependiendo de la especie).

- Forma y aspecto: Velloso-seca, se adhiere a las paredes del tubo.

#### **Reverso.**

- Presenta color naranja o violeta, difusible al medio.

(Bonifaz, 2006).

#### **F. MEDIOS DE CULTIVO.**

Los medios de cultivo más utilizados para la identificación son:

- Agar papa dextrosa (PDA): permite evaluar el aspecto morfológico y coloración de la colonia, pero su alto contenido en carbohidratos propicia un mayor crecimiento afectando la esporulación y la forma de los conidios, estos pueden ser atípicos.
- Agar harina de avena (OA): se utiliza para evaluar la velocidad de crecimiento, color, aspecto de la colonia y características microscópicas.
- Agua agar (WA): se recomienda para la germinación inicial de conidios en cultivos de *Fusarium* spp para obtener cultivos monospóricos.
- Agar extracto de suelo (SA): propicia la formación de clamidosporas, y se utiliza para la identificación de especies de *Fusarium* que produzcan estas estructuras (Leslie y Summerell, 2006).

Otros medios de cultivo que se utilizan son:



Agar hoja de clavel (CLA), Agar-cloruro de potasio (AKCl), agar-arena y agar nutritivo sintético (SNA). La composición de los principales medios de cultivo citados está en el anexo A.

La temperatura ideal de incubación oscila entre 24 y 28 °C y se puede estimular la formación de conidios incubando los diferentes medios bajo luz fluorescente (300-400 nm) y también alternando ciclos de luz y temperatura (25°C día/20°C noche; Leslie y Summerell, 2006).

## **G. DESCRIPCIÓN DE ESPECIES DE *FUSARIUM*.**

A continuación se hace una descripción general de las cinco especies de *Fusarium* en que se concentra este trabajo.

### **1. *Fusarium solani*.**

Teleomorfo: *Haemanectria haematococca* (Berkely & Broome) Samuels & Nirenberg.

Sinónimo: *Nectria haematococca*.

Es una especie cosmopolita que sobrevive en una amplia gama de sustratos y es un importante patógeno de un gran número de especies de plantas herbáceas y perenes (Leslie y Summerell, 2006).

Morfología de las colonias en PDA.

Colonias vellosas, planas, blancas y algunas cepas que forman esporodoquios se tornan de verde a café-azulado. El reverso es regularmente sin pigmento (Fig. 3). (Bonifaz, 2010)

#### Micromorfología.

Los esporodoquios son abundantes y pueden ser crema, azul o verde, contienen numerosos macroconidios, éstos son amplios rectos y robustos, la célula apical es despuntada y redondeada, la célula basal puede tener una forma definida de pie o estar pobremente desarrollado, es casi cilíndrica, generalmente con una muesca o un extremo redondeado, tiene de 3-5 septos (Fig. 2), los microconidios son abundantes, reniformes y fusiformes con un septo, y ocasionalmente dos, aunque también puede carecer de éstos. El micelio aéreo se presenta en cabezas falsas y los conidióforos son largos con monofiálides. Los clamidoconidios comúnmente se producen en abundancia, pueden estar intercalados en las hifas o en la parte terminal de las ramas laterales cortas, por lo general solos o en parejas y ocasionalmente en cadenas cortas, su apariencia puede ser globosa u ovalada y de pared lisa o rugosa (Leslie y Summerell, 2006; Bonifaz, 2010).

#### **2. *Fusarium oxysporum*.**

No se conoce su estado sexual.

Es cosmopolita, es un importante patógeno vascular de gran variedad de plantas en todo el mundo, y es un saprofito común del suelo.

Morfología de las colonias en PDA.

Colonias vellosas, planas, blancas que se tornan violeta. El reverso puede ser sin pigmentos o de color azul o púrpura oscuro. Algunas cepas forman esporodoquios (Fig. 3) (Bonifaz, 2010).

#### Micromorfología.

El macroconidio se forma en esporodoquio, en monofiálides o en conidióforos bifurcados. Los macroconidios son abundantes, moderadamente curvados, con paredes delgadas, fusiformes y largos, generalmente con 3 septos, la célula basal con forma de pie a puntiaguda y la célula apical en forma de huso curvado (Fig. 2). Los microconidios tienen forma elíptica, oval o arriñonados, generalmente no tienen septos, se forma sobre monofiálides cortas y abundantemente en cabezas falsas. Las clamidoconidias se producen rápida y abundantemente en CLA (Leslie y Summerell, 2006).

### **3. *Fusarium verticillioides*.**

Teleomorfo: *Gibberella moniliformis* Wineland.

Sinónimo: *Fusarium moniliforme*, *Gibberella fujikuroi*.

Es un patógeno principalmente del maíz y de hospedadores económicamente importantes como el higo, esparrago, pino, caña de azúcar cebada y trigo. Su distribución geográfica es amplia.

Morfología de las colonias en PDA.

Micelio de color blanco que crece rápidamente y puede adquirir color violeta con el tiempo, el reverso es generalmente sin pigmento (Fig. 3).

Micromorfología.

Los esporodoquios pueden o no estar presentes, y cuando se presentan son de color arena a naranja. El macroconidio se producen en esporodoquio puede variar de forma de hoz a ser casi recto, largo y delgado con las paredes delgadas, la célula basal tiene forma de pie y la apical tiene forma curva que a menudo se reduce a un punto, tiene de 3 a 5 septos, su abundancia varía por cepa pero puede ser difícil de encontrar (Fig. 2). Los microconidios son abundantes de forma oval a claviforme con base plana y por lo general sin septos, se forma en cadenas largas sobre monofialides y no presentan clamidosporas. Se pueden desarrollar abundantes esclerocios azul-negros dando este color a la superficie de la colonia (Leslie y Summerell, 2006; Bonifaz, 2010).

#### **4. *Fusarium dimerum*.**

No se le conoce etapa sexual.

Sinónimos: *Fusarium episphaeria*, *Microdochium dimerum*.

Es recuperado del suelo de varias regiones geográficas. Es un patógeno importante en humanos.

Morfología de las colonias en PDA.

Tiene una macromorfología muy característica, es de crecimiento lento, no tiene micelio aéreo obvio, las colonias son viscosas de color blanco a naranja (Fig. 3).

Micromorfología.

El macroconidio es muy corto con curvatura a ambos lado de la espora, tiene una célula apical redondeada y frecuentemente en forma de gancho, la célula basal

es en forma de muesca, generalmente no tiene septos o presenta 1, los macroconidios son abundantes, y no hay formación de microconidios, las clamidosporas son difíciles de encontrar, generalmente se presentan después de 6 - 8 semanas de incubación en CLA. Cuando se encuentran es el micelio en la superficie del agar o en las hifas sumergidas en el agar, se producen solas, en pares o en cadenas cortas (Leslie y Summerell, 2006).

### **5. *Fusarium proliferatum***

Etapa sexual: *Gibberella intermedia* (Kuhlman) Samuels, Nirenberg & Seifert.

Sinónimos: *Gibberella fujikuroi* población que se cruza D, *Gibberella fujikuroi* var. *intermedia*

Su distribución es mundial en una variedad de sustratos agrícolas y no agrícolas.

Causa enfermedades en maíz, sorgo, mango y espárragos.

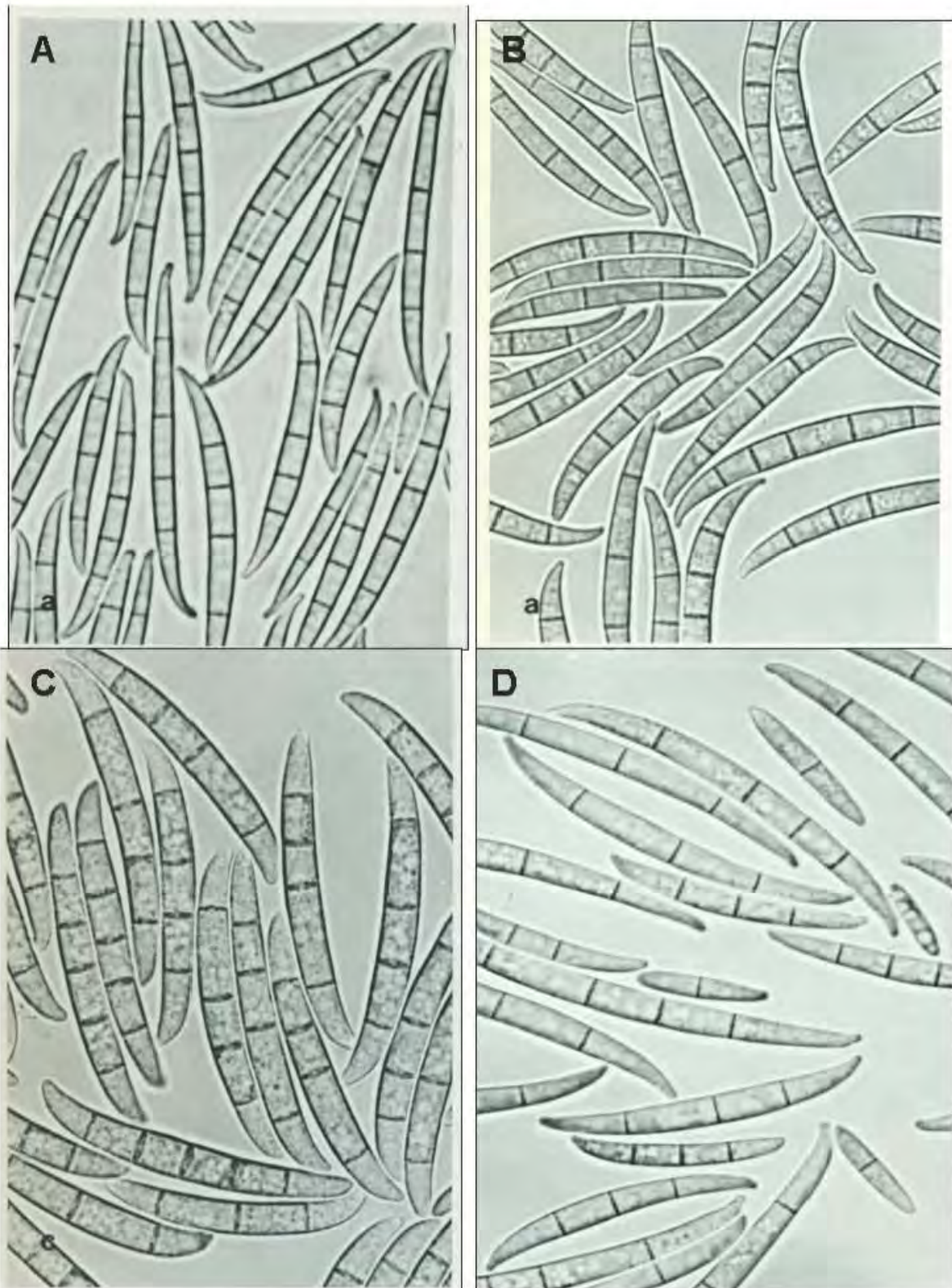
Morfología de las colonias en PDA.

El micelio aéreo es abundante, blanco y con el transcurso del tiempo cambia a morado-violeta, en el agar también se produce pigmento violeta, algunas cepas desarrollan esclerocios de color azul-negro. Los esporodoquios pueden estar presentes como entidades discretas o casi confluentes sobre porciones de la colonia.

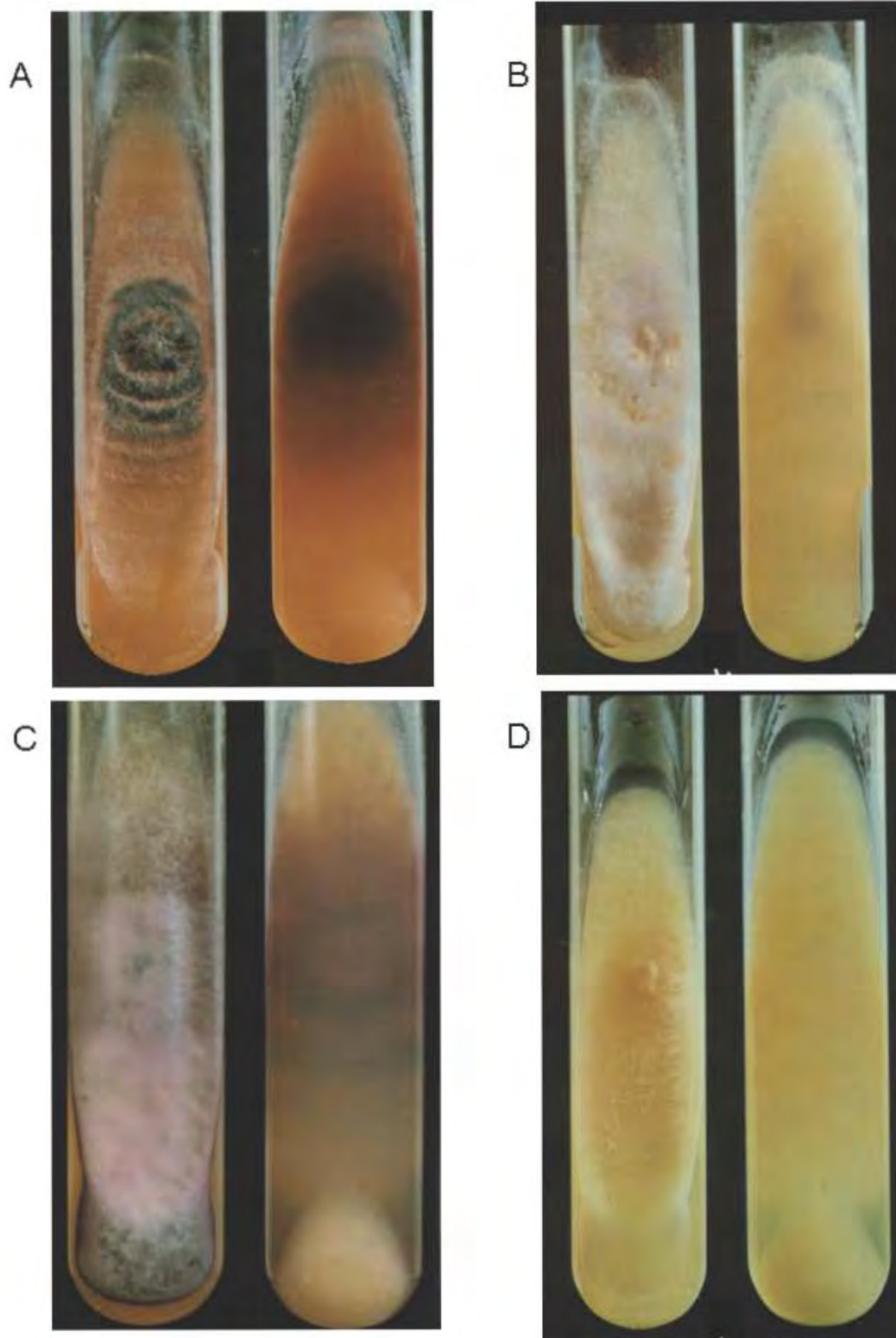
Micromorfología.

El esporodoquio es de color arena a naranja pálido, y es difícil de encontrar. Los macroconidios son esbeltos, de pared delgada, relativamente sencillos y típicos de los producidos por las especies del complejo *G. fujikuroi*, tienen de 3 a 5 septos

(Fig. 2), los cultivos frescos pueden producir una gran cantidad de macroconidios en esporodoquios. Los microconidios tienen forma de mazo con base plana son 0 septados, son abundantes en el micelio aéreo, y las células conidiógenas son monofialides y polifialides. No desarrollan clamidoconidias (Leslie y Summerell, 2006).



**Fig. 2.** Morfología de las macroconidias de **A.** *F. verticillioides*, **B.** *F. oxysporum*, **C.** *F. solani* y **D.** *F. proliferatum*. Tomado de Nelson et al. (1983).



**Fig. 3.** Morfología colonial en agar papa dextrosa de **A.** *F. solani*, **B.** *F. oxysporum*, **C.** *F. verticillioides* y **D.** *F. dimerum*. Se muestra el anverso y reverso de la colonia. Tomado de Nelson et al. (1983).



## **H. IDENTIFICACIÓN POR CARACTERES BIOQUÍMICOS Y/O FISIOLÓGICOS.**

El hecho de que los hongos filamentosos presentan morfologías muy diversas ha llevado a considerar caracteres bioquímicos y/o fisiológicos para la clasificación de sus especies. Se han realizado muy pocos estudios sobre la caracterización fisiológica y bioquímica de las especies de *Fusarium*. Por ejemplo, Thrane (1986), concluyó que la asimilación de taninos y sacarosa permitía la diferenciación de únicamente 3 de las 11 especies de *Fusarium*. Wasfy (1987) estudió la capacidad de 22 aislados de *Fusarium* para crecer en diferentes fuentes de carbono, así como su resistencia a diferentes inhibidores y su actividad enzimática con las pruebas API ZYM de Biomerieux. Sin embargo, estos estudios no fueron concluyentes para la identificación de especies. Estos resultados concuerdan con otros estudios sobre la poca capacidad de discriminación que tienen las pruebas bioquímicas en la identificación de especies de hongos filamentosos (Azor 2009).

## **I. IDENTIFICACIÓN POR SECUENCIAS DE GENES (ADN)**

Debido a la complejidad del género que ya se describió arriba y a la falta de caracteres morfológicos claros que separen a las especies, esto ha dificultado la identificación por lo que se requieren micólogos especialistas con mucha experiencia en este género. Una alternativa a esto lo constituye el análisis genotípico de ciertas secuencias específicas de DNA, lo que ha permitido distinguir especies (Leslie y Summerell, 2006).

El análisis de la secuencia de fragmentos de DNA se ha convertido en una técnica común para investigar relaciones taxonómicas entre especies. Para esto se han empleado las secuencias genómicas de varios genes, como el  $\beta$ -tubulina (*TUB-2*), el factor de elongación de la traducción 1 $\alpha$  (*E1A*), histona H3, o porciones de los genes de RNAs ribosomales, tanto nucleares como mitocondriales. El gen *TEF-1* codifica un elemento esencial en la síntesis de proteínas y tiene una gran utilidad filogenética porque: 1) es altamente polimórfico a nivel de especies en *Fusarium*; 2) copias no ortólogas del gen se han detectado en este género; y 3) se han desarrollado cebadores universales que funcionan en una gama amplia de especies de este género. Los cebadores ef1 y ef2 amplifican una región de unas 700 pares de bases e incluyen la región de tres intrones que comprenden aproximadamente la mitad de la región amplificada (Fig. 4). Este gen está presente en una sola copia en *Fusarium sp.* y muestra un alto nivel de polimorfismo entre especies que están estrechamente relacionadas, por lo que se ha preferido su uso sobre el de otros genes como calmodulina,  $\beta$ -tubulina e histona H3 (Geiser et al., 2004).



**Fig. 4.** Mapa de la región del gen *TEF1* de *Fusarium* que se amplifica con los cebadores ef1 y ef2 (Geiser et al., 2004).

Las secuencias de este gen para distintas cepas se almacenan en una base de datos que entonces puede ser consultada vía web

(<http://isolate.fusariumdb.org/index.php>) por los usuarios para la identificación de las especies . Para septiembre de 2012, la base de datos FUSARIUM ID contiene 5,560 secuencias provenientes de 1847 cepas que representan a 76 especies distintas de *Fusarium*.

#### **IV. INFECCIONES PRODUCIDAS POR *FUSARIUM* SP. EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS.**

##### **A. CONDICIÓN DEL HOSPEDERO.**

Como se ha mencionado anteriormente las especies de *Fusarium* son patógenos muy importantes de plantas, sin embargo, en ocasiones pueden infectar a animales, y a humanos provocando una lesión localizada, o bien diseminarse y ser altamente invasivas causando infecciones superficiales como queratitis y onicomicosis, así como enfermedades alérgicas. Generalmente, este patógeno afecta a individuos inmunocomprometidos pero se han reportado también casos en individuos inmunocompetentes (Gupta et al, 2000; Dignani y Anaissie, 2004; Nucci y Anaissie, 2007). La incidencia de *Fusarium sp.* es mayor en pacientes que reciben alta dosis de corticosteroides y en pacientes con neutropenia profunda y prolongada (Walsh y Groll, 1999; Nucci et al, 2003; Dignani y Anaissie, 2004; Nucci y Anaissie, 2007).

Por ser un hongo cosmopolita se encuentra en cualquier sustrato orgánico e incluso sintético y esto le facilita la vía de entrada a cualquier hospedero. El principal portal de entrada de las especies de *Fusarium* es la vía aérea, seguida por la piel, ésta

tiene un papel significativo como vía de entrada de la infección y posiblemente las membranas mucosas (Boutati y Anaissie, 1997;Nucci y Anaissie, 2006;Nucci y Anaissie, 2007). En patologías hematológicas, la fusariosis se asocia con una alta tasa de mortalidad y poco se sabe acerca de las condiciones que conducen a un mal pronóstico (Boutati y Anaissie, 1997; Nucci et al, 2003;Dignani y Anaissie, 2004).

## **B. PATOLOGÍAS ASOCIADAS.**

En pacientes inmunocompetentes las infecciones más comunes son:

- Queratitis. Ésta es una infección en la córnea producida por hongos oportunistas. Generalmente se produce después de algún traumatismo y/o por tratamientos con esteroides y antibióticos. Hay inflamación, enrojecimiento y se forma una úlcera en la córnea de forma irregular casi siempre central y en ocasiones paracentral, blanca, amarillenta o grisácea de bordes elevados (Bonifaz, 2010).
- Onicomycosis. La onicomycosis es una infección de las uñas producida por un hongo parásito (Clayton, 1997). La onicomycosis puede ser de diferentes tipos: subungueal distal y lateral, superficial blanca y subungueal proximal. Las uñas se vuelven blancuzcas, gruesas y se despegan de la base, habitualmente se acumulan detritus de la uña infectada bajo el borde libre (Gupta et al, 2000; Manual Merck de Información Médica, 1997).

- Peritonitis Ésta es una inflamación del peritoneo que es el recubrimiento membranoso de la cavidad abdominal y de las vísceras. Cuando es de etiología fúngica, el hongo logra acceder a través de una rotura o perforación de vísceras o estructuras relacionadas. La diálisis peritoneal se refiere a la eliminación de sustancias tóxicas del cuerpo mediante la perfusión de soluciones químicas estériles tibias específicas a través de la cavidad peritoneal. Se utiliza en tratamiento de la insuficiencia renal o en ciertos envenenamientos. Esta puede ser peligrosa y causar la muerte si no se lleva a cabo con la supervisión adecuada del equilibrio de líquidos y electrolitos del cuerpo (Clayton, 1997).
  
- Sinusitis. La sinusitis es una inflamación de los senos paranasales causada por una alergia o una infección vírica, bacteriana o fúngica, y puede aparecer en cualquiera de los cuatro grupos de senos: maxilares, etmoidales, frontales o esfenoidales. Hay dolor, inflamación y fiebre. (Clayton, 1997; Manual Merck de Información Médica, 1997).
  
- Neumonía. Es la inflamación de los pulmones causada principalmente por infecciones por bacterias, virus e irritantes químicos. Los síntomas son escalofrío, fiebre alta, dolor en el tórax, tos con esputo purulento y con frecuencia sanguinoliento y ahogo. Estos síntomas dependen de la gravedad de la enfermedad y del microorganismo causal (Clayton, 1997; Manual Merck de Información Médica, 1997).

- Tromboflebitis. Se refiere a la inflamación de una vena aunada a la formación de un trombo y suele ocurrir en alguna de las extremidades (Clayton, 1997).
- Fungemia. Se refiere a la presencia de conidias y/o micelio de hongos en la sangre, por lo regular son consecuencia de colonización de catéteres centrales. Otro término para describir esto es septicemia micótica (Clayton, 1997).
- Endoftalmitis. Éste es un proceso inflamatorio intraocular que suele ser grave y generalmente causado por un agente infeccioso. Se afecta tanto la cavidad vítrea como el segmento anterior del ojo, y puede clasificarse como exógena, o como endógena. En la endoftalmitis endógena los agentes infecciosos pueden ser bacterias u hongos siendo estos últimos son los más frecuentes (Tamez-Peña et al, 2010).
- Artritis séptica. Artritis séptica o infecciosa es una infección del líquido sinovial o de los tejidos de una articulación causada por un agente infeccioso que suele alcanzar esta región través del flujo sanguíneo. Por lo general se presenta dolor, tumefacción y puede derivar en alteraciones de la estructura. Además de la infección, otras patologías asociadas a este síntoma son fiebre reumática; colitis ulcerosa; traumatismos; trastornos neurológicos, como tabes dorsal y afección articular degenerativa (Clayton, 1997; Manual Merck de Información Médica, 1997).

- Osteomielitis. Es una inflamación ósea, en especial de la médula, causada por un microorganismo patógeno. Hay dolor en la parte afectada, fiebre, sudoración, leucocitosis, los músculos que cubren la región suelen estar rígidos, la piel inflamada y hay dolor a la presión de la parte afectada, los vasos sanguíneos de la medula pueden comprimirse, reduciendo o interrumpiendo el suministro de sangre al hueso provocando la muerte de las células óseas, la infección puede avanzar por fuera del hueso y formar acumulaciones de pus (absceso) en los tejidos blandos adyacentes, puede haber supuración (Clayton, 1997; Manual Merck de Información Médica, 1997).
  
- Cistitis. Es una inflamación de la vejiga, por lo general secundaria a infecciones ascendentes de vías urinarias con micción frecuente y dolorosa (Clayton, 1997).
  
- Absceso de cerebro. Absceso: Acumulación localizada de pus en cualquier parte del cuerpo que resulta de la desintegración o desplazamiento de tejido. El absceso intracraneal afecta al cerebro o sus membranas. Por lo general es secundario a infecciones en el oído medio, senos nasales, la cara o el cráneo o por contaminación debida a heridas penetrantes o fracturas del cráneo. También puede ser de origen metastásico y provenir de focos sépticos en pulmones, absceso pulmonar, huesos o corazón. Hay cefalea intensa y persistente, fiebre, vómitos, vértigo, malestar en ocasiones irritabilidad y otros síntomas mentales (Clayton, 1997).

- Infección de piel. Se refiere a lesiones cutáneas típicas que pueden ser nódulos eritematosos o violáceos, dolorosos, cuyo centro generalmente se ulcera y se cubre de una costra negra. Las múltiples lesiones necrotizantes se presenta principalmente en el tronco y las extremidades (Gupta et al, 2000).
- Sepsis de línea central. Se refiere infección por la presencia de microorganismos o sus productos en el torrente sanguíneo, puede manifestarse por celulitis (diseminación local de la infección), linfangitis o linfadenitis (dispersión a lo largo de los conductos linfáticos), o bacteremia (diseminación amplia por el torrente sanguíneo).

En pacientes inmunocompetentes los factores de riesgo para contraer la infección, son el tejido dañado por medio de una lesión directa o por la presencia de un cuerpo extraño. Mientras que en pacientes inmunocomprometidos la neutropenia prolongada y profunda y/o inmunodeficiencia severa de células **T**, representan un alto riesgo de fusariosis invasiva y típicamente diseminada. (Gupta et al, 2000; Musa et al, 2000; Dignani y Anaissie, 2004; Nucci y Anaissie, 2006; Seyfarth y Hipler, 2010).

Las principales enfermedades que directamente por sus efectos, o indirectamente, por la agresividad del tratamiento terapéutico, abaten el sistema inmune del paciente y facilitan la infección invasiva por *Fusarium* son:

- Cáncer incluyendo los trastornos hematológicos. (Boutati y Anaissie, 1997; Seyfarth y Hipler, 2010)
- Trasplante de médula ósea y de órganos sólidos



- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Infección por Epstein Barr.
- Tumor sólido
- Quemadura. (Gupta et al, 2000; Dignani y Anaissie, 2004)

La neutropenia persistente y la terapia con corticosteroides son factores que contribuyen al avance de la fusariosis invasiva (Nucci et al, 2003; Nucci y Anaissie, 2006; Seyfarth y Hipler, 2010) y a partir de un estudio realizado de 1985 a 1995, se considera la fusariosis como una infección emergente en pacientes neutropénicos (Musa et al., 2000).

**Tabla. 4. Manifestaciones clínicas de fusariosis y complicaciones en pacientes inmunocomprometidos con respecto a pacientes inmunocompetentes.**

<b>Enfermedad</b>	<b>Pacientes inmunocompetentes</b>	<b>Pacientes inmunocomprometidos.</b>
Endoftalmitis fusarial	Complicación de queratitis o de cirugía ocular	Resultado de la siembra hematológica durante la infección diseminada
Sinusitis	Alérgica o crónica no-invasiva o invasiva	Sinusitis siempre invasiva, en pocas ocasiones con afectación del seno nasal
Neumonía	Poco común	Común en fusariosis invasiva, en pacientes con infección diseminada, con alta mortalidad
Infección en piel	Lesiones localizadas, se dan después de la ulceración de la piel	Las infecciones pueden ser localizadas o llevar a infección diseminada. Múltiples lesiones eritematosas papulares y dolorosas
Fungemia	Puede ocurrir como única manifestación en pacientes con catéteres venosos centrales	Alta frecuencia de cultivos de sangre positivos en la enfermedad diseminada
Infección Diseminada	Puede desarrollarse en pacientes con quemaduras graves	Es la más frecuente y peligrosa manifestación de la fusariosis. Presenta fiebre persistente y lesiones de piel diseminadas características. La tasa de mortalidad es alta

Información tomada de: (Gupta et al, 2000; Dignani y Anaissie, 2004;Nucci y Anaissie, 2006;Nucci y Anaissie, 2007;Seyfarth y Hipler, 2010)

A continuación se presentan casos de Fusariosis reportados en la literatura médica producidos por las cinco especies principales de *Fusarium sp.* involucradas.

Un resumen de esto se presenta en la tabla “C” del Anexo.

### **C. CASOS POR *Fusarium solani***

En un estudio en el Centro Oncológico Johns Hopkins realizado de enero de 1985 a diciembre de 1987, se evaluaron 166 pacientes con leucemia aguda que recibieron quimioterapia, y 6 de estos casos presentaron fusariosis causada por *Fusarium solani* (William et al, 1988).

Un caso de fungemia y nódulos diseminados en la piel por *Fusarium solani*, en un paciente masculino de 57 años de edad, en remisión de leucemia mielomonocítica aguda que recibió trasplante de médula ósea, en el Centro Médico Presbiteriano de Urgencias de San Lucas, Chicago, Illinois. El paciente falleció tres semanas después de que aparecieron los nódulos (Mowbray et al, 1988).

Mujer sana de 63 años de edad, no inmunocomprometida, pero con herida por accidente automovilístico en cuero cabelludo frontoparietoccipital, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario “12 de octubre” en Madrid, España, presentó infección por *Aspergillus nidulans*, recibió tratamiento y después de un mes la herida tenía zonas de necrosis, de donde se aisló e identificó *Fusarium solani* (González-Escalada et al, 2000).

En Sao Paulo, Brasil., un caso de paciente masculino de 17 años con leucemia linfocítica presentó hialohifomicosis debido a *Fusarium solani* , falleció 4 meses después a pesar de un tratamiento antimicótico sistemático (Costa et al, 2000).

En el *Instituto Demopatico dell'Immacolata*, Roma, Italia se reporta el caso de un varón al que se le realizó un trasplante renal, y presentó fusariosis cutánea localizada, muriendo meses después. El paciente se mantuvo con tratamientos de inmunosupresores. La especie identificada fue *Fusarium solani* (Cocuroccia et al, 2002).

En la Universidad de Udine, Italia, se presenta el caso de un hombre de 31 años con leucemia mieloide aguda con afectación de piel y pulmones debido a fungemia difundida y posteriormente endoftalmitis endógena, identificándose como agente causal a *Fusarium solani* (Tiribelli et al, 2002).

En el Centro Médico de la Universidad de la ciudad de Kansas, Missouri, EUA, un hombre inmunocomprometido por diabetes mellitus e insuficiencia renal en fase terminal presentó osteomielitis por *Fusarium solani* (Bader et al, 2003).

En la Universidad de Misiones, Argentina se presenta un caso de paciente de sexo masculino de 24 años, trabajador agroforestal sin enfermedad subyacente o factor predisponente conocido, pero presenta una lesión única ulcerada en pierna derecha con una año de evolución debido a un traumatismo con una rama de yerba mate. Se diagnosticó micosis subcutánea postraumática por *Fusarium solani* (Chade et al, 2004).

Un único caso que se ha reportado en la literatura, en el Hospital de la Universidad de Anamalai, Tamil Nadu, India. Una mujer de 55 años con diabetes mellitus, con absceso con secreción serosa de la mama derecha, en el frotis de cultivo se identificó a *Fusarium solani* como responsable de la infección (Anandi et al, 2005).

Sanna Maria Kivivuori y colaboradores del Hospital para Niños y Adolescentes de la Universidad de Helsinki, en Finlandia, presentan dos casos de pacientes pediátricos, el primero con leucemia linfocítica aguda con trasplante de médula ósea, tratamiento con corticosteroides, presenta fusariosis durante la terapia de inducción, los cultivos fueron positivos para *Fusarium solani*. El segundo paciente tiene leucemia mieloide aguda con trasplante de médula ósea en dos ocasiones, presenta lesiones en la piel sus cultivos fueron positivos para *Fusarium sp.* Ambos pacientes fallecieron (Kivivuori et al, 2004).

En el sector de micología en la ciudad de Recife-Pernambuco, Brasil, se reporta un caso de paciente de sexo masculino de 45 años, infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con neurotoxoplasmosis y onicomycosis en las uñas de ambos pies, se identificó a *Fusarium solani* como causante de esta infección (Lima et al, 2008). Otro caso, éste en el Centro Médico de la Universidad Ernst-Moritz-Arndt, Greifswald, Alemania, una mujer de 57 años de edad, con leucemia eritroblástica aguda y con lesiones en la piel de pie izquierdo, una biopsia reveló una infección por *Fusarium* se dio tratamiento, las lesiones regresaron. Se lleva a cabo trasplante de células de médula ósea. La paciente desarrolló piel macular con taquiarritmia y soplo sistólico. La autopsia reveló una infiltración diseminada con *Fusarium solani* incluyendo

infección al miocardio, endocardio y aorta. Es muy poco frecuente que el sistema cardiovascular se vea comprometido en una fusariosis, hasta el momento julio 2008, no se habían reportado casos (Busemann et al, 2008).

En Taiwan, reportan el caso de una paciente femenina de 92 años con insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus, con lesión en la piel del pie derecho (2 semanas), y onicomicosis crónica en las uñas. Hallazgos quirúrgicos indicaron osteomielitis con necrosis extensa, y shock séptico. Se identificó *Fusarium solani* como agente infeccioso (Wu et al, 2008).

En la India se reporta el caso de un paciente masculino de 62 años con diabetes mellitus por 10 años, presenta una ulcera muy grande desde hace 8 meses por un pequeño trauma en el talón, se aisló *Fusarium solani*. Se procede a amputación y tratamiento (Pai et al, 2010).

En la Cd. de Buenos Aires, Argentina, se presentan dos casos de fusariosis diseminada, en el primer caso, una paciente femenina (57 años) con cáncer, ulcera gástrica, hipertensión arterial y diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Se identificó *Fusarium solani* como responsable de la fusariosis diseminada, la paciente falleció. En el segundo caso se reporta a un paciente masculino (18 años) con linfoma linfoblástico que recibió un trasplante de médula ósea. Presenta fusariosis diseminada con lesiones en piel de donde se aísla *Fusarium sp.*, el paciente evoluciona desfavorablemente y fallece (Parra et al, 2008).

#### **D. CASOS POR *Fusarium dimerum***

Se reporta en Sudáfrica un caso raro de infección en el ojo de un paciente masculino que había sufrido lesión en el ojo y que al hacerle un raspado corneal se aisló *Fusarium dimerum* (Vismer et al, 2001).

Se describe un caso de un paciente sexo masculino, de 64 años de edad reportado como inmunocompetente con endocarditis por *Fusarium dimerum*, 4 años después una cirugía de revascularización coronaria, en el instituto Pasteur, Paris, Francia (Camin et al, 1999)

En el Hospital General Southampton del Reino Unido, un paciente masculino de 67 años de edad con leucemia linfoblástica aguda presentó fusariosis diseminada identificada por el aislamiento de *Fusarium dimerum* a partir de cultivos de sangre, a pesar de restablecerse el número de neutrófilos el paciente falleció (Austen et al, 2001).

Paciente de 61 años de sexo femenino con neutropenia prolongada y recaída de leucemia linfoblástica aguda, fue admitida en diciembre del 1998 en el Hospital de HautePierre, Strasbourg, Francia, presentó lesiones necróticas en piel e infección en ambos pulmones. Se diagnosticó fusariosis diseminada y se aisló *Fusarium dimerum* a partir de hemocultivos. Tratamiento y desarrollo favorable de la paciente (Letscher-Bru et al, 2002).

En la unidad renal del Hospital Royal Gwent en Newport, Gales, Reino Unido, se reporta un paciente de sexo masculino de 39 años de edad, con diabetes mellitus, nefropatía, retinopatía y neuropatía. Con diálisis peritoneal continua ambulatoria desde hace 6 meses. Presenta peritonitis fúngica causada por *Fusarium dimerum* (Gaur et al, 2010).

En el departamento de oftalmología del Hospital de la Universidad de Fort-de-Francia, Martinica, Antillas Francesas, se describe un caso de un paciente inmunocompetente de 48 años de edad, sexo masculino, que fue sometido a una escisión de un pterigion (crecimiento benigno de la conjuntiva), presentó un absceso de la córnea (queratomicosis) en la zona de la cirugía del pterigion por *Fusarium dimerum*. El desarrollo fue favorable (Merle et al, 2011).

#### **E. CASOS POR *Fusarium oxysporum***

Entre 1996 y 1998 se estudiaron los casos de 547 pacientes con diagnóstico de onicomycosis de los cuales solo 8 pacientes fueron positivos para *Fusarium*. De cuatro con onicomycosis superficial blanca se aisló *Fusarium solani* y de los otros cuatro con hiperqueratosis subungueal distal se aisló *Fusarium oxysporum* en Sao Paulo, Brasil. Los pacientes eran inmunocompetentes (Godoy et al, 2003).

En Chile se reporta el primer caso de fusariosis diseminada en un paciente adulto con leucemia mieloide aguda, bajo tratamiento con quimioterapia, desarrolla



infección multisistémica, que compromete la piel, los senos paranasales y los pulmones, el agente infeccioso que se aisló se identificó como *Fusarium oxysporum* (Olivares et al, 2005).

#### **F. CASOS POR *Fusarium verticillioides*.**

En Austria, se reporta el caso de un niño inmunosuprimido con leucemia mieloide crónica, con trasplante de médula ósea, que rechaza este injerto, presenta infecciones con citomegalovirus y virus del herpes humano y el virus de Epstein-Barr. Presenta un absceso en el tabique nasal. Se aísla e identifica con dificultad a *Fusarium verticillioides* como agente causal (Dornbusch et al, 2004).

En el *Hospital Universitario Odense*, Odense (Dinamarca), reportaron cuatro casos de fusariosis diseminada en pacientes con enfermedades hematológicas, en el periodo del 2000 al 2002.

Tres de los pacientes fallecieron y solo en estos tres casos se identificaron las especies de *Fusarium*.

- *Fusarium verticillioides* en 2 casos
- *Fusarium solani* en 1 caso (Jensen et al, 2004).

Paciente de 12 años con leucemia linfoblástica aguda, con trasplante de células madre hematopoyéticas, que desarrolla fusariosis diseminada por *Fusarium verticillioides* después del trasplante, en Antalya, Turquía (Tezcan et al, 2008).

En Modena, Italia, se reporta un caso muy raro de fungemia en paciente femenina de 30 años de edad que recibe trasplante de hígado, en dos ocasiones porque presentaba rechazo crónico del injerto. El sistema inmune estaba suprimido para prevenir rechazo. Presentó pápulas ulceradas dispersas en la pierna derecha y las biopsias de piel no fueron útiles para el diagnóstico por lo que se utilizaron también muestras de sangre de donde se aisló *Fusarium verticillioides* (Cocchi et al, 2011).

### **G. CASOS POR *Fusarium proliferatum***

Paciente masculino de 66 años de edad inmunocompetente, presenta edofofalmatitis después de 4 meses de someterse a una cirugía para extraer cataratas, en Alicante, España El agente causal identificado fue *Fusarium proliferatum* (Ferrer et al, 2005).

La *Clínica Universitaria de Jena y la Clínica de Dermatología y Alergología Dermatológica*, en Alemania, reporta un caso de una paciente de sexo femenino de 36 años con leucemia linfática aguda que recibió quimioterapia, antimicóticos, y un trasplante periférico de tejido hematopoyético. La paciente falleció, se estableció el diagnóstico de fusariosis y se aisló e identificó a *Fusarium proliferatum* como agente etiológico (Seyfarth y Hipler, 2010).

Se reporta un caso de tromboflebitis superficial supurativa en una joven de 19 años, inmunocompetente y sin datos de enfermedad subyacente, en Houston, Texas.

La especie del genero *Fusarium* que se aisló fue *Fusarium proliferatum* (Murray et al, 2003).

#### **H. CASOS POR *Fusarium* spp.**

Además de los casos médicos particulares reportados arriba hay una serie de estudios epidemiológicos y retrospectivos que reportan la incidencia de varias especies de *Fusarium* en casos clínicos considerados por periodos de tiempo establecidos.

Se condujo un estudio retrospectivo de fusariosis invasivas en pacientes con malignidad hematológica tratados en el Centro Oncológico Anderson, Houston, TX. durante un periodo de 10 años (1986 a 1995). Todos los pacientes fueron inmunocomprometidos. Se estudiaron 43 pacientes con cáncer hematológico que desarrollaron fusariosis diseminada o invasiva. En 22 pacientes se aisló *Fusarium sp.* con la siguiente distribución (Boutati y Anaissie, 1997):

- *F. solani*                    12 casos
- *F. verticillioides*        4 casos
- *F. oxysporum*                2 casos
- *F. proliferatum*            1 caso
- *F. dimerum*                 1 caso
- *F. semitectum*             1 caso
- *F. equiseti*                 1 caso

En una serie de 85 casos de Infección profunda de tejido en piel o fungemia causada por especies de *Fusarium* en pacientes inmunocomprometidos en Italia, se identificaron las especies de *Fusarium* en 49 de estos casos (Gupta et al. 2000).

- *Fusarium solani* en 20 casos
- *Fusarium oxysporum* en 10 casos
- *Fusarium verticillioides* en 12 casos
- *Fusarium proliferatum* en 4 casos
- *Fusarium napiforme* en 1 caso
- *Fusarium chlamydosporum* en 1 caso
- *Fusarium anthophilum* 1 caso.

En el estudio realizado en 84 pacientes con fusariosis con enfermedad subyacente de malignidades hematológicas, en la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, Little Rock, Arkansas y 11 centros en Brasil se identificaron las especies causantes de la infección en 30 pacientes en el siguiente orden (Nucci et al, 2003):

- *Fusarium solani* en 17 pacientes
- *Fusarium moniliforme* en 4 pacientes
- *Fusarium oxysporum* en 4 pacientes
- *Fusarium solani* y *Fusarium verticillioides* 1 paciente
- *Fusarium proliferatum* en 1 paciente
- *Fusarium dimerum* en 1 paciente
- *Fusarium semitectum*, en 1 paciente

- *Fusarium equiseti* en 1 paciente

Entre 1996 y 1998 en Sao Paulo, Brasil, se estudiaron los casos de 547 pacientes con diagnóstico de onicomycosis de los cuales 8 pacientes fueron positivos para *Fusarium* de la siguiente manera (Godoy et al, 2003):

- 4 pacientes con onicomycosis superficial blanca, *Fusarium solani*
- 4 pacientes con Hiperqueratosis subungueal distal, *Fusarium oxysporum*.

En el *Hospital Universitario Odense*, Odense (Dinamarca), reportaron cuatro casos de fusariosis diseminada en pacientes con enfermedades hematológicas, en el periodo del 2000 al 2002. Tres de los pacientes fallecieron y solo en estos tres casos se identificaron *Fusarium verticillioides* en 2 casos y *Fusarium solani* en 1 caso (Jensen et al, 2004).

La queratomicosis o queratitis por *Fusarium* es una enfermedad supurativa de la córnea, generalmente ulcerosa, y varía entre los diferentes países, se presenta con mayor frecuencia en países subdesarrollados con climas cálidos y húmedos, tropicales o subtropicales. Según este estudio epidemiológico, las especies de *Fusarium* reportadas con mayor frecuencia fueron *Fusarium solani* y *Fusarium keratitis* (Doczi et al, 2004).

Una revisión en la literatura de 259 casos de fusariosis, excluyendo queratitis y onicomycosis, en un periodo entre 2001 y 2005 encontraron lo siguiente: (Nucci y Anaissie 2002; Nucci y Anaissie, 2006; Nucci y Anaissie, 2007)

- Se reportaron 124 casos en los cuales 12 especies fueron asociadas con infección.
- *Fusarium solani* fue la mas frecuente aproximadamente 50 % de los casos
- *Fusarium oxysporum* 20% aprox.
- *Fusarium verticillioides* 10% cada una aprox.
- Otras especies infectantes fueron: (Nucci y Anaissie, 2006)
  - *Fusarium dimerum*
  - *Fusarium proliferatum*
  - *Fusarium chlamidosporum*
  - *Fusarium sacchari*
  - *Fusarium nygamai*
  - *Fusarium napiforme*
  - *Fusarium antophilum*
  - *Fusarium vasinfectum*

La manifestación clínica más frecuente en pacientes con padecimientos hematológicos, fue la fiebre en un 92% de los casos estudiados (84 pacientes), seguida por lesiones en la piel 77%, de las cuales 66% fueron diseminadas, 54% para infiltrados de pulmón y en un 79% la fusariosis fue diseminada. (Nucci et al, 2003; Nucci y Anaissie, 2006).

Se reportan 34 casos de queratitis por *Fusarium* asociada al uso de lentes de contacto suaves no terapéuticos en pacientes no inmunocomprometidos. (Alfonso et al, 2006). Se aislaron los hongos asociados y en 20 casos se identificaron como *Fusarium*

*oxysporum*, en 3 casos como *Fusarium solani* y otras 10 cepas de *Fusarium* que no pudieron ser identificadas a nivel de especie (Alfonso et al, 2006).

Entre 2005 y 2006 hubo un incremento en casos de queratitis por *Fusarium* en pacientes inmunocompetentes que se asoció al uso de lentes de contacto de hidrogel y a una solución multipropósito para lentes de contacto. A partir de esto se hace una búsqueda retrospectiva de casos clínicos de incidencia de *Fusarium sp.* en estas muestras clínicas con los siguientes resultados (Ahearn et al, 2008).

- 4% de 90 casos de queratitis microbiana asociada al uso de lentes de contacto cosméticos y afásicos fueron causados por hongos y de éstos, en el grupo cosmético, 2 casos se relacionaron con *Fusarium solani*.
- De 450 casos de pacientes con eventos adversos asociados al uso de lentes de contacto, 1 caso fue por *Fusarium sp.*
- En un estudio entre usuarios asintomáticos de lentes de contacto, se analizaron 4204 lentes y se encontró la presencia de *Fusarium sp.* de alrededor de 0.1%.
- En una revisión retrospectiva de 1991-1999 de entre 24 casos de queratitis asociada a hongos se identificaron 4 infecciones por *Fusarium sp.*
- En 84 pacientes diagnosticados con queratitis fúngica en Florida entre 1999 y 2006, con empleo de lentes de contacto (52%) y superada la enfermedad (29%).

En total, en el 41% de los casos en que se llegó a identificar la especie, predominaron *Fusarium oxysporum* y *Fusarium solani* (Ahearn et al, 2008).

Hay otra serie de casos en que se aisló *Fusarium* sp., pero no se llegó a determinar la especie. A continuación se presentan éstos:

En un hospital pediátrico de tercer nivel, *Hospital Infantil de México Federico Gómez* se estudiaron 107 pacientes pediátricos con fiebre mayor de 38°C, neutropénicos, se clasificaron en 5 grupos según el diagnóstico:

- 1) oncológicos
- 2) patologías hematológicas
- 3) sometidos a trasplante
- 4) hipogamaglobulinemia
- 5) falla hepática fulminante.

Las edades variaron entre 2 y 14 años, y dentro del 45.7% que ocuparon las infecciones por hongos, el género *Fusarium* sp. se aisló en el 0.9% de los casos (Arellano-Galindo et al, 2008).

En el Servicio de Inmunología y Uveítis del Centro Oftalmológico de la Escuela de Biotecnología y Salud del Tecnológico de Monterrey fue referido un paciente sexo masculino, de 59 años de edad, ganadero, con diabetes mellitus de pobre control y onicomycosis crónica mal atendida en los dedos de los pies, que recibe tratamiento tópico para las molestias que refería en el ojo con esteroides. El diagnóstico endoftalmitis endógena por *Fusarium* sp., evolucionó favorablemente pero con pobre resultado visual final, debido al uso de esteroides (Tamez-Peña et al, 2010).



Se reporta caso de un paciente de 45 años en la Clínica Mayo y Fundación Mayo, Rochester, Minnesota, que fue sometido a trasplante de órgano sólido, corazón e hígado, presento infección por *Fusarium sp.* un año después (Sampathkumar y Paya, 2001).

Se presenta un caso de osteomielitis por *Fusarium sp.* en el Hospital Memorial Scott and White en Texas, Estados Unidos atribuido a un trauma inocuo en un paciente de sexo masculino de 65 años con un historial médico importante para diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal crónica, sarcoidosis pulmonar y enfermedad vascular periférica significativa (Sierra-Hoffman et al, 2004)

## **V. MICOTOXINAS PRODUCIDAS POR *FUSARIUM SP.***

El término “micotoxina” fue acuñado en 1962 después de una crisis inusual veterinaria en Londres, Inglaterra llamada “Enfermedad X del pavo” y que concluyó con el descubrimiento de las aflatoxinas. Se definen a las micotoxinas como metabolitos producidos por hongos que, cuando son consumidas por animales, tienen efectos tóxicos. Se han descrito alrededor de 300 a 400 compuestos reconocidos como micotoxinas, de los cuales aproximadamente una docena de grupos reciben atención por ser amenaza a la salud humana y animal, y cuya producción se restringe principalmente a algunas especies de los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Fusarium*.

Otros compuestos producidos por hongos filamentosos pero con actividad contra bacterias se les llama “antibióticos”, a los que son tóxicos para las plantas se les llama

fitotoxinas. Sin embargo, hay compuestos que tienen actividad tóxica tanto contra plantas que son hospederos de los hongos como contra animales cuando consumen los productos contaminados. Ejemplos de estos son los tricotecenos y las fumonisinas, producidos por varias especies de *Fusarium* (Bennett y Klich, 2003; Nelson et al, 1994).

Las principales micotoxinas producidas por el género *Fusarium* son: Nivalenol (NIV), Zearalenona (ZEA), Deoxinivalenol (DON), Toxina T-2 (T-2), Fusarenon X (FUS X), Diacetoxiscirpenol (DAS), Monoacetoxiscirpenol (MAS), Escirpenol (SCR), 4,15-diacetoxiscirpenol (4,15 DAS), aurofusarina (AUF), Moniliformina (MON), Fumonisina B1 (FB<sub>1</sub>), Fumonisina B2 (FB<sub>2</sub>), Beauvericina (BEA), Acido Fusárico (FUSA), Fusacromanona (FUSACHR), Fusarina C (FUS-C), Wortmanina (WOR), Calonectrina, Fusaproliferina (FUP) (Gómez López, 2008; Marín García, 2010).

## **A. MICOTOXICOSIS.**

Las micotoxicosis son el resultado de consumir alimentos contaminados con micotoxinas y los síntomas dependerán del tipo de micotoxina, la cantidad y la duración de la exposición, la edad, el estado de nutricional y la especie del individuo expuesto (Nelson et al, 1994; Bennett y Klich, 2003). El número total de personas afectadas por micosis y micotoxicosis no se conoce, pero se ha observado que las micosis causadas por patógenos oportunistas son parte de las enfermedades de los países desarrollados, en cambio las micotoxicosis son más comunes en el mundo subdesarrollado. Las micotoxicosis pueden ser agudas o crónicas. En las primeras generalmente se produce por la ingesta de una cantidad grande de micotoxinas, y los síntomas se manifiestan

poco tiempo después del consumo. En contraste, la micotoxicosis crónica se caracteriza por la exposición a dosis bajas durante un largo periodo de tiempo, dando lugar a patologías generalmente irreversibles, como la aparición de tumores.

Cuando las especies de *Fusarium* infectan semillas o alimentos y liberan sus micotoxinas, y son consumidas ya sea por animales o humanos provocan una enfermedad llamada micotoxicosis.

Algunas de las micotoxicosis alimentarias humanas más importantes son:

- Aleuquia Tóxica Alimentaria: Se divide en tres etapas.

Primera etapa. Dura de 3 a 9 días. Los síntomas aparecen poco tiempo después de la ingestión del grano contaminado e incluye cambios primarios en la cavidad bucal y el tracto gastrointestinal. La toxina afecta las mucosas por lo que el paciente siente una sensación de ardor en la boca, lengua, garganta, paladar, esófago y estómago, así como diarrea, vómitos y dolor abdominal. También se puede presentar salivación excesiva, dolor de cabeza, mareos, debilidad, fatiga, taquicardia, fiebre y sudoración.

Segunda etapa. Dura de 3 a 4 semanas y en ocasiones hasta 8 semanas. Se conoce también como la fase latente porque el paciente se siente mejor y es capaz de realizar sus actividades normales. Se presentan alteraciones en el sistema hematopoyético que se caracterizan por una leucopenia progresiva, granulocitopenia y linfocitosis relativa, hay anemia y disminución en el recuento de plaquetas y por lo tanto disminuye la resistencia del paciente a las infecciones bacterianas (Gupta et al, 2000; Bennett y Klich, 2003; Nucci y Anaissie, 2007).

Tercera etapa. Aparecen hemorragias petequiales en el tronco, en las zonas axilares e inguinales, en las superficies laterales de los brazos y muslos, en el pecho y en casos graves en la cara y la cabeza. Se presenta dificultad y dolor para tragar a causa de necrosis en la garganta, se producen infecciones bacterianas secundarias en estos sitios. Hay supresión del sistema inmune del paciente y riesgos por infecciones secundarias. Si la intoxicación se detecta durante la primera etapa o durante la transición de la segunda a la tercera etapa el tratamiento adecuado puede salvar la vida del paciente (Gupta et al, 2000; Bennett y Klich, 2003; Nucci y Anaissie, 2007).

- La enfermedad de Urov (Enfermedad Kashin-Beck): Es una enfermedad crónica incapacitante, deformante y osteoartrítica distrófica, afecta a las articulaciones periféricas y a la columna vertebral. La enfermedad empieza lentamente y es asintomática frecuentemente en niños de edad preescolar o escolar. El paciente experimenta dolor en algunas de las articulaciones y éstas se engrosan y hay contracturas de los flexores y atrofia muscular. No se ha identificado la micotoxina (Gupta et al, 2000; Bennett y Klich, 2003; Nucci y Anaissie, 2007).
- Akakabi-bio (intoxicación de grano costroso): Se caracteriza por anorexia, náuseas, vómito, dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, escalofríos, mareos y convulsiones (Gupta et al, 2000; Bennett y Klich, 2003; Nucci y Anaissie, 2007).

## **B. Acido Fusárico.**

El ácido fusárico fue la primera micotoxina aislada de especies de *Fusarium*, identificada por su actividad fitotóxica en plántulas de arroz. Sin embargo, en células de mamíferos tiene un amplio rango de actividad biológica pero baja toxicidad (Bryden et al, 2001). Su estructura química es de ácido 5-(butil)-2-piridincarboxílico (Fig. 5).

Actividad biológica: Hay una creciente evidencia de que el ácido fusárico aumenta la actividad de otras toxinas de *Fusarium*. Otras actividades de ácido fusárico son: inhibición de la biosíntesis de antibióticos y el crecimiento de *Bacillus subtilis*; también tiene efectos antiproliferativos en ciertas líneas celulares de cáncer, y es un potente inhibidor de la síntesis de ADN. Por lo tanto, el ácido fusárico no sólo tiene un espectro más diverso de actividades biológicas, sino que potencializa los efectos interactivos entre las toxinas de *Fusarium*. Por lo tanto, la interacción de ácido fusárico con las otras toxinas de *Fusarium* en los alimentos, piensos y cereales deben ser considerados en cualquier evaluación de riesgos para la salud humana y animal. (Bryden et al, 2001).

Las especies de *Fusarium* que lo producen son

*Fusarium verticillioides*, *F. oxysporum*, *F. subglutinans*, *F. proliferatum*, *F. solani*, *F. crookwellense*, *F. napiforme*, *F. nygamai*, *F. sambucinum* y *F. heterosporum* (Bryden et al, 2001).

## **C. Deoxinivalenol. (DON),**

Es uno de los metabolitos sesquiterpenoides que constituye la familia de los tricotecenos. El deoxinivalenol es posiblemente la micotoxina de mayor incidencia en todo el mundo y la más importante en términos de exposición humana, También es

conocida como vomitoxina por sus potentes propiedades eméticas, y su actividad para provocar rechazo al alimento. Su incidencia y niveles son mucho más altos que los de la toxina T-2 en cereales como trigo, cebada, avena, centeno y maíz. Aunque no tiene la misma toxicidad aguda que la toxina T-2, todavía tiene efectos importantes a dosis bajas. La LD<sub>50</sub> para DON en ratones es de 70 mg/kg, mientras que para la toxina T-2 es de 5 mg/kg (Miller et al, 2001),

La alta incidencia de DON, y la posibilidad de que la exposición baja y persistente a esta micotoxina, pueda suprimir la resistencia a infecciones bacterianas, como aquellas producidas por *Listeria* y *Salmonella*, requieren una continua vigilancia e investigación para comprender su papel en la enfermedad (Gómez, 2008).

Químicamente pertenece a los tricotecenos no macrocíclicos y en concreto a los de tipo B<sub>1</sub> que se caracterizan por tener un carbonilo en el carbono 8. Se denomina 12,13-epoxi-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,15-trihidroxitricotec-9-ene-8-ona, posee dos derivados acetilados, 3-acetildesoxinivalenol (3-AcDON) 3 $\alpha$ -acetoxi-7 $\alpha$ ,15-dihidroxi-12,13-epoxitricotec-9-ene-8-ona y el 15-acetildesoxinivalenol (15-AcDON) 15-acetoxi-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxi-12,13epoxitricotec-9-ene-8-ona (Fig. 5). Las especies de

*Fusarium* que lo producen son

*Fusarium graminearum*, *F. culmorum* (Miller et al, 2001; Bennett y Klich, 2003), *Fusarium crookwellense* (Miller et al, 2001), *F. equiseti*, *F. poae*, *F. sambucinum*, *F. semitectum*, *F. solani* y *F. sporotrichoides* (Desjardins, 2006).

#### D. Fumonisin:

Fueron descritas por primera vez en 1988, y componen una amplia familia de más de 60 moléculas estructuralmente relacionadas, aunque la más abundante es la fumonisin B<sub>1</sub>. Se encuentra frecuentemente y en altos niveles en maíz contaminado de manera natural (Nelson et al, 1994; Bennett y Klich, 2003).

Son aminopolioles, su estructura principal es una cadena lineal de 20 átomos de carbono, la cual tiene un grupo amino en el carbono 2, y grupos metilo, hidroxilo y ácido tricarbónico en diferentes posiciones a lo largo de la cadena principal (Fig. 5). Dependiendo de los grupos químicos que se encuentran en la cadena principal las fumonisin se clasifican en: fumonisin A, B, C Y P y en función de la presencia o ausencia de grupos hidroxilo en las carbonos 5 y 10 se distinguen los cuatro tipos (FB<sub>1</sub>, FB<sub>2</sub>, FB<sub>3</sub> Y FB<sub>4</sub>). (Bennett y Klich, 2003; (Proctor et al, 2003).

Actividad biológica: Debido a que la estructura química de FB<sub>1</sub> y en general de las fumonisin es muy parecida a la esfinganina y a la esfingosina las cuales son precursores metabólicos de los esfingolípidos, las fumonisin interfieren con la biosíntesis de este tipo de lípidos ya que inhiben a la enzima ceramida sintetasa (Marín, 2010; Bennett y Klich, 2003). Causan leucoencefalomalacia en equinos y conejos, edema pulmonar e hidrotórax en el cerdo, efectos hepatotóxicos y cancerígenos y la apoptosis en el hígado de ratas, toxicidad en aves de corral, En los seres humanos, estudios epidemiológicos han asociado el consumo de maíz contaminado con fumonisin con una mayor incidencia en cáncer de esófago (Nelson et al, 1994;Bennett y Klich, 2003; Marasas et al, 2001; Moss, 2002;Torres y López, 2009).

Las especies de *Fusarium* que producen fumonisin son: *Fusarium verticillioides*, *F. proliferatum*, *F. nygamai*, *F. anthophilum*, *F. dlamini*, *F. napiforme*, *F.*

*thapsinum*, *F. globosum*, *F. polyphialidicum* y *Fusarium oxysporum*. (Nelson et al, 1994; Marasas et al, 2001; Bennett y Klich, 2003; Desjardins; 2006).

### **E. Moniliformina.**

| Se produce como una sal de 1-hidroxiciclobut-1-ene-3,4-diona (Fig. 5). Inhibe a la enzima piruvato deshidrogenasa, por lo tanto el ciclo de Krebs y la respiración celular. Clínicamente se manifiestan hipertrofia cardiaca y desórdenes hematológicos (Marin, 2010).

Es producida por muchas de *Fusarium* que son: *Fusarium verticillioides*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. avenaceum* y *F. tricintum*, (Nelson et al, 1994; Marín, 2010). También por *F. nygamai*, *F. oxysporum*, *F. anthophilum*, *F. graminearum*, *F. avenaceum*, *F. acuminatum*, *F. concolor*, *F. equiseti*, *F. semitectum*, *F. fusarioides*, *F. sporotrichioides*, *F. culmorum*, *F. reticulatum* y *Giberella fujikuroi* (Bryden et al, 2001).

### **F. Toxina T-2.**

Es una de los metabolitos con mayor toxicidad aguda, y es producida por *F. equiseti*, *F. acuminatum*, y *F. solani*, que están asociados con los episodios devastadores de aleuquia tóxica alimentaria en la Unión Soviética durante, e inmediatamente después de la II Guerra Mundial. Los síntomas asociados con el consumo de cereales contaminados con la toxina incluyen náusea, vómito, lesiones necróticas en boca y garganta, diarrea hemorrágica y hemorragia en muchos otros órganos. La toxina T-2 es también un potente inmunosupresor y causa daño irreversible



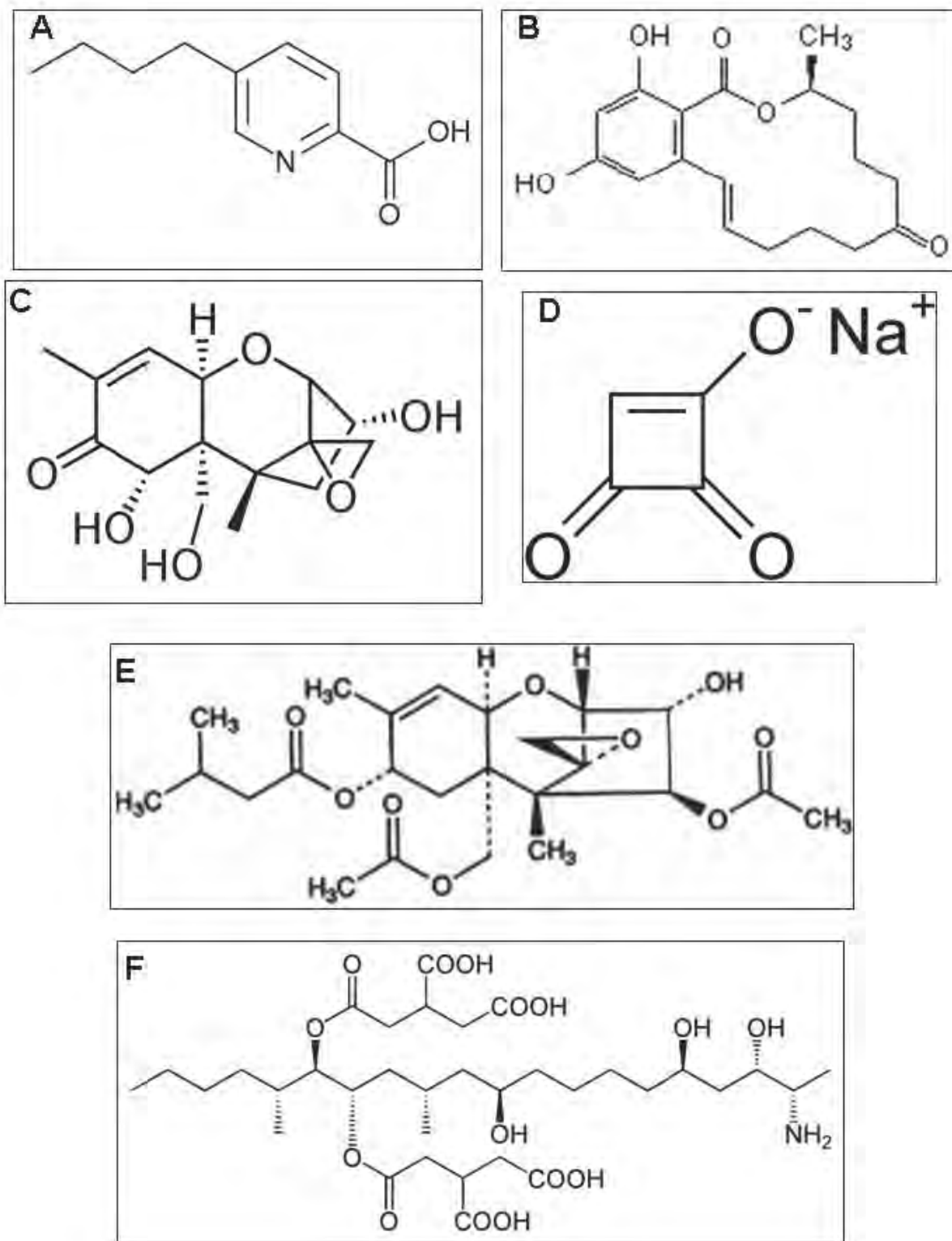
en la médula ósea, lo que conduce a la disminución en el conteo de leucocitos. A nivel molecular, los tricotecenos actúan sobre la síntesis de proteínas en células eucariontes pues se unen a la subunidad 60S del ribosoma e inhiben la actividad de peptidil-transferasa que se requiere para la elongación y terminación. Los estudios que relacionan estructura-función de los tricotecenos han concluido que el anillo epóxido que se forma entre las posiciones 12-13 es esencial para esta actividad inhibitoria (Moss, 2002; Bennett y Klich, 2003; Marín, 2010) (Fig. 5). Otras especies de *Fusarium* que producen esta toxina son *F. poae* y *F. sporotrichioides* (Moss, 2002; Bennett y Klich, 2003).

### **G. Zearalenona.**

Es un metabolito secundario de *Fusarium graminearum*, se le dio el nombre trivial de Zea-r-a-l-en-ona por tener una combinación de *G. zaeae*; resorcíclico ácido lactona; *ene*, indicando la presencia de doble enlace entre C-1' y C-2'; y *one* indicando la presencia del grupo lactona en el C-6' (Hagler et al, 2001; Bennett y Klich, 2003) (Fig. 5).

Aunque su estructura no es esteroidea, es capaz de interactuar eficientemente con los receptores de hormonas esteroideas, especialmente los del 17 $\beta$ -estradiol, con una afinidad que varía entre 10 a 100 veces menor que la propia hormona. Dadas las múltiples funciones de las hormonas esteroideas sobre el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y sistema inmunológico, el efecto de la zearalenona no se debe restringir al sistema reproductivo.

Por su actividad estrogénica provoca hiperestrogenismo en cerdos con concentraciones bajas en la dieta, y concepción interrumpida y abortos con concentraciones altas de ésta (Moss, 2002). La zearalenona se utiliza también para tratar los síntomas en las mujeres posmenopáusicas y anticonceptivo oral, en altas concentraciones puede producir efectos inmunosupresores en humanos, o hiperplasia endometrial y adenocarcinomas (Marín, 2010). Derivados sintéticos de la zearalenona se han utilizado como agente anabólico en ovejas y ganado vacuno (Bennett y Klich, 2003). Las especies de *Fusarium* que producen zearalenona son *F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. equiseti*, *F. crookwellense* y *F. semitectum* (Bennett y Klich, 2003).



**Fig. 5.** Estructura química de las principales toxinas producidas por *Fusarium sp.*  
**A.** Acido fusárico, **B.** Zearalenona, **C.** Deoxinivalenol, **D.** Moniliformina, **E.** Toxina T-2,  
**F.** Fumonisina.

## VI. CONCLUSIONES

La complejidad del género *Fusarium* se refleja por el número de géneros de ascomicetos, como *Nectria*, *Calonectria* y *Gibberella* que tiene a *Fusarium* como su estado imperfecto. Asimismo, muchas especies de *Fusarium*, no tienen un estado perfecto conocido, como *Fusarium oxysporum*. Dicha complejidad se refleja en la variabilidad de la estructura de las conidias y la morfología colonial, haciendo sumamente difícil la identificación de especies dentro del género. Esto ha provocado que en la literatura se hayan reportado frecuentemente especies mal identificadas que luego son revisadas, y probablemente sea el caso de varios de los reportes incluidos en este trabajo. Como en otros hongos filamentosos, el uso de pruebas bioquímicas tampoco permite diferenciar a las especies. Con el advenimiento de técnicas moleculares que permite la identificación de la especie por genotipo y no por fenotipo, varios problemas de identificación errónea de las especies de *Fusarium* se pueden resolver. Sin embargo, esto requiere la capacidad técnica e instrumental para realizar estos protocolos de Biología Molecular, y será importante que las bases de datos como *Fusarium ID* se alimenten con secuencias de aislados clínicos de este género.

Además de su capacidad como patógeno de plantas, *Fusarium sp.* produce micotoxinas material vegetal y que tienen efectos adversos en animales y humanos cuando consumen alimentos derivados de estos productos. Esto constituye un riesgo de inocuidad alimentaria y por ello hay regulaciones para los niveles de algunas toxinas de *Fusarium* en algunos países. Esta capacidad de producir micotoxinas es muy variable entre cepas, aun del mismo género de *Fusarium sp.* y se ha estudiado principalmente en cepas aisladas de sustratos naturales como raíces, tallos, semillas y

otros órganos vegetales, así como del suelo. Sin embargo, son escasos o nulos los estudios de la capacidad toxigénica de cepas clínicas de *Fusarium sp.*, y en la búsqueda realizada para este trabajo no encontramos referencias en la literatura. Es por ello que solamente podemos hacer una inferencia que pretende relacionar los datos de la literatura de las principales especies de *Fusarium* aisladas en la clínica con su capacidad toxigénica y que se presenta en la tabla 5.

**Tabla 5.** Capacidad toxigénica de las especies de *Fusarium sp.* reportadas en este trabajo

	FUS	DON	FUM	MON	T-2	ZEA
<i>Fusarium solani</i>	+	+	-	-	+	-
<i>Fusarium oxysporum</i>	+	-	+	+	-	-
<i>Fusarium verticillioides</i>	+	-	+	+	-	-
<i>Fusarium proliferatum</i>	+	-	+	+	-	-
<i>Fusarium dimerum</i>	-	-	-	-	-	-

FUS: Ác. Fusárico, DON: Deoxinivalenol, FUM: Fumonisina, MON: Moniliformina, T-2: Toxina T-2, ZEA: Zearalenona

Estas micotoxinas tienen varios blancos de acción en células de mamíferos y de ahí su toxicidad. Sin embargo, no se ha estudiado cuál es su posible función en la patogénesis de aislados clínicos, pues tampoco se conoce si estas cepas producen alguna micotoxina *in vivo*, a 37°C, temperatura corporal. Se ha especulado que esta producción debe ser muy baja pues la temperatura óptima para la síntesis de micotoxinas por *Fusarium sp.* varía entre 20 y 30°C (Bennett y Klich, 2003). Sin embargo, aun cuando se produzcan niveles muy bajos de la toxina, la molécula estaría en contacto directo con las células blanco y se podrían alcanzar niveles equivalentes o incluso mayores que cuando la toxina es consumida.

## VIII. SUGERENCIAS

Debido a la existencia de nuevas enfermedades y de tratamientos más agresivos para las mismas, ha crecido el número de pacientes que tienen el sistema inmune comprometido y por lo tanto, cada día se presentan más casos de infecciones causadas por hongos oportunistas, en el caso de este trabajo nos enfocamos en las infecciones producidas por especies toxigénicas de *Fusarium spp.*

Tomando en cuenta los reportes de estas infecciones, las sugerencias que emergen de la realización de este trabajo y que pueden ser implementadas por Q.F.B.s son:

Mejorar la infraestructura de los laboratorios de Micología Médica en los Hospitales del Sector Salud de manera que tengan la capacidad de realizar diagnóstico molecular. Esto permitiría la confirmación del diagnóstico de micosis más comunes como las causadas por *Candida albicans*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*, (Salas y Arenas, 2001; San-Blas, 2004; Hernández-Hernández, 2008) así como la identificación correcta de especies del género *Fusarium* aisladas de pacientes inmunocomprometidos. La generación y mantenimiento de una base de datos de estas secuencias facilitaría el análisis epidemiológico y seguimiento de estas infecciones.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

- Ahearn, D.G., Zhang, S., Doylestuling, R., Schwam, B.I., Simmons, R.B., Ward, M.A., Pierce, G.E., Crow, JR. S.A. **2008**. Queratitis por *Fusarium* y el uso de lentes de contacto: hechos y especulaciones. *Medical Mycology*. 46: 397-410.
- Ahmad, S., Khan, Z.U., Theyyathel, A.M. **2008**. Development of a nested PCR assay for the detection of *Fusarium solani* DNA and its evaluation in the diagnosis of invasive fusariosis using an experimental mouse model. *Mycoses*. 53: 40-47.
- Alfonso, E.C., Cantu-Dibildox, J., Munir, W.M., Miller, D., O'Brien, T.P., Karp, C.L., Yoo, S.H., Forster, R.K., Culbertson, W.W., Donaldson, K., Rodila, J., Lee, Y. **2006**. Insurgence of *Fusarium* keratitis associated with contact lens wear. *Archives of Ophthalmology*. 124: 941-947.
- Anandi, V., Vishwanathan, P., Sasikala, S., Rangarajan, M., Subramaniyan, C.S., Chidambaram, N. **2005**. Fusarim solani breast abscess. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 23: 198-199.
- Arellano, J., Moreno, M., Sarti, E., **2008**. Infecciones por hongos y neutropenia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Salud pública de México*, vol. 50: 197-198.
- Austen, B., McCarthy, H., Wilkins, B., Smith, A., Duncombe, A. **2001**. Fatal disseminated *Fusarium* infection in acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *Journal of Clinical Pathology*. 54: 488–490.
- Azor Heras, M. **2009**. Susceptibilidad antifúngica y filogenia molecular de especies del género *Fusarium* de interés clínico. Tesis de doctorado. Universitat Rovira I Virgili. 259 pp.
- Bader, M., Jafri, A.K., Krueger, T., Kumar, V. **2003**. *Fusarium* osteomyelitis of the foot in a patient with diabetes mellitus. *Scand J Infect Dis*. 35: 895-896.
- Bennett, J.W., Klich, M. **2003**. Micotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*. 16(3): 497–516.
- Bonifaz-Trujillo, A. **2010**. *Micología Médica Básica*. Ed. Mc. Graw-Hill Educación. 540 pp.
- Booth, C. 1971. The genus *Fusarium*. Commonwealth Agricultural Bureaux.. 237 pp.
- Bourgeois, G.P., Cafardi J.A., Sellheyer, K., **2010**. Disseminated *Fusarium* infection originating from paronychia in a neutropenic patient: a case report and review of the literature. *Cutis*. 85: 191-4.
- Boutati E.I., Anaissie, E.J. **1997**. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood*. 90: 999-1008.
- Bryden, W.L., Logrieco, A., Abbas, H.K., Porter, J.K., Vesonder, R.F., Richard J.L., Cole, R.J. **2001**. Other significant *Fusarium* mycotoxins. En: *Fusarium*. Eds. B.A. Summerell, J. F. Leslie, D. Backhouse, W.L. Bryden, L.W. Burgess. American Phytopathological Society. pp. 360-392

- Burmeister, H.R., Grove, M.D., Peterson, R.E., Weisleder, D., Plattner, R.D. **1985**. Isolation and characterization of two new fusaric acid analogs from *Fusarium moniliforme* NRRL 13,163. *Applied and Environmental Microbiology*. 50: 311-314.
- Busemann, C., Krüger, W., Schwesinger, G., Kallinich, B., Schröder, G., Abel, P., Kiefer, T., Neumann, T., Dölken G. **2009**. Myocardial and aortal involvement in a case of disseminated infection with *Fusarium solani* after allogeneic stem cell transplantation: report of a case. *Mycoses*. 52: 372-376.
- Cammin, A.M., Michelet, C., Langanay T., De Place, C., Chevrier, S., Guehó, E., Guiguen, C. **1999**. Endocarditis Due to *Fusarium dimerum* four years after coronary artery bypass grafting. *Clinical Infectious Diseases*. 28: 150.
- Chade, M.E., Mereles, B.E., Medvedeff, M.G., Vedoya, M.C. **2003**. Micosis subcutánea postraumática por *Fusarium solani*. *Revista Iberoamericana de Micología*, 20: 29-30.
- Clayton, L.T. **1997**. Taber's Diccionario médico enciclopédico. 1º Edición Ed. El Manual Moderno.
- Clinton, M.A.J., Murray, K. Beckius, M.L. McAllister, K, **2003**. *Fusarium proliferatum* superficial suppurative thrombophlebitis. *Military Medicine* 168, 5: 426.
- Cocchi, S., Codeluppi, M., Venturelli, C., Bedini, A., Grottola, A., Gennari, W., Cavrini, F., Di Benedetto, F., De Ruvo, N., Rumpianesi, F., Gerunda, G.E. Guaraldi, G. **2011**. *Fusarium verticillioides* fungemia in a liver transplantation patient: successful treatment with voriconazole. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 71: 438–441.
- Cocuroccia, B., Gaido, J., Gubinelli, E., Annessi, G., Girolomonti, G. **2003**. Localized cutaneous hyalohyphomycosis caused by a *Fusarium* species infection in a renal transplant patient. *Journal of Clinical Microbiology*. p. 905–907.
- Cortés, R. **2000**. Invasive hyalohyphomycosis due to *Fusarium solani* in a patient with acute lymphocytic leukemia. *International Journal of Dermatology*, 39: 717-720.
- Desjardins, A.E. **2006**. *Fusarium* Mycotoxins. Chemistry, Genetics and Biology. The American Phytopathological Society. 260 pp.
- Dignani, M.C., Anaissie, E., **2004**. Human fusariosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 10:67-75.
- Doczi, I., Gyetvai, T., Kredics, L. and Nagy, E. **2004**. Involvement of *Fusarium* spp. in fungal keratitis. *Clinical Microbiology and Infection*. 10: 773-776.
- Dornbusch, H.J., Buzina, W., Summerbell, R.C., Lass-Flörl, C., Lackner, H., Schwinger, W., Sovinz, P., Urban, C. **2005**. *Fusarium verticillioides* abscess of the nasal septum in an immunosuppressed child: case report and identification of the morphologically atypical fungal strain. *Journal of Clinical Microbiology*. 43: 1998-2001
- Ferrer, C., Alio, J., Rodríguez, A., Andreu, M., Colom, F. **2005**. Endophthalmitis caused by *Fusarium proliferatum*. *Journal of Clinical Microbiology*. 43: 5372-5375.
- Gaur, S., Rajgopal, A., Ashbee, R. **2010**. A successfully treated case of peritonitis due to *Fusarium dimerum*. *Journal of Infection*. 61: 86-88.



- Geiser, D.M., Jiménez-Gasco, M.M., Kang, S., Makalowska, I., Veeraraghavan, N., Ward, T.J., Zhang, N., Kuldau, G.A. O'Donnell, K. **2004**. FUSARIUM-ID v. 1.0: a DNA sequence database for identifying *Fusarium*. *European Journal of Plant Pathology*. 110: 473–479.
- Godoy, P., Nunez, F., Silva, V., Tomimori\_Yamashita, J., Zaror, L., Fischman, O. **2003**. Onychomycosis caused by *Fusarium solani* and *Fusarium oxysporum* in São Paulo, Brazil. *Mycopathologia*. 157: 287-290.
- Gómez López, E. D. **2008**. Caracterización de cepas toxigénicas del género *Fusarium* mediante técnicas de biología molecular. Tesis de doctorado, Universidad Politécnica de Valencia. 256 pp.
- González-Escalada, A., Del Palacio, A., Calvo M.T., Gene, J., Guarro, J. **2000**. A propósito de dos casos de colonización por hongos filamentosos en secreciones respiratorias y en herida traumática de cuero cabelludo. *Rev. Iberoamericana de Micología*. 17: 149-151.
- Gupta, A.K., Baran, R., Summerbell, R.C. **2000**. *Fusarium* infections of the skin. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 13:121-128
- Hagler, W.M., Towers, N.R., Mirocha, C.J., Eppley, R.M., Bryden, W.L. **2001**. Zearalenone: mycotoxin or mycoestrogen? En: *Fusarium*. Eds. B.A. Summerell, J. F. Leslie, D. Backhouse, W.L. Bryden, L.W. Burgess. *American Phytopathological Society*. pp. 321-331.
- Healy, M., Reece, K., Walton, D., Huong, J., Frye, S., Raad, I.I., Kontoyiannis, D.P. **2005**. Use of the diversilab system for species and strain differentiation of *Fusarium* species isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 43: 5278-5280.
- Hennequin, C., Abachin, E., Symoens, F., Lavarde, V., Reboux, G., Nolard, N., Berche, P. **1999**. Identification of *Fusarium* species involved in human infections by 28S rRNA gene sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*. 37: 3586-3589.
- Hernández-Hernández, F., Córdova-Martínez, E., Manzano-Gayosso, P., López-Alvarez, R., Bazán-Mora, E., López-Martínez, R. **2003**. Frecuencia de micosis en pacientes inmunosuprimidos de un hospital regional de la Ciudad de México. *Salud pública de México*. 45: 455-460.
- Hernández-Hernández, F. **2008**. VI. La Biología Molecular en el diagnóstico micológico en México. *Gac Méd Méx* vol.144 No. 2:134-136.
- Hidalgo, I. Garaguso, G., Galimberti, G., Galimberti, R., Kowalczyk, A., **2008**. Fusariosis diseminada en síndrome linfoproliferativo. Presentación de dos casos. *Dermatología Argentina*. 14(3): 191-195.
- Jain, P.K. Gupta, V.K., Misra, A.K., Gaur, R., Bajpai, V., Issar, S. **2011**. Current status o *Fusarium* infection in human and animal. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*. 6: 201-227.
- Jensen, T.G., Gahrn-Hansen, B., Arendrup, M., Bruun, B. **2004**. *Fusarium* fungaemia in immunocompromised patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 10: 499-501.

- Kivivuori, S.M., Hovi, L., Vettenranta, K., Saarinen-Pihkala, U.M. **2004**. Invasive fusariosis in two transplanted children. *European Journal of Pediatrics*. 163: 692-693.
- Leslie, J.F., Summerell, B.A. **2006**. The *Fusarium* Laboratory Manual. Blackwell publishing. pp. 79-101, 111-118, 164-165, 212-218, 224-227, 274-278.
- Letscher-Bru. V., Campos, F., Waller, J., Randriamahazaka, R., Candolfi, E., Herbrecht, R. **2002**. Successful outcome of treatment of a disseminated infection due to *Fusarium dimerum* in a leukemia patient. *Journal of Clinical Microbiology*. 40: 1100–1102.
- López-Jodra, O. Torres-Rodríguez, J.M. **1999**. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomiosis. *Revista Iberoamericana de Micología*. 16: 11-15.
- Lozano-Chiu, M., Arikian, S., Paetznick, V.L., Anaissie, E.J., Loebenberg, D., Rex, J.H. **1999**. Treatment of murine Fusariosis with SCH 56592. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 3: 589–591.
- Magalhães, K., Machado, C.M., Fonseca, I.I., Carvalhae, J., Delgado, M., Sette, R., **2008**. Hongos filamentosos no dermatofitos: onicomiosis en cuatro pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista Iberoamericana de Micología*. 25: 45-49.
- Marasas, W.F.O., Miller, J.D. Riley R.T., Visconti, A. **2001**. Fumonisin-occurrence, toxicology, metabolism and risk assessment. En: *Fusarium*. Eds. B.A. Summerell, J. F. Leslie, D. Backhouse, W.L. Bryden, L.W. Burgess. American Phytopathological Society. pp. 332-359.
- Marín García, P. **2010**. Análisis de factores ecofisiológicos que influyen en la expresión de genes relacionados con la biosíntesis de toxinas en especies de *Fusarium*. Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid. 237 pp.
- Merk Manual. **1997**. Ed. Oceano. pp. 1517
- Merle, H., Guyomarch, J., Joyaux, J.C., Dueymes, M., Donnio, A., Desbois, N. **2011**. Keratomycosis complicating pterygium excision. *Clinical Ophthalmology*. 5: 1435–1437.
- Merz, W.G., Karp, J.E., Hoagland, M., Jett-Goheen, M., Junkins, J.M., and Hood A.F. **1988**. Diagnosis and successful treatment of Fusariosis in the compromised host. *Journal of Infectious Diseases*. 158: 1046-1055.
- Miller, J.D., ApSimon, J.W., Blackwell, B.A., Greenhalg, R., Taylor, A. **2001**. Deoxynivalenol: a 25 year perspective on a trichothecene of agricultural importance. En: *Fusarium*. Eds. B.A. Summerell, J. F. Leslie, D. Backhouse, W.L. Bryden, L.W. Burgess. American Phytopathological Society. pp. 310-319.
- Moss, M.O. **2002**. Mycotoxin review – 2. *Fusarium*. *Mycologist*. 16: 158-161.
- Mowbray, D.N., Paller, A.S., Nelson, P.E., Kaplan, R.L. **1988**. Disseminated *Fusarium solani* infection with cutaneous nodules in a bone marrow transplant patient. 10: 698-701.
- Musa, M.O., Al Eisa, A., Halim, M., Sahovic, E., Gyger, M., Chaudhri, N., Al Mohareb, F., Seth, P., Aslam M., Aljurf, M. **1999**. The spectrum of *Fusarium* infection in

- immunocompromised patients with haematological malignancies and in non-immunocompromised patients: a single institution experience over 10 years. *British Journal of Haematology*. 108: 544-548.
- Nelson P.E., Dignan M.C., Anaissie E.J. **1994**. Taxonomy, Biology, and Clinical Aspects of *Fusarium* Species. *Clinical Microbiology Reviews*, 7: 479-504.
- Nelson, P., Toussoun, TA, Marasas, WFO. **1983**. *Fusarium* Species. An Illustrated Manual for Identification. Pennsylvania State University Press. EUA. 193 pp.
- Ninet, B., Jan, I., Bontems, O., Lechenne, B., Jousson, O., Lew, D., Schrenzel, J., Panizzon, R.G., Monod, M. **2005**. Molecular identification of *Fusarium* species in onychomycose. *Dermatology*. 210: 21-25.
- Nucci M., Anaissie E. **2002**. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clinical Infectious Diseases*. 35: 909–920.
- Nucci M., Anaissie E. **2006**. Emerging Fungi. *Infectious disease clinics of North America*. 20: 563-579.
- Nucci M., Anaissie E. **2007**. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. *Clinical Microbiology Reviews*, 20: 695-704.
- Nucci, M., Anaissie, E.J., Queiroz-Telles, F., Martins, C.A., Trabasso, P., Solza, C., Mangini, C., Simoes, B.P., Colombo, A.L., Vaz, J., Levy C.E., Costa, S., Moreira, V.A., Oliveira J.S., Paraguay, N., Duboc, G., Voltarelli J.C., Maiolino A., Pasquini, R., Souza C.A. **2003**. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 98: 315-319.
- Olivares, R., Alfaro, J., Diaz, M.C., Thompson, L. **2005**. Fusariosis diseminada por *Fusarium oxysporum* en un paciente adulto con leucemia mieloide aguda y neutropenia severa febril. *Revista Chilena de Infectología*. 22: 356-360.
- Pachon, J., Cisneros, J.M., Collado-Romacho, A.R., Lomas-Cabezas, J.M. Lozano, F., Parra-Ruiz, J., Rivero.Román, A. **2004**. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 24: 254-263.
- Pai, R. Bloor, R., Shreevidka, K., Shenoy, D. **2010**. *Fusarium solani*: an emerging fungus in chronic diabetic ulcer. *Journal of Laboratory Physicians*. 2: 37-39.
- Proctor, R.H., Brown, D., Plattner, R.D., Desjardins A.E. **2002**. Co-expression of 15 contiguous genes delineates a fumonisin biosynthetic gene cluster in *Gibberella moniliformis*. *Fungal Genetics and Biology*. 38: 237–249.
- Salas, E., Arenas, R., **2001**. Biología molecular en micología médica. *Dermatología Venezolana*. 39:7-10.
- Sampathkumar, P., Paya, C.V. **2001**. *Fusarium* infection after solid-organ transplantation. *Clínica de Enfermedades Infecciosas*. 32: 1237-40.
- San Blas, G. **2004**. La Micología molecular en la práctica médica del siglo XXI. *Dermatología Venezolana*. Vol. 42, No. 1:4-8.
- Seyfarth, F., Hipler U.-C. **2010**. *Fusarium* in dermatology. *Mycoses*. 53: 5-13.
- Seyfarth, F., Ziemer, M., Sayer, H.G., Burmester, A., Erhard, M., Welker, M., Schliemann, S., Strube, E., Hipler U. **2008**. The use of ITS DNA sequence

- analysis and MALDI-TOF mass spectrometry in diagnosing an infection with *Fusarium proliferatum*. *Experimental Dermatology*. 17: 965-971.
- Sierra-Hoffman, M., Paltiyevich-Gibson, S., Carpenter, J.L., Hurley, D.L. **2004**. *Fusarium osteomyelitis*: case report and review of the literatura. *Case Reports*. 237-240.
- Summerell, B.A., Leslie, J.F., Backhouse, D., Bryden, W.L., Burgess, L.W., **2001**. *Fusarium*. Paul E. Nelson Memorial Symposium. The American Phytopathological Society. 392 pp.
- Tamez-Peña, A., González-González, L.A., López-Jaime, G.R., Rodríguez-García, A. **2010**. Endoftalmitis endógena por *Fusarium* spp. en un paciente con onicomycosis: reporte de un caso. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 84: 122-126.
- Tezcan, G., Ohak-Baysan, B., Alastruey-Izquierdo, A., Ogunc, D., Ongut, G., Yildiran, S.T., Hazar, V., Cuenca-Estrella, M., Rodríguez-Tudela, J.L. **2008**. Disseminated fusariosis caused by *Fusarium verticillioides* in an acute lymphoblastic leukemia patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Microbiology*. Vol. 47: 278–281.
- Tiribelli, M., Zaja, F., Fili, C., Michelutti, T., Prosdocimo, S., Candoni, A., Fanin, R. **2002**. Endogenous endophthalmitis following disseminated fungemia due to *Fusarium solani* in a patient with acute myeloid leukemia. *European Journal of Haematology*. 68: 314-317.
- Torres-Sánchez, L., López-Carrillo, L. **2010**. Consumo de fumonisinas y daños a la salud humana. *Salud Pública México*. 52: 461-467.
- Vismer, H.F., Marasas, W.F.O., Rheeder, J.P., Joubert, J.J. **2002**. *Fusarium dimerum* as a cause of human eye infection. *Medical Mycology*. 40: 399–406.
- Walsh, T.J., Groll, A., Hiemenz, J., Fleming, R., Roilides, E., Anaissie, E. **2004**. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clinical Microbiology and Infectivity* 10 48-66.
- Walsh, T.J., Groll, A.H. **1999**. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transplant Infectious Disease*, 1: 247-261.
- Wu, C.Y., Chen, G.S., Lan, C.C.E. **2008**. Onychomycosis caused by *Fusarium solani* in a woman with diabetes. *Clinical and Experimental Dermatology*. 34: 772-774.
- Zhang, N., O'Donnell, K., Sutton, D.A., Nalim, F.A., Summerbell, R.C., Padhye, A.A., Geiser, D.M. **2006**. Members of the *Fusarium solani* species complex that cause infections in both humans and plants are common in the environment. *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 44: 2186–2190

Paginas web:

The American Phytopathological Society: [www.apsnet.org](http://www.apsnet.org)

## IX. ANEXOS.

### ANEXO A.

#### Composición de los medios de cultivo usados para la identificación de *Fusarium*.

- Agar papa dextrosa (PDA):

- 20 g dextrosa
- 20 g de agar
- caldo de 250 g de papas blancas
- 1 litro con agua del grifo

- Agar harina de avena (OA):

- 30 g de copos de avena
- 1 g de  $MgSO_4$
- 1,5 g de  $KH_2PO_4$
- 15 g de agar
- 1 L de agua destilada.

- Agar sintético bajo en nutrientes (SNA):

- 1 g de  $KH_2PO_4$
- 1 g de  $KNO_3$
- 0.5 g de  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$
- 0.5 g de KCl
- 0.2 g de dextrosa

- 0.2 g de sacarosa
- 0.6 mL de 1N NaOH
- 23 g de agar
- 1 L de agua destilada

- Agar extracto de suelo (SA):

- 250-500 g de suelo seco
- 15 g de agar
- 1 L de agua

- Agua agar (WA)(2%):

- 20 g de agar
- 1 L de agua destilada

## **ANEXO B.**

### **TÉCNICAS EMPLEADAS PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR**

#### **I. Extracción de DNA a partir de esporas y micelio de *Fusarium sp.***

1. Preparar una solución de Tween 20. Agregar 0.5 ml de Tween a 100 ml de agua estéril.
2. Agregar 10 ml de la solución de Tween 20 en cada caja donde crecieron los hongos y agitar durante 2 horas.
3. Colectar el fluido y centrifugar a 3600 rpm durante 20 minutos a T. A. en una centrífuga Jouan MR1812 (concentración de esporas).
4. Lavar las esporas con 10 ml de agua estéril y volver a centrifugar a 3600 rpm durante 20 minutos a temperatura ambiente en una centrífuga Jouan MR1812.
5. Decantar el sobrenadante y resuspender completamente las células en 293  $\mu$ l de EDTA 50 mM en un tubo eppendorf.
6. Adicionar 7.5  $\mu$ l de liticasa a una concentración de 20 mg/ml y mezclar suavemente con la punta de una pipeta 4 veces.
7. Incubar la muestra a 37°C por 60 minutos para digerir la pared celular y dejar enfriar a temperatura ambiente.
8. Centrifugar a 12 000 rpm en una centrífuga Sorvall MC12 durante 2 minutos y entonces remover el sobrenadante.
9. Congelar con nitrógeno líquido por 3 minutos, pasado el tiempo adicionar 1 ml de DNazol y descongelar a temperatura ambiente.
10. Una vez descongelado agitar 10 veces con la mano para mezclar.

11. Centrifugar por 10 minutos a 12 000 rpm a temperatura ambiente en una centrífuga Sorvall MC12 para eliminar restos de tejido.
12. Pasar el sobrenadante (aproximadamente 0.9 ml) a un tubo eppendorf limpio y agregar 0.5 ml de isopropanol frío (-20°C) y mezclar por inversión.
13. Incubar a temperatura ambiente por 3 minutos y centrifugar a 10 000 rpm por 10 minutos en una centrífuga Sorvall MC12.
14. Eliminar el sobrenadante por decantación y lavar el pellet con 1 ml de etanol 70%.
15. Centrifugar 2 minutos a 10 000 rpm en una centrífuga Sorvall MC12 y eliminar el sobrenadante por decantación.
16. Secar el precipitado dejando el tubo abierto por unos 15 minutos.
17. Disolver el DNA en 20 µl de NaOH 8 mM e incubar 15 minutos a 37°C para ayudar a disolver.
18. Centrifugar 5 minutos a 10 000 rpm a temperatura ambiente en una centrífuga Sorvall MC12 para eliminar el material insoluble y tomar el sobrenadante pasándolo a un tubo limpio.
19. Neutralizar con 1/20 de volumen de Tris 1M pH8.

## **II. Reacción de PCR.**

Una vez que se tiene el DNA purificado de los hongos aislados, éste se puede emplear como templado para la síntesis de secuencias de ADN específicas acotadas por los cebadores, mediante la reacción en cadena de la ADN polimerasa termoestable (PCR). Hasta ahora se han empleado exclusivamente



los cebadores ITS1 – ITS4 que permite la síntesis de la región ITS de los genes de RNA ribosomales. Las secuencias de los cebadores es la siguiente:

ITS1: 5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3'

ITS4: 5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3'

La reacción de amplificación se realiza empleando aproximadamente 100 ng de ADN genómico y una concentración de cebadores de 0.5  $\mu$ M con el siguiente perfil de temperaturas en un termociclador.

<b>No. de ciclos</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Temperatura</b>
1	3 min	94 C
30	40 seg	94 C
30	40 seg	56 C
30	40 seg	72 C
1	7 min	72 C

Los productos de la reacción se separan en un gel de agarosa al 1.5% por electroforesis horizontal.

### ANEXO C. Resumen de los casos de Fusariosis revisados en este trabajo.

REFERENCIA	CASOS	ORGANISMO AISLADO	EFERMEDAD SUBYACENTE	CONDICIÓN DEL PACIENTE	INFECCION POR FUSARIUM	
- William et al, 1988	6	<i>Fusarium solani</i>	Leucemia Aguda	Inmunocomprometidos	Fusariosis	
- Mowbray et al, 1988	1	<i>Fusarium solani</i>	Leucemia Mielomonocítica Aguda	Inmunocomprometido	Fungemia	
- Boutati y Anaissie, 1997	43	12	<i>Fusarium solani</i>	Cáncer Hematológico	Inmunocomprometidos	Fusariosis diseminada o invasiva
		4	<i>Fusarium verticillioides</i>			
		2	<i>Fusarium oxysporum</i>			
		1	<i>Fusarium proliferatum</i>			
		1	<i>Fusarium dimerum</i>			
		1	<i>Fusarium semitectum</i>			
		1	<i>Fusarium equiseti</i>			
		21	<i>Fusarium sp.</i>			
- Camin et al, 1999	1	<i>Fusarium dimerum</i>	Cirugía de Revascularización Coronaria	Inmunocompetente	Endocarditis	
- González-Escalada et al, 2000	1	<i>Fusarium solani</i>	No. Herida por accidente automovilístico	inmunocompetente	Infección en la herida	
- Gupta et al, 2000	85	20	<i>Fusarium solani</i>	No especifican	Inmunocomprometidos	Infección profunda de tejido (piel) o Fungemia
		10	<i>Fusarium oxysporum</i>			
		12	<i>Fusarium verticillioides</i>			
		4	<i>Fusarium proliferatum</i>			
		1	<i>Fusarium napiforme</i>			
		1	<i>Fusarium chlamydosporum</i>			
		1	<i>Fusarium anthophilum</i>			
		36	<i>Fusarium sp.</i>			
- Costa et al, 2000	1	<i>Fusarium solani</i>	Leucemia Linfocítica	Inmunocomprometido	Hialohifomicosis	

- Sampathkumar y Paya, 2001	1	<i>Fusarium sp.</i>	Trasplante de hígado y corazón	Inmunocomprometido	Fusariosis diseminada	
- Vismer et al, 2001	1	<i>Fusarium dimerum</i>	No	inmunocompetente	Infección en la lesión del ojo por <i>Fusarium</i>	
- Austen et al, 2001	1	<i>Fusarium dimerum</i>	Leucemia Linfoblástica Aguda	Inmunocomprometido	Fusariosis diseminada	
- Letscher-Bru et al, 2002	1	<i>Fusarium dimerum</i>	Leucemia Linfoblástica Aguda	Inmunocomprometido	Fusariosis diseminada	
- Cocuroccia et al, 2002	1	<i>Fusarium solani</i>	Trasplante renal	Inmunocomprometido	Fusariosis cutánea localizada	
- Tiribelli et al, 2002	1	<i>Fusarium solani</i>	Leucemia Mieloide Aguda	Inmunocomprometido	Fungemia difundida y Endoftalmitis endógena	
- Nucci et al, 2003	84	17 4 4 1 1 1 1 54	<i>Fusarium solani</i> <i>Fusarium verticillioides</i> <i>Fusarium oxysporum</i> <i>F. solani</i> y <i>F. verticillioides</i> <i>Fusarium proliferatum</i> <i>Fusarium dimerum</i> <i>Fusarium semitectum</i> <i>Fusarium equiseti</i> <i>Fusarium sp.</i>	Malignidades Hematológicas	Inmunocomprometidos	Fusariosis
- Godoy et al, 2003	5 4 7	4 4	<i>Fusarium solani</i> <i>Fusarium oxysporum</i>	No. Presentaban Onicomycosis	Inmunocompetentes	Onicomycosis superficial blanca Hiperqueratosis subungueal distal
- Murray et al, 2003	1	<i>Fusarium proliferatum</i>	No. Heridas por caída de caballo	Inmunocompetente	Tromboflebitis superficial supurativa	
- Bader et al, 2003	1	<i>Fusarium solani</i>	Diabetes mellitus y Enfermedad renal	Inmunocomprometido	Osteomielitis	
- Chade et al, 2004	1	<i>Fusarium solani</i>	No, Herida en pierna	Inmunocompetente	Fusariosis subcutánea postraumática	

- Jensen et al, 2004	4	2	<i>Fusarium verticilloides</i>	Enfermedades Hematológicas	Inmunocomprometidos	Fusariosis diseminada
		1	<i>Fusarium solani</i>			
		1	<i>Fusarium sp.</i>			
- Sierra-Hoffman et al, 2004	1		<i>Fusarium sp.</i>	Diabetes mellitus II	Inmunocompetente	Osteomielitis
- Kivivuori et al, 2004	2	1	<i>Fusarium solani</i>	Leucemia Linfocítica Aguda	Inmunocomprometidos	Fusariosis
		1	<i>Fusarium sp.</i>	Leucemia Mieloida Aguda		
- Dornbusch et al, 2004	1		<i>Fusarium verticillioides</i>	Leucemia Mieloide Crónica	Inmunocomprometidos	Absceso en tabique nasal por <i>Fusarium</i>
- Anandi et al, 2005	1		<i>Fusarium solani</i>	Diabetes mellitus	Inmunocompetente	Absceso con secreción serosa de la mama derecha
- Olivares et al, 2005	1		<i>Fusarium oxysporum</i>	Leucemia Mieloide Aguda	Inmunocomprometido	Fusariosis diseminada
- Ferrer et al, 2005	1		<i>Fusarium proliferatum</i>	No. Cirugia de cataratas	Inmunocompetente	Endoftalmiitis
- Alfonso et al, 2006	34	20	<i>Fusarium oxysporum</i>	No. Usaban Lentes de contacto	Inmunocompetentes	Queratitis
		3	<i>Fusarium solani</i>			
		10	<i>Fusarium sp.</i>			
		1	nada			
- Ahearn et al, 2008	2		<i>Fusarium solani</i>	No. Usaban Lentes de contacto	Inmunocompetentes	Queratitis
- Parra et al, 2008	2	1	<i>Fusarium solani</i>	Cáncer y Leucemia Mieloide Aguda	Inmunocomprometidos	Fusariosis Invasiva
		1	<i>Fusarium sp.</i>	Linfoma Linfoblástico		Fusariosis diseminada
- Lima et al, 2008	1		<i>Fusarium solani</i>	Sida	Inmunocomprometido	Onicomycosis
- Busemann et al, 2008	1		<i>Fusarium solani</i>	Leucemia Eritroblástica Aguda	Inmunocomprometido	Endocarditis

- Wu et al, 2008	1	<i>Fusarium solani</i>	Diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica	inmunocompetente	Onicomycosis y Osteomielitis
- Tezcan et al, 2008	1	<i>Fusarium verticillioides</i>	Leucemia Linfoblástica Aguda	Inmunocomprometido	Fusariosis diseminada
- Seyfarth et al, 2008	1	<i>Fusarium proliferatum</i>	Leucemia Linfoblástica Aguda	Inmunocomprometido	Fusariosis diseminada
- Pai et al, 2010	1	<i>Fusarium solani</i>	Diabetes mellitus	inmunocompetente	Úlcera grande en pie por <i>Fusarium</i>
- Gaur et al, 2010	1	<i>Fusarium dimerum</i>	Diabetes mellitus, nefropatía, retinopatía y neuropatía	Inmunocompetente	Peritonitis por <i>Fusarium</i>
- Cocchi et al, 2011	1	<i>Fusarium verticillioides</i>	Trasplante de hígado	Inmunocomprometido	Fungemia
- Merle et al, 2011	1	<i>Fusarium dimerum</i>	No. Presento escisión de pterigion	inmunocompetente	Absceso en la cornea por <i>Fusarium</i>