



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

**PREVALENCIA DE HONGOS FILAMENTOSOS EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA, EN EL
PERIODO 2013 – 2018**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. GUILLERMO EDUARDO RAMÍREZ GARCÍA

Facultad de Medicina



DIRECTOR DE TESIS:

DR. ERICK OBED MARTÍNEZ HERRERA

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES



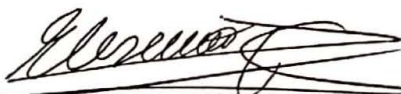
Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Director de Planeación, Enseñanza e Investigación.



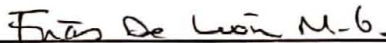
Dr. Pedro Curí Curí
Coordinador de Enseñanza



Dr. Erick Obed Martínez Herrera
Subdirector de Enseñanza e Investigación y director de tesis



Dr. Eliseo Pérez Silva
Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Interna



Dra. María Guadalupe Frías De León
Asesora Metodológica

DEDICATORIA

A mis padres Guillermo e Irene, por ser un ejemplo de superación constante y una fuente inagotable de cariño y motivación.

A mi hermana Ari, por ser una parte fundamental de mi crecimiento cotidiano.

A Javier y Roxana, por su apoyo incondicional durante este proceso.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mi hermana, por ser un apoyo fundamental en este proceso, dado que desde que comenzó este camino ustedes siempre me han brindado su apoyo incondicional y han sido una inspiración constante para anteponerme a la adversidad; gracias por los consejos, por las llamadas de atención y sobre todo, por el cariño y apoyo que siempre me han brindado, sin ustedes este logro no hubiera sido posible.

A mis residentes de mayor y menor jerarquía, por ser una parte fundamental en este proceso en el que todos aprendemos, de una u otra forma, a ser mejores profesionales y personas día con día, siempre en beneficio del paciente y en aras de lograr una atención médica de mejor calidad para nuestra población, con quienes, pese a llegar a la residencia con objetivos únicamente profesionales, se han convertido en buenos amigos y han estado de forma constante apoyándome. Quiero mencionar de forma especial a: Sandy, Fernando, Irving y Pablo; gracias, por tanto.

A mis profesores, quienes forman parte fundamental de este proceso, y con gran pasión e interés en la enseñanza han logrado guiarme para convertirme en el médico que soy el día de hoy. Llevaré en mi memoria las experiencias adquiridas y facilitadas por ustedes, tanto en el plano profesional como personal y que me han permitido crecer en todo sentido.

Al hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, por brindarme la oportunidad de formarme en sus instalaciones, que, si bien es una institución con poca trayectoria en la formación de médicos especialistas, estoy seguro será casa de grandes médicos en sus respectivas áreas durante su periodo formativo.

1. ÍNDICE

		Página
1	Resumen	6
2	Antecedentes	7
3	Planteamiento del problema	29
4	Justificación y uso de los resultados	30
5	Objetivos	31
6	Metodología	32
7	Resultados	37
8	Discusión de resultados	59
9	Conclusiones	67
10	Referencias	68
11	Anexos	73
12	Índice de figuras, tablas y gráficos	75

1. RESUMEN

Los hongos son microorganismos eucariontes con características particulares, como la presencia de pared celular en la cual se ha sustituido el ergosterol por colesterol como principal componente de esta, así como la formación de hifas y micelios. Algunos de los organismos contenidos en este reino son de interés general al ser generadores de productos químicos, alimenticios y médicos, sin embargo, otra proporción de estos es de interés médico al generar la presencia de enfermedades que varían en sitio anatómico de inicio de la infección, así como gravedad de las manifestaciones clínicas y evolución. Pese a los esfuerzos realizados actualmente, existe controversia en la taxonomía de estos; por lo que, para fines prácticos sigue siendo vigente la clasificación morfológica de los mismos (levaduras y mohos filamentosos), pero existen en la actualidad métodos como los moleculares y proteómica que han ayudado a nuevas clasificaciones dentro de cada grupo. La salud pública en micología es una disciplina que actualmente no existe, a pesar de la publicación constante de estudios epidemiológicos de enfermedades micóticas. La determinación de una mortalidad inaceptablemente alta, asociada a las infecciones micóticas hace latente la imperiosa necesidad de contar con datos epidemiológicos fiables. El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de infecciones relacionadas con hongos filamentosos en pacientes que acuden a valoración médica al Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, para lo cual se realizará un estudio transversal que incluya el universo completo de la población afectada por este tipo de infecciones en nuestro medio.

2. ANTECEDENTES

GENERALIDADES DE LAS MICOSIS

Los hongos representan un grupo ubicuo y diverso de organismos, cuyo principal propósito es la degradación de materia orgánica; son microorganismos eucarióticos caracterizados por la formación de hifas, que son estructuras filamentosas constituidas por una sucesión de células intercomunicadas, que en conjunto constituyen el micelio. Dichas estructuras representan la forma invasiva de los hongos patógenos, aunque algunos hongos patógenos pueden esporular también en el tejido invadido, lo que facilita su diseminación.¹⁻³

IMPORTANCIA DE LOS HONGOS

Los hongos desarrollan un papel fundamental en el mantenimiento de la biosfera ya que son los principales descomponedores de materia orgánica, permitiendo así completar el ciclo de la materia y la energía, a la vez que pueden proveer químicos vitales, fármacos y productos alimentarios. Otra característica importante de los hongos es la producción de metabolitos secundarios de interés en medicina y en biotecnología, como antibióticos (penicilina) e inmunosupresores (ciclosporina). Como aspecto negativo debemos destacar la capacidad de producir enfermedades en el hombre y los animales, que pueden traducirse en alergias o infecciones fúngicas (micosis). Como sistemas modelo, los hongos han permitido ilustrar principios fundamentales en genética y biología celular.¹⁻³

BIOLOGÍA DE LOS HONGOS

La estructura de los hongos consiste en la presencia de al menos un núcleo con su membrana nuclear, retículo endoplásmico, mitocondrias, aparato secretor y membrana celular, distinguiéndose de otros eucariontes por la presencia de una pared celular rígida compuesta de quitina y glucanos, en la cual el ergosterol ha sido sustituido por colesterol como principal componente de esterol. Durante la infección, los componentes de superficie de la pared

celular tienen un papel patológico importante al mediar la unión a las células del huésped y la activación de la vía alternativa del complemento; la mayoría de los alérgenos micóticos son polisacáridos y glucoproteínas de la pared celular.²⁻³

Los hongos pueden crecer como mohos o levaduras. Los mohos se caracterizan por la producción de colonias pluricelulares, filamentosas, compuestas de hifas de 2 a 10 μm de diámetro. La masa de hifas interconectadas se denomina micelio; algunas hifas se dividen en células mediante paredes internas o septos, que típicamente se forman a intervalos regulares, siendo una excepción los zigomicetos, que raramente producen septos. Las hifas que penetran el medio de soporte y absorben nutrientes son las hifas vegetativas o de sustrato, mientras que las hifas aéreas se proyectan por encima de la superficie del micelio y usualmente presentan las estructuras reproductivas del moho. Por su parte, las levaduras son unicelulares, generalmente son de forma esférica a elipsoidal, de 3 a 15 μm de diámetro y se reproducen por gemación; en algunos casos, se pueden producir pseudohifas por la falla de liberación de las yemas de algunos hongos patógenos. Algunas especies son dimórficas y son capaces de crecer como levadura o moho, dependiendo de las condiciones ambientales.²⁻

3

Muchos hongos tienen un ciclo de vida característico con diferentes formas de reproducción que pueden presentarse como organismos separados con diferente morfología (pleomorfismo). Las formas de reproducción sexual se conocen como teleomorfos y las asexuales como anamorfos. El organismo en conjunto se conoce como holomorfo. Algunas especies presentan varios anamorfos que se propagan de forma independiente y se conocen como sinanamorfos.²⁻⁴

TAXONOMÍA DE LOS HONGOS

Los esquemas de clasificación de los hongos patógenos han cambiado considerablemente en las últimas décadas debido al gran avance de las técnicas moleculares, las cuales han permitido un acceso más fácil a las secuencias de ADN.⁴⁻⁶

Aunque la definición de especie sigue siendo un tema todavía no resuelto en micología, el criterio basado en la utilización del concepto phylogenetic species recognition (PSR), consistente en la secuenciación de varios genes, ha demostrado ser de gran utilidad en la definición de nuevas especies y en la delimitación de las especies integrantes de algunos géneros complejos. Una consecuencia importante de esta aplicación es el hecho de que algunas de las especies identificadas que previamente formaban parte de un agregado o complejo, pueden diferir de forma importante en la sensibilidad a antifúngicos.⁴⁻⁶

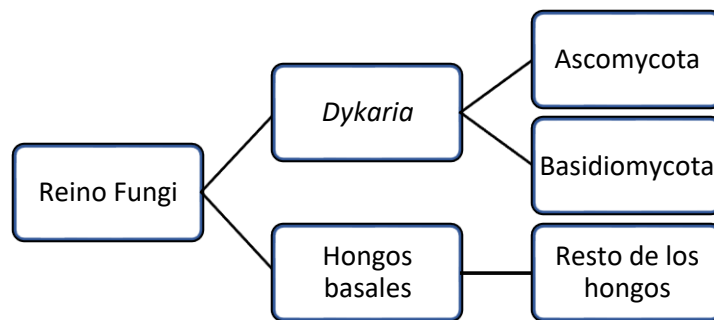


Figura 1. Taxonomía del reino Fungi. Tomado de Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(1):33–39.

En la actualidad el reino Fungi se divide en dos grandes subreinos, Dykaria y los llamados “hongos basales”. Dentro del segundo subreino se ubican aquellas especies que antes pertenecían a la división Zygomycota y que se ha demostrado que constituye un grupo polifilético y los grupos convencionalmente asignados en esta división han sido distribuidos entre el phylum Glomeromycota y cuatro subphyla de colocación incierta; los Mucorales

y los Entomophtorales, los cuales contienen hongos zoopatogénicos, y otros dos órdenes fueron colocados en el subphyla: Mucoromycotina, Entomophtoromycotina, Kickxellales y Zoopagales. Uno de los retos que persisten para la resolución de las relaciones evolutivas entre hongos es la alta tasa de variabilidad evolutiva entre hongos, combinado con la ausencia de un grupo externo filogenéticamente relacionado.^{4,6}

LOS HONGOS EN LA ENFERMEDAD

Los hongos pueden causar enfermedad mediante el establecimiento de una infección, la elaboración de toxinas o la inducción de respuestas alérgicas. El sistema inmune de los individuos sanos posee mecanismos efectivos que permiten la prevención de infecciones micóticas, y la incidencia actual de infecciones invasivas es en gran parte resultado de incrementos sustanciales en infecciones en inmunosuprimidos en las últimas décadas, como aquellas relacionadas a VIH/SIDA y a intervenciones médicas inmunosupresoras e invasivas.

Algunos hongos viven normalmente en las superficies epiteliales de la mayoría de los humanos sanos, pero pueden iniciar una infección sistémica que ponga en peligro la vida en aquellos que se encuentran inmunosuprimidos. Las especies de *Candida* son los agentes etiológicos más frecuentes de infecciones que ponen en peligro la vida en pacientes que: 1) se encuentran gravemente inmunosuprimidos, 2) han sido sometidos a procedimientos clínicos invasivos o 3) han sufrido trauma mayor, y el tratamiento requiere estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos. De hecho, las especies de *Candida* son la cuarta causa más frecuente de infecciones nosocomiales y los procedimientos médicos avanzados son factores predisponentes a infecciones diseminadas por *Candida*.^{1,2}

INFECCIÓN E INMUNIDAD

Mecanismos de defensa del huésped: en el huésped humano, las infecciones fúngicas son combatidas por mecanismos humorales (complemento, anticuerpos), como celulares (fagocitos, células T); los mecanismos protectores en la inmunidad antifúngica sistémica, como en la mucosa se basan en la quimiotaxis y activación de neutrófilos, monocitos/macrófagos, y en el caso de la inmunidad mucosa, de células epiteliales, por quimiocinas y citocinas liberadas por macrófagos y células proinflamatorias TH1 y TH17.⁷

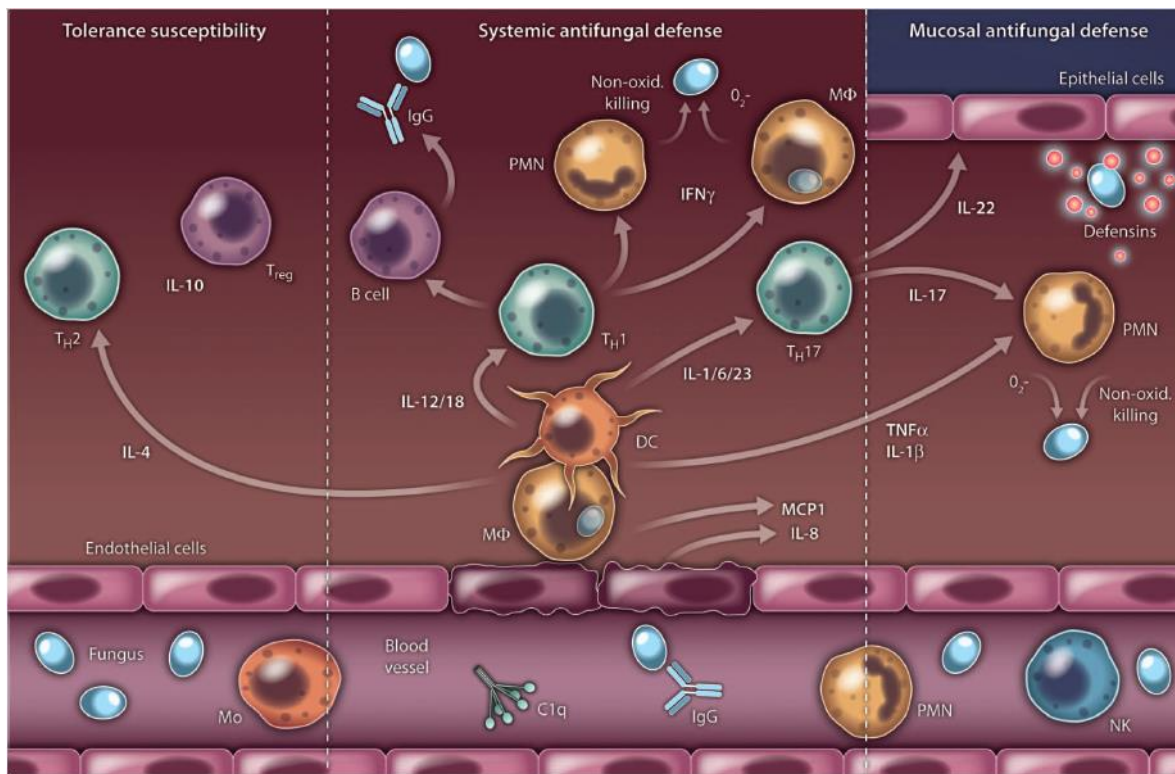


Figura 2. Representación esquemática de los principales mecanismos de respuesta inmunitaria frente a la infección por hongos. Tomado de: Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White. Hidden Killers: Human Fungal Infections. Sci Transl Med 2012; 4: 165rv13.

El incremento en las infecciones fúngicas ha permitido tener una mejor comprensión de los fenómenos inmunológicos en las respuestas antifúngicas protectoras y no protectoras. Los receptores tipo Toll (TLR) juegan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria innata

mediante el reconocimiento de patrones (receptores de reconocimiento de patrones, PRR). El reconocimiento fúngico por el sistema inmune también condujo al descubrimiento de otros PRRs en mamíferos, los receptores tipo C de lectina (CLR), así como la identificación de nuevas vías de señalización intracelular mediadas por CLR. El hecho de que sólo se encuentren codificados 11 TLR y cientos de CLR en el genoma humano, ha llevado a la conclusión de que los CLR juegan un papel central en la inmunidad antifúngica, sin embargo, las deficiencias y polimorfismos en ambos sistemas conllevan susceptibilidad hacia las infecciones fúngicas.^{7,8}

La respuesta adaptativa se centra en la función de las células T CD4+ helper (TH), siendo funcionalmente divididas en TH1 (críticas para la inmunidad antifúngica), TH2 (generalmente no protectoras durante las infecciones fúngicas) y TH17 (actualmente con reconocimiento de un papel central en la respuesta inmunitaria antifúngica en las superficies mucosas, como los pulmones y la boca); se reconoce actualmente que los defectos genéticos en las células TH17 predisponen a los pacientes a infecciones fúngicas crónicas, como en el síndrome de hiperglobulina E, el cual resulta de las mutaciones de STAT3, o en la presencia de candidiasis mucocutánea crónica autosómica dominante, causada por la mutación de STAT1.^{7,8}

Los mecanismos de tolerancia se brindan mediante la actividad de las células TH2 y otros linfocitos T reguladores, los cuales bajo la acción de mecanismos reguladores como la 2,3 – dioxigenasa indoleamina, liberan citocinas antiinflamatorias que proveen la respuesta de tolerancia para balancear la inflamación y la destrucción tisular, sin embargo, cuando dichos mecanismos son estimulados de forma excesiva, pueden regular la inmunidad antifúngica a la baja e incrementar la susceptibilidad a infección.^{7,8}

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS MICOSIS HUMANAS

Por conveniencia, además de la clasificación taxonómica formal, las infecciones fúngicas pueden clasificarse de acuerdo con los tejidos que infectan, sin embargo, existe una considerable sobreposición en las manifestaciones clínicas.

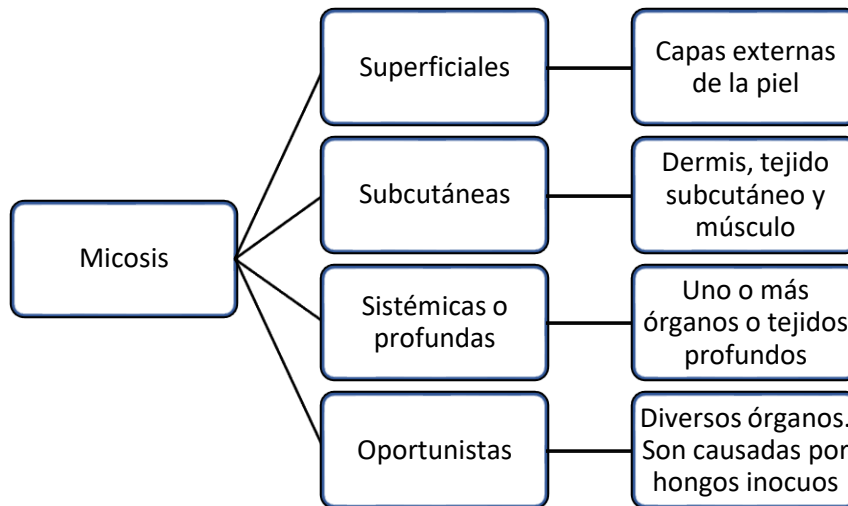


Figura 3. Diagrama de los tipos de micosis que afectan los diferentes órganos en el ser humano. Tomado de las referencias Janbon, 2019; Arenas,2014; Bonifaz, 2014.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS

Es ampliamente aceptado que los patógenos fúngicos tienen una influencia importante en la vida animal y vegetal, sin embargo, el efecto de las infecciones por dichos organismos no se encuentra ampliamente reconocido y las muertes por derivadas de estas infecciones son a menudo pasadas por alto. La salud pública en micología es una disciplina que actualmente no existe, pese a la publicación constante de estudios epidemiológicos de enfermedades micóticas. Las bases de la salud pública en enfermedades infecciosas se anclan en la transmisibilidad de enfermedades graves, a menudo fatales que ocurren en la población en general. La transmisibilidad de persona – persona es una característica pérdida de la mayoría de las infecciones fúngicas, con predominio de la adquisición del ambiente, del aire o

inoculación como las principales formas de adquisición. Las micosis cutáneas son las más transmisibles de persona – persona y se estima que son el cuarto problema médico más común, después de las caries y la cefalea tensional y migraña; se estima que hasta mil millones de personas se encuentren afectadas, pero el curso usualmente es crónico y raramente es dramático o fatal. Además de las infecciones por dermatofitos, la otra micosis con transmisión persona – persona es la neumonía por *Pneumocystis* (PCP), la cual es característica de pacientes con trasplante, VIH y es rara entre personas sin inmunosupresión. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) no cuenta con programa de infecciones fúngicas, y la mayor parte de agencias mundiales, no cuentan con vigilancia de estas. Una preocupación principal en la epidemiología de las infecciones fúngicas es la tasa de mortalidad inaceptablemente alta, la cual en ocasiones llega a exceder el 50% a pesar de la disponibilidad de tratamiento antifúngico. La mortalidad anual debida a infecciones fúngicas es mayor que la mortalidad global debido a malaria, cáncer de mama o próstata, y es similar a la causada por tuberculosis o el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{9,10}

Tabla 1. Estadística de las 10 infecciones fúngicas invasivas más significativas.

Enfermedad (especies más comunes)	Localización	Infecciones potencialmente mortales estimadas/ año en la localización	Tasas de mortalidad (% de población infectada)
Micosis por agentes oportunistas			
Aspergilosis (<i>A. fumigatus</i>)	Global	>200 000	30 – 95%
Candidiasis (<i>C. albicans</i>)	Global	>400 000	46 – 75%
Criptococosis (<i>C. neoformans</i>)	Global	>1 000 000	20 – 70%
Mucormicosis (<i>R. oryzae</i>)	Global	>10 000	30 – 90%
Neumocitosis (<i>P. jirovecii</i>)	Global	>400 000	20 – 80%

Micosis dimórficas endémicas			
Blastomicosis (<i>B. dermatitidis</i>)	Medio oeste y Atlántico de USA	~3 000	2 – 68%
Coccidioidomicosis (<i>C. immitis</i>)	Sur de USA	~25 000	<1 – 70%
Histoplasmosis (<i>H. capsulatum</i>)	Medio oeste de USA	~25 000	28 – 50%
Paracoccidioidomicosis (<i>P. brasiliensis</i>)	Brasil	~4 000	5 – 27%
Peniciliosis (<i>P. marneffeii</i>)	Sur de Asia	>8 000	2 – 75%

Compendio tomado de Denning DW. Calling upon all public health mycologists. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36:923.

En una revisión sistemática de la carga de infecciones fúngicas en 2017, la cual abarcó 883 millones de personas en 14 países, Denning, 2017 encontró que un promedio del 2% de la población tuvo una infección fúngica grave, sin embargo, debido a un diagnóstico inadecuado o tardío, así como deficiencias en el sistema de reportes en una gran proporción de estos países, se considera que la carga podría ser mayor. El estimado global actual sugiere que más de un millón de personas muere debido a infecciones fúngicas, 10 millones sufren de una alérgica fúngica grave, 100 millones de mujeres anualmente cursan con infecciones fúngicas vulvovaginales recurrentes y más de 1000 millones de personas sufren de infecciones cutáneas. Pese a los datos previos, actualmente el arsenal frente a estas infecciones es limitado, sin contar con vacunas que prevengan las micosis y usualmente con diagnóstico tardío de micosis graves.⁹⁻¹²

MICOSIS SUPERFICIALES

Las micosis superficiales son aquellas infecciones que se limitan a las capas queratinizadas de la piel, cabello y uñas. Estas infecciones pueden desencadenar una respuesta por parte del huésped y volverse sintomáticas. Algunos signos y síntomas incluyen: prurito, descamación, ruptura de folículos pilosos, lesiones anulares en la piel y engrosamiento y cambios de coloración en las uñas.¹³

DERMATOFITOSIS

Los dermatofitos son un grupo de hongos filamentosos referidos como los hongos de la tiña; son cosmopolitas, queratinolíticos e invaden tejidos queratinizados, causando la mayor parte de las infecciones superficiales que involucran la piel, cabello y uñas, siendo de las principales causas de enfermedad dermatológica en el mundo, con una prevalencia probablemente infraestimada, sin embargo, se considera que afectan hasta el 20 – 25% de la población mundial. Todos los dermatofitos son ascomicetos y pertenecen a la clase *Euascomyetes*; se agrupan en tres grupos cercanamente relacionados: *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*; la principal característica de este grupo, independientemente de la queratinofilia, es su pertenencia a un grupo que depende de su ambiente normal: dermatofitos geofílicos se encuentran de forma natural en el suelo, los zoofílicos en los animales y los antropofílicos, en los humanos, siendo los del segundo y tercer grupo los que afectan a los humanos; dichos hongos raramente afectan a otros animales y también se encuentran restringidos a áreas corporales específicas. El desarrollo normal de los dermatofitos se da en la parte muerta de los tejidos queratinizados del estrato córneo, dentro y alrededor del cabello y las uñas.^{13,14}

Espectro clínico: Usualmente causan infecciones benignas y comunes limitadas al estrato córneo o queratinizado de la piel y sus anexos, sin embargo, también pueden ser responsables de formas invasivas o extensas en pacientes con inmunosupresión. ¹⁵

Las dermatofitosis o infecciones causadas por dermatofitos son llamadas *tiñas* y dependen del sitio de infección. Los subtipos clínicos principales son: 1) *Tinea corporis* (infección de las superficies corporales diferentes de los pies, la ingle, cara, piel cabelluda o barba), 2) *tiña pedis* (infección de los pies), 3) *tinea cruris* (infección de la región inguinal), 4) *tinea capitis* (infección de la piel cabelluda de la cabeza), 5) *tinea unguium* (onicomicosis por dermatofitos, infección de las uñas). En algunos casos, un diagnóstico incorrecto seguido de tratamiento con esteroides tópicos resulta en una presentación clínica atípica (*tiña incógnita*), lo cual dificulta el diagnóstico de dermatofitosis, de la misma forma que la sobreinfección bacteriana y las alergias dificultan el diagnóstico de una dermatofitosis crónica previamente no reconocida. En los individuos inmunosuprimidos, se encuentran formas graves como las formas invasivas (*granuloma de Majocchi* y *dermatofitosis profunda*) y extensas (infección confinada al estrato córneo, pero inusualmente extensa o con numerosas lesiones).

Para el diagnóstico de las dermatofitosis, se debe tener una fuerte sospecha clínica, sin embargo, se recomienda confirmar el diagnóstico dada la variedad de trastornos dermatológicos que pueden presentarse con características similares; la preparación de cloruro de potasio (KOH) sigue siendo una forma fácil, accesible y económica de confirmar el diagnóstico, sin embargo, en casos seleccionados se puede optar por la realización de un cultivo para la confirmación del diagnóstico. ¹³⁻¹⁵

Una vez confirmado el diagnóstico, se puede iniciar el tratamiento con fármacos tópicos o sistémicos con actividad antidermatofítica, como los azoles, alilaminas, butenafina, ciclopirox y tolnaftato, sin embargo, se debe tomar en consideración que el uso de

ketoconazol no se recomienda por el riesgo de lesión hepática grave, insuficiencia suprarrenal e interacciones medicamentosas; en caso de lesiones extensas o refractarias, se pueden utilizar agentes como terbinafina, itraconazol, fluconazol y griseofulvina.¹³⁻¹⁶

MICOSIS SUBCUTÁNEAS

Las micosis subcutáneas involucran las capas profundas de la piel, incluyendo la córnea, músculos y tejido conectivo. Usualmente los hongos causantes de estas infecciones obtienen acceso a los tejidos profundos mediante inoculación traumática y se mantienen localizados, causando formación de abscesos, úlceras no cicatrizantes y zonas de drenaje. Se genera respuesta inmunitaria por parte del huésped para reconocimiento del hongo, con la consecuente destrucción tisular en grado variable y frecuentemente hiperplasia epiteliomatosa.^{1-3,17}

COMPLEJO *SPOROTHRIX SCHENCKII*

La esporotricosis es una infección subaguda o crónica, causada por especies de hongos termodimórficos del complejo *Sporothrix schenckii*, el cual es un saprófito ubicuo y puede ser aislado del suelo, tierra, madera, granos, animales marinos y en algunos insectos. Hay actividades profesionales relacionadas con la adquisición de la infección, las cuales incluyen la jardinería, carpintería, agricultura, crianza animal y la práctica veterinaria, aunque el alcoholismo y la diabetes también han sido descritos como factores de riesgo; la inmunosupresión, indistintamente de la causa, predispone a la presentación de enfermedad sistémica o diseminada.^{2,3,17}

La esporotricosis es la micosis subcutánea más prevalente, con distribución mundial, aunque con mayor frecuencia en áreas tropicales y subtropicales con climas húmedos y cálidos (15 – 25 °C y 90% de humedad). En América del sur, se estima que la incidencia anual es de 48

– 60 casos por 100 000 personas. Se puede presentar a cualquier edad, aunque es más común en niños y adultos jóvenes; tradicionalmente con mayor prevalencia en hombres, aunque la incidencia en mujeres ha ido en aumento y podría considerarse que actualmente es similar en ambos géneros; típicamente los pacientes son adultos jóvenes menores de 30 años. La transmisión ocurre, en la mayor parte de los casos mediante inoculación traumática del hongo en la piel y la grasa subcutánea (10 – 62% de pacientes).^{2,3,17}

El complejo *Sporothrix schenckii* comprende más de 6 especies de hongos estrechamente relacionados y se han agrupado en 5 grupos de aislados: grupo I (*S. brasiliensis*), grupo II (*S. schenckii stricto*), grupo III (*S. globosa*), grupo IV (*S. mexicana*) y grupo V (*S. albicans*); dichos grupos se han conformado por el sitio de aislamiento del patógeno. Previamente se consideraba que *Ophiostoma stenocerans* era una fase teleomórfica, sin embargo, la evidencia actual sugiere que podría no corresponder al caso.^{18,19}

Sampaio y Lacaz en 1959, propusieron la clasificación de la esporotricosis en 4 categorías clínicas: 1) Linfocutánea, 2) cutánea fija, 3) multifocal o diseminada, y 4) extra cutánea, siendo la última causada por inhalación y diseminación hematógena; la enfermedad extracutánea incluye la variedad osteoarticular, la cual es la más común, seguida de las variedades pulmonares, mucosas y sistémicas. En México, la variedad linfangítica (linfocutánea) es observada en 60 – 80% de los casos, cutánea fija en 10 – 30% y sistémica en 1 – 2%, siendo más común en niños la variedad cutánea fija.^{2,3,20}

Presentación clínica: el periodo de incubación varía de días a meses. La esporotricosis fija se caracteriza por una placa no dolorosa, infiltrada, eritematosa o violácea que puede volverse verrucosa o ulcerada. La forma linfangítica es caracterizada por un nódulo eritematoso que puede transformarse en necrótico o ulcerado (chancro de inoculación); varias semanas posteriores aparecen nódulos o gomas en el tracto de drenaje linfático, que

ocasionalmente pueden causar linfedema. La enfermedad mucosa es rara y se manifiesta como lesiones verrucosas, granulomatosas o ulceradas en el paladar, faringe o tráquea.^{1-3,20}. Para el diagnóstico se requiere una amplia sospecha clínica, con realización de historia clínica completa. En los métodos paraclínicos, el *Gold standard* para el diagnóstico es el aislamiento del hongo en el agar Sabouraud, en el cual se observa como una colonia pigmentada, membranosa, se crecimiento radiado y con características microscópicas de conidios simpodiales que parecen margaritas. Aunque se han reportado casos de resolución espontánea (curso benigno), la mayor parte de los pacientes requiere tratamiento prolongado, con aplicación de itraconazol (100 – 200 mg) como fármaco de elección, con eficacia ~100%; para casos diseminados se utilizan preparados de anfotericina B en la fase inicial, con posterior cambio a itraconazol como terapia de mantenimiento. En regiones endémicas, la solución de yoduro de potasio continúa siendo una alternativa de bajo costo efectiva.^{1-3,17-20}.

CROMOBLASTOMICOSIS

La cromoblastomicosis es una dermatosis crónica infecciosa que es causada por especies de hongos dematiáceos pigmentados, es también conocida como cromomicosis y es una de las infecciones fúngicas más prevalentes. Esta infección es causada por hongos dematiáceos de lento crecimiento, en placas rugosas, exofíticas, descamativas, con puntos negros en la superficie. Se considera que, por frecuencia, la cromoblastomicosis es la segunda micosis por implantación (subcutáneas) a nivel mundial y es causada por los hongos dematiáceos *Fonsecae pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Cladophialophora carrioni*, *Rhinochadiella aquaspersa*, *Exophala spinifera*, *F. monophora*, *F. rubrica*, *Aureobasidium pullulans*, *Chaetomium funicula* y *F. pugnacious*. El color de las colonias varía de gris a negro, con aspecto aterciopelado y el centro discretamente alto.^{2,3}

La cromoblastomicosis es una de las micosis subcutáneas más prevalentes y se observa principalmente en personas que viven en zonas tropicales y subtropicales alrededor del planeta; La mayor parte de casos provienen de Madagascar, pero algunos casos han sido reportados en México, Brasil, Costa Rica, Puerto Rico, Venezuela, Cuba, República Dominicana, India y Australia, así como de forma esporádica en varios países europeos. Afecta de forma predominante a hombres de entre 30 y 60 años, lo cuales adquieren la enfermedad por inoculación directa mientras trabajan y es poco frecuente en mujeres y en personas menores de 15 años. Esta enfermedad se caracteriza por 1) inoculación traumática por implantación de una fuente ambiental (se desconoce el periodo de incubación), seguido de una lesión cutánea inicial en el sitio de inoculación; 2) involucro progresivo y crónico de la piel y el tejido celular subcutáneo y respuesta granulomatosa con formación de microbascosos internos y a menudo, proliferación tisular; 3) desarrollo de una respuesta inmune no protectora mediada por linfocitos T Helper Th2, con involucro humoral inefectivo; y 4) la presencia de células muriformes (escleróticas) en el tejido afectado. Morfológicamente, las células muriformes constituyen un agregado de 2 – 4 células micóticas con septación transversal y longitudinal.^{1,17,21}

La cromoblastomicosis es extremadamente difícil de tratar y a menudo es refractaria a varios abordajes terapéuticos, con resolución espontánea de forma rara. Tanto la terapia médica, física y quirúrgica juegan un papel importante en el manejo de la cromoblastomicosis, siendo frecuente la amputación de la extremidad afectada para evitar la diseminación a tejidos profundos. Actualmente no existe algún ensayo clínico que determine cuál es la mejor terapia para la cromoblastomicosis. El tratamiento médico incluye 5-flucitosina, itraconazol, terbinafina, fluconazol, tiabendazol, ketoconazol y anfotericina B, todos asociados a efectos adversos importantes que requieren monitoreo apropiado de la función hepática y renal. La

terapia farmacológica por al menos 6 meses resulta en respuesta clínica favorable, sin embargo, la presencia de recaídas durante o después del tratamiento es frecuente. Las opciones quirúrgicas incluyen fotocoagulación, curetaje.^{2,3,17,22}

MICOSIS SISTÉMICAS

Las micosis profundas o sistémicas son enfermedades frecuentes en países en vías de desarrollo y en países desarrollados con áreas en las que las circunstancias ambientales facilitan el desarrollo de los hongos que las producen. Estas enfermedades son especialmente frecuentes en toda América y determinadas zonas de África. Su incidencia no es demasiado alta en comparación con las enfermedades bacterianas, virales o parasitarias, pero al igual que éstas, su propagación puede ser facilitada por los viajes internacionales, emigrantes o la adopción de niños por familias de países europeos.^{2,3,23}

HISTOPLASMOSIS

La histoplasmosis es la micosis endémica más común en Estados Unidos (Valles de los ríos Mississippi y Ohio) y ciertas áreas de México, Centro y Sudamérica, así como microfocos en el oeste de Estados Unidos, Sur de Europa, África y Asia del sur. En Estados Unidos, de las micosis endémicas, la histoplasmosis fue la causa más común de hospitalización y muerte en 2006. La pandemia de VIH y el incremento en el uso de agentes inmunosupresores, ha resultado en incremento en el número de casos de esta enfermedad.^{1-3, 23}

El agente etiológico es *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico que existe como mohó en el ambiente y como levadura en tejidos a 37°C; se puede encontrar en el guano de aves o murciélagos que habitan en edificios viejos abandonados y cuevas, en los cuales se encuentra *H. capsulatum* en altas concentraciones. La contaminación de estos ambientes es la explicación de los microfocos detectados alrededor del mundo. La infección con *H.*

capsulatum ocurre por inhalación de las microconidias después de la alteración de los ambientes que contienen el organismo. En ausencia de inmunosupresión, la infección aguda resuelve mediante la respuesta inmunitaria celular; como consecuencia de la activación de linfocitos T que reconocen al organismo, se produce interferón alfa y TNF- α , activando macrófagos que inhiben el crecimiento del organismo y proveen protección contra la reinfección. Aunque los organismos persisten en granulomas de por vida en la mayor parte de individuos sanos, los organismos típicamente no son viables y, en consecuencia, la presencia de infección latente es rara.^{1-3,23-25}.

El espectro clínico de la histoplasmosis es muy amplio en términos de evolución (Aguda, subaguda, crónica), inicio (primaria, mediastinal, diseminada y extrapulmonar aislada) y gravedad (asintomática, leve y moderada – grave), lo cual contribuye al retardo en el diagnóstico. La introducción de una prueba de antígeno de *Histoplasma* ha revolucionado el diagnóstico de la histoplasmosis al proveer una prueba conveniente con alta sensibilidad; sin embargo, se debe mantener un abordaje multiproceso para el diagnóstico de esta micosis, y debe incluir evaluación por laboratorio, imagenológica, histopatológica, microbiológica y serológica.^{1-3,23-25}

En términos generales, las recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, recomiendan el uso de itraconazol para infecciones leves a moderadas y alguna formulación de anfotericina B para las infecciones graves, siendo preferido el uso de preparaciones lipídicas sobre el deoxicolato dado que las primeras son menos nefrotóxicas que la segunda. Como agentes de segunda línea se consideran al fluconazol (tasa de remisión menor comparado con itraconazol), ketoconazol (uso raro debido a mayor toxicidad y menor efectividad que itraconazol), voriconazol y posaconazol. Las equinocandinas no son activas en esta infección y, por tanto, no deben usarse como parte del tratamiento.^{1-3,25}

COCCIDIOIDOMICOSIS

La coccidioidomicosis es una infección fúngica que predomina en el continente americano. Es causada por dos especies diferentes: *Coccidioides immitis* (especies California) y *C. posadasii* (especies no California). *Coccidioides* es un organismo dimórfico que se encuentra clasificado en la clase Dikaryomycota, subclase Ascomycotina, orden Onygenales. En el medio de cultivo, el crecimiento del hongo inicia de 1 – 2 semanas con abundantes micelios aéreos blancos (conocidos como *cabello de ángel*) los cuales puede volverse bronceados a medida que el cultivo envejece. Microscópicamente se caracteriza por hifas septadas, con artroconidias en forma de barril de 2 – 5 μm de longitud, las cuales se desprenden con facilidad y se transportan en el aire. Este organismo sobrevive bien en áreas con bajas cantidades de lluvia (12 – 50 cm por año), pocas heladas invernales y suelos alcalinos.^{2,3,26}

La infección humana se produce de forma primaria por inhalación de las esporas en aerosol y en casos raros, a través de inoculación directa a través de la piel. El inóculo necesario para la infección puede ser tan pequeño como unos pocos artroconidios (experimentalmente se ha inducido con hasta 10 artroconidios). Posterior a la inhalación, los artroconidios experimentan cambios morfológicos para convertirse en esporas. Estas estructuras pueden romperse, logrando la liberación de endosporas por vía hematógena o a través de los linfáticos hacia prácticamente cualquier órgano, en donde nuevamente experimentan cambios morfológicos que la transforman en una nueva esférula.^{2,3,26,27}

La infección por *Coccidioides* es muy variable. Posterior a la inhalación, 60% de las personas desarrollarán infección asintomática o enfermedad respiratoria leve y el resto evolucionará de forma variable. Entre los pacientes sintomáticos es frecuente la presentación de un síndrome similar a influenza con tos leve a moderada, mialgias y fatiga; la mayor parte de los pacientes se recupera en 2 – 3 semanas. La infección diseminada o infección pulmonar

progresiva ocurre en 1 – 3% de las personas infectadas y el espectro de manifestaciones clínicas que puede presentarse incluye: lesiones miliares, neumonía, adenopatía hiliar y derrame pleural, algunas de ellas con curso crónico. La diseminación es a menudo un evento clínico temprano; los sitios más comunes de enfermedad extrapulmonar incluyen: piel, vasos linfáticos, huesos, articulaciones, y el sitio más grave es el sistema nervioso central. Los factores de riesgo reconocidos para la diseminación o el desarrollo de infección crónica incluyen: infección con VIH/SIDA, receptores de fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores, dosis altas de esteroides, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar estructural crónica. De acuerdo con las tasas de mortalidad, se observa un incremento en la misma en los siguientes grupos: personas >65 años, hombre, nativos americanos e hispanos, así como pacientes con vasculitis, artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico, infección por VIH, tuberculosis, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y linfoma No-Hodgkin.^{2,3,26-28}

Las infecciones pulmonares limitadas pueden no requerir tratamiento, sin embargo, otras se benefician de cursos de duración variable de terapia antifúngica, cuya duración es determinada por las comorbilidades, riesgo de diseminación y persistencia de manifestaciones clínicas, con uso de diversos agentes farmacológicos como preparaciones de anfotericina B, azoles y equinocandinas, según el contexto clínico del paciente.^{2,3,26,27}

MICOSIS OPORTUNISTAS

Las micosis oportunistas son infecciones que se atribuyen a hongos que se encuentran de forma habitual como comensales humanos o en el ambiente. De forma inherente, los agentes causales suelen mostrar virulencia baja o limitada y causan infección en individuos que se encuentran debilitados, con inmunosupresión, o son portadores de dispositivos prostéticos o

catéteres intravasculares. Virtualmente cualquier hongo puede ser causante de este tipo de infecciones. A pesar de los factores de riesgo previamente mencionados y de la mayor incidencia en población con alteración de la respuesta inmune, estos hongos pueden causar infección en individuos inmunológicamente normales.¹⁻³

ASPERGILOSIS

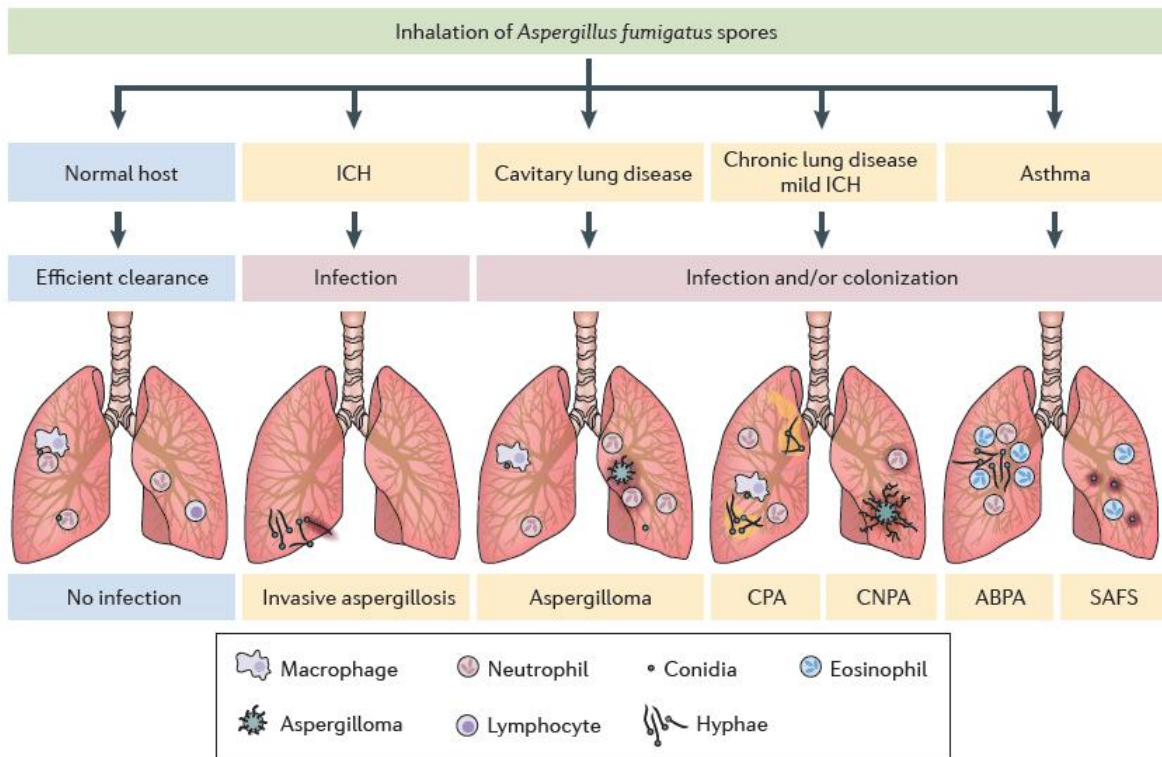
Las especies del género *Aspergillus* son hongos saprofiticos que se encuentran en el suelo y crecen en vegetación en descomposición; juegan un papel importante en el ciclo del carbono y del nitrógeno. Dentro de las especies de *Aspergillus*, es *A. fumigatus* de la sección *Fumigati* la que con mayor frecuencia causa aspergilosis invasiva y enfermedad alérgica, aunque otras especies, como *A. flavus* de la sección *Flavi*, *A. niger* de la sección *Nigri*, *A. terreus* de la sección *Terrei*, *A. clavatus* de la sección *Clavatus* y *A. nidulans* de la sección *Nidulantes*, también pueden causar estas enfermedades.¹⁻⁴ Las enfermedades asociadas con *Aspergillus*, son un espectro de trastornos de alteración de la respuesta inmunitaria. La aspergilosis invasiva es, típicamente, una enfermedad de personas altamente inmunosuprimidas y es la causa principal de muerte relacionada con infección en pacientes con leucemia aguda y receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Por otra parte, las formas alérgicas de la aspergilosis resultan de una respuesta inflamatoria poco controlada hacia las hifas que colonizan el tracto sinopulmonar.

Espectro clínico de enfermedad: la aspergilosis comprende un espectro de enfermedades relacionadas con los factores del huésped: Neutropenia por quimioterapia o enfermedad hematológica subyacente, inmunosupresión contra enfermedad de injerto contra huésped, inmunosupresión para prevención de rechazo de aloinjerto, conteo de células T CD4+ usualmente <100/ml, otras condiciones de inmunosupresión (neutropenia), alteraciones en

el sistema NADPH, comorbilidades (diabetes, desnutrición) y uso de esteroides sistémicos o inhalados.^{2-4,29,30}

La aspergilosis invasiva es una enfermedad con rapidez progresiva, frecuentemente fatal que ocurre en personas altamente inmunosuprimidas. Las formas crónicas de la aspergilosis generalmente ocurren en personas sin inmunosupresión grave, progresan en meses a años y requieren terapia antifúngica prolongada. El aspergiloma es una masa fúngica que se establece en la cavitación pulmonar preexistente, con tratamiento médico de valor incierto y en caso de requerirse por hemoptisis persistente, se opta por resección quirúrgica de la cavidad infectada. En individuos inmunocompetentes, puede inducir reacciones alérgicas y presentarse como sinusitis y asma. Las hifas que colonizan la vía aérea pueden causar inflamación recurrente y obstrucción, con infiltrados pulmonares transitorios y bronquiectasias pulmonares como consecuencia a largo plazo.^{2,3,31-33}

El tratamiento inicial para aspergilosis invasiva diagnosticada por cultivo, antígeno de galactomanano (sérico o de lavado bronquioalveolar) o histopatología consiste en la combinación de voriconazol y equinocandina, sin embargo, puede utilizarse voriconazol en monoterapia; en aquellos pacientes con intolerancia al voriconazol o donde no se dispone del mismo, se pueden utilizar alguna formulación lipídica de anfotericina B o isavoconazol. Se deben tener en consideración las interacciones de los fármacos, especialmente los azoles, con la quimioterapia, dado que potencialmente incrementan la toxicidad o reducen la efectividad de ciertos fármacos.^{2,3,35}



ICH, immunocompromised host.

Figura 4. Espectro clínico de la aspergilosis. CPA: Aspergilosis pulmonar crónica. CNPA: Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante. ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica. SAFS: Asma con sensibilización fúngica. ICH; Huésped inmunosuprimido. Tomado de Segal, B. H. Aspergillosis. *New England Journal of Medicine* 2009, 360(18), 1870–1884.

MUCORMICOSIS

La mucormicosis es una infección fúngica emergente de distribución global, se presenta con síntomas devastadores y manifestaciones clínicas diversas. El término Zygomycosis ha sido utilizado de forma común para describir a infecciones fúngicas invasivas causadas por los zigomicetos, un término que previamente se utilizaba para describir mohos con hifas acintadas, aseptadas o pauciseptadas, con ramificaciones irregulares que se reproducen de forma sexual mediante la formación de zigosporas, sin embargo, las especies contenidas en este orden actualmente han sido reclasificadas en 2 órdenes: Mucorales y Entomophthorales las infecciones causadas por miembros de los mucorales.^{2,3,36-40}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El reconocimiento de las infecciones por hongos filamentosos en la población puede facilitar al médico su práctica clínica independientemente de la especialidad que tenga, mediante la identificación de los tipos más frecuentes de estos, con empoderamiento en la toma de decisiones en la ruta diagnóstica y terapéutica. En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca no existe una estadística de prevalencia de micosis causadas por hongos filamentosos en los pacientes atendidos tanto en la consulta externa como en los pisos de hospitalización, con datos escasos de la prevalencia y obtenidos de publicaciones con bajo nivel de evidencia, dado que los datos primarios se obtienen de series de casos y reportes esporádicos, al no existir programas de vigilancia epidemiológica en nuestro país ni a nivel mundial. Por lo tanto, el siguiente trabajo es un estudio descriptivo que aborda la pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de infecciones causadas por hongos filamentosos en nuestra población?

4. JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS

Las infecciones micóticas abarcan un importante grupo de condiciones clínicas y enfermedades específicas que, dados los datos epidemiológicos disponibles, se estima afectan a una proporción significativa de la población mundial. La mayor parte de los datos disponibles proviene de los datos recopilados por los CDC, en Estados Unidos y de los casos/series de casos publicados en países con diversos niveles ingresos, así como la revisión sistemática de los mismos.

Mediante la siguiente investigación se pretende obtener información epidemiológica que nos permita comprender la prevalencia de las infecciones micóticas en nuestro medio; por otra parte, se contribuirá a la generación de estadísticas confiables para la monitorización de las infecciones fúngicas en nuestro país, así como la determinación de los principales factores de riesgo en la población atendida por nuestra institución. La identificación de los tratamientos a los que son sometidos los pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad permitirá identificar el apego a la literatura internacional.

Por otra parte, se espera que los resultados de la siguiente investigación contribuyan a la formación académica y en el ámbito de investigación de los médicos residentes del hospital, mediante la generación de una base de datos sólida y confiable de las infecciones micóticas de nuestra población objetivo y posteriormente la generación de tesis para graduación del curso de especialidad de medicina interna y la posibilidad de un artículo científico para publicación, con lo cual se contribuya a la delimitación epidemiológica global de las infecciones por hongos y nos permita una mejor comprensión del problema de salud pública no atendido que representan.

5. OBJETIVOS

General

Determinar la prevalencia de infecciones por hongos filamentosos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el periodo 2013 – 2018.

Específicos

- Establecer el número de infecciones por hongos filamentosos que se produjeron en pacientes atendidos el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, tanto en consulta externa como en los pisos de hospitalización.
- Especificar el o los agente(s) causales de infecciones por hongos filamentosos en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, tanto en consulta externa como en los pisos de hospitalización.
- Determinar los tratamientos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes con infecciones por hongos filamentosos en pacientes atendidos el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, tanto en consulta externa como en los pisos de hospitalización, en función del tipo de infección reportada.

6. METODOLOGÍA

Dada la naturaleza del estudio, se utilizará el siguiente esquema:

Tipo de estudio: descriptivo, transversal, retrospectivo.

Población: se utilizará el universo completo de pacientes registrados mediante el sistema Medsys con infección sospechada o confirmada por hongos filamentosos, para lo cual se hará una búsqueda en el sistema, mediante el sistema Pentaho de los diagnósticos correspondientes a dichas infecciones, según la clasificación otorgada por CIE-10.

Pacientes

1. Criterios de inclusión:

- a. Hombres y mujeres de 0 a 99 años.
- b. Diagnóstico documentado en sistema Medsys y con codificación por código CIE-10 de infección por hongos filamentosos sospechada por historia clínica.
- c. Diagnóstico documentado en sistema Medsys y con codificación por código CIE-10 de infección por hongos filamentosos confirmada.

2. Criterios de exclusión:

- a. Pacientes que no cuenten con diagnóstico confirmado o sospechado por historia clínica de infección por hongos
- b. Pacientes que cuenten con diagnóstico confirmado de infección por hongos levaduriformes
- c. Pacientes que no cuenten en sistema Medsys con codificación por código CIE-10 de infección por hongos filamentosos.

3. Criterios de eliminación

- a. Pacientes que a pesar de contar con codificación por CIE-10 compatible con infección por hongos filamentosos, la evolución clínica descrita no

corresponda con características clínicas que sugieran patología de etiología micótica

Recolección de datos y selección de pacientes: se realizará revisión retrospectiva del expediente clínico electrónico, en el periodo comprendido entre 2013 y 2018.

Datos demográficos: se obtendrán datos como edad, sexo y ocupación.

Datos médicos: se obtendrán datos relacionados con las comorbilidades con las que cuente el paciente, antecedentes terapéuticos del cuadro clínico, evolución del cuadro clínico, terapéutica actual y estudios paraclínicos que apoyen el diagnóstico.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se realizará la determinación de tasas de prevalencia y análisis de la información con medidas de tendencia central, así como su representación gráfica mediante los gráficos apropiados para la presentación de “relación”, dado que, por su naturaleza, este estudio no podrá demostrar relaciones de causalidad ni respuesta ante intervenciones médicas (ensayo clínico).

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Para la realización de este estudio, se definieron las siguientes variables para la adecuada caracterización de los parámetros a evaluar en cada paciente que cumpla con los criterios de inclusión y no cumpla con criterios de exclusión o de eliminación.

Variable	Definición operativa	Escala de medición	Nivel de medición
Sexo	Hace mención a la condición orgánica, masculina o femenina de las personas.	Masculino/femenino	Cualitativa

Edad	Hace mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Años cumplidos	Cuantitativa
Ocupación	Trabajo, empleo u oficio	Nombre de actividades productivas	Cualitativa
Entidad federativa de origen	Hace referencia al lugar de residencia habitual del paciente.	Nombres de entidades federativas del país	Cualitativa
Comorbilidades	Hace mención a la coexistencia de otras enfermedades al mismo tiempo en el mismo individuo	Nombres de enfermedades	Cualitativa
Diagnóstico	Hace mención a la calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte	Nombres de enfermedades	Cualitativa
Cultivo	Método de obtención de microorganismos, células o tejidos mediante siembras controladas en medios adecuados.	Positivo/negativo	Cualitativa
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.	Nombres de fármacos	Cualitativa

Tabla 2. Definición de variables operacionales.

RECURSOS

Esta investigación no requiere el uso de recursos económicos adicionales, únicamente se deberá contar con:

- Recursos humanos:
 - o Investigador principal y 2 coinvestigadores, así como asesor metodológico.
- Materiales:
 - o Computadora
 - o Escritorio

- Acceso a internet
- Acceso al expediente clínico electrónico mediante el sistema Medsys.
- Científicos:
 - Acceso a diversas bases de datos: PubMed, UpToDate, Science direct, biblioteca Cochrane, etc.
 - Acceso a artículos científicos de revistas indexadas: Nature, New England Journal of Medicine (NEJM), Lancet, JAMA, etc.

INFRAESTRUCTURA

Para la realización de esta investigación se quiere de la siguiente infraestructura:

- Computadora
- Escritorio
- Acceso a internet
- Acceso al expediente clínico electrónico mediante el sistema Medsys
- Acceso a diversas bases de datos y artículos científicos de revista indexadas

PRODUCTOS ESPERADOS

Mediante la realización de esta investigación se espera contar con los siguientes productos derivados al finalizar la misma:

1. Desarrollo de una base de datos que nos permita conocer la epidemiología de las infecciones por hongos filamentosos en nuestra institución.
2. Obtener información que nos permita el desarrollo de estrategias preventivas y de tratamiento de las infecciones por hongos filamentosos en nuestro medio.

3. La posibilidad de realizar un artículo científico para publicación sobre la epidemiología de las micosis filamentosas en nuestro medio.
4. La obtención de tesis para graduación del curso de posgrado universitario de especialización médica en Medicina interna de uno de los coinvestigadores, así como el título de médico especialista en Medicina Interna del mismo.

7. RESULTADOS

PACIENTES

Se realizó revisión retrospectiva del expediente clínico electrónico registrado mediante el sistema Medsys y mediante el sistema Pentaho se verificó la codificación mediante CIE-10 para diagnósticos relacionados con micosis; en el periodo de 6 años comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2018 se evaluó tanto en los servicios de hospitalización como de consulta externa y admisión continua (urgencias) a un total de 678 pacientes con codificación compatible con diagnóstico por hongos. Un total de 247 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 3 fueron eliminados del análisis por inconsistencias entre el diagnóstico codificado por CIE-10 y la evolución del padecimiento asentada en la descripción clínica, con lo cual el universo de pacientes con micosis, independientemente del tipo de esta quedó conformado por 675 sujetos. (Tabla 3).

Tabla 3

Distribución de pacientes con micosis	Pacientes	Porcentaje
Micosis filamentosas	244	36.1481481
Micosis levaduriformes	431	63.8518519
Total, de pacientes con micosis	675	100

Distribución de pacientes con micosis. Se muestra el universo completo de pacientes que cumplieron con la codificación de por CIE-10 asociada a infección por hongos, de forma independiente del tipo de esta. En esta tabla se omitió la inclusión de los pacientes que fueron excluidos del análisis (ver descripción previa).

Las características demográficas de la población de estudio se describen en la tabla 4. Los datos iniciales para el objetivo general del estudio fueron obtenidos para todos los pacientes.

Tabla 4.

Característica	Resultado
Edad en años, media (DE)	39.9 ±18.8
Máxima	85
Mínima	0
Moda	35
Sexo, Número (%)	
Hombre	76 (31.14)
Mujer	168 (68.86)
Ocupación, número (%)	
Conocida	143 (58.6)
Desconocida	101 (41.4)

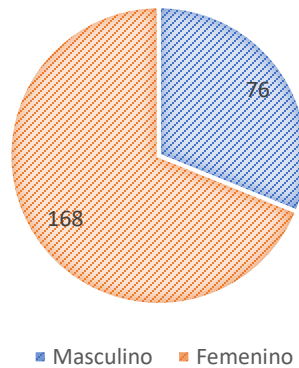
Características demográficas de los pacientes incluidos para el análisis. Se muestran las características demográficas principales de los 244 sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, posterior a la eliminación de 3 pacientes por inconsistencias en la evolución clínica.

SEXO

La distribución por sexo de los pacientes fue de la siguiente forma: 168 (68.86%) pacientes correspondieron a mujeres, mientras 76 (31.14%) fueron hombres (gráfico 1). De acuerdo con año de atención, se demostró un predominio franco de la atención brindada a mujeres, comparada con pacientes hombres en el periodo especificado. Con relación a los años comprendidos en el estudio, se muestra que la mayor prevalencia se obtuvo en el 2016 con la identificación de 67 pacientes, seguido de 2015 con 56 pacientes. El año con menor identificación de casos fue 2013, con la aportación de 5 casos. Los datos se muestran en el gráfico 2.

Gráfico 1

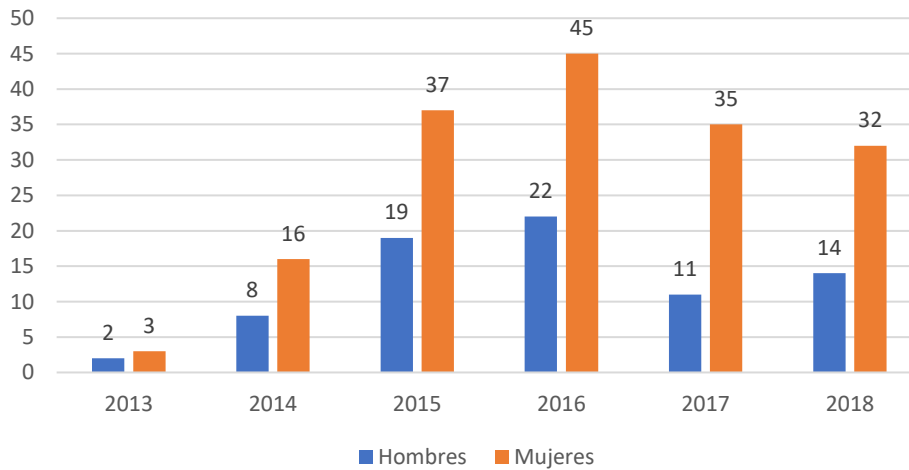
SEXO DE LOS PACIENTES



Distribución de los pacientes de acuerdo con su sexo. Se muestra la distribución de los 244 sujetos incluidos en el estudio de acuerdo con su sexo, siendo un total de 168 mujeres incluidas y 76 hombres en el periodo total de 2013 a 2018.

Gráfico 2

Distribución de pacientes por sexo y año



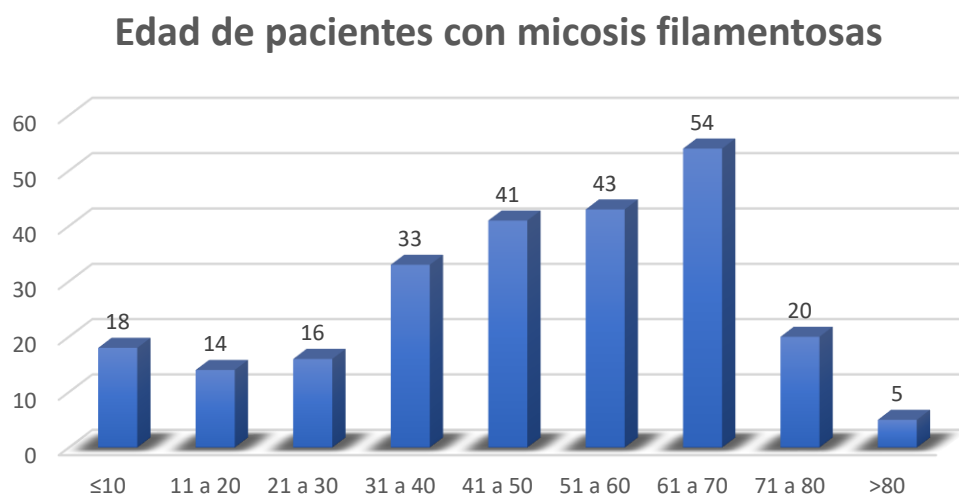
Distribución de pacientes por año y sexo. Se muestran los datos correspondientes a cada año comprendido en el periodo 2013 – 2018. En la parte superior de cada barra se muestran el número de casos totales por sexo y año. Nótese que el año con mayor número de pacientes identificados fue el 2016, con la inclusión de 67 pacientes en total.

EDAD

Con respecto a la edad de los pacientes, se observa que la promedio de los mismos fue 39.9 (± 18.8) años. El sujeto incluido en el análisis con menor edad correspondió a un paciente

pediátrico hombre de 0 años y 4 meses cumplidos, mientras los sujetos de mayor edad fueron dos mujeres de 85 años. La moda de edad correspondió a 35 años. Los pacientes incluidos fueron concentrados en grupos etarios conformados en intervalos de 10 años. El grupo etario con mayor proporción de pacientes fue el comprendido entre 61 a 70 años, con 54 pacientes (22.13%), seguido del grupo de 51 a 60 años con 43 pacientes y del 41 a 50 años con 41 pacientes (17.6% y 16.8%, respectivamente). El grupo con el menor número de pacientes fue el comprendido >80 años con 5(2%) pacientes, seguido del grupo 11 a 20 años (5.7%). La mayor concentración de pacientes fue entre los 31 a 70 años, abarcando 171 pacientes (70%), con lo cual se obtuvo que la mayor parte de los sujetos incluidos se encuentran en la etapa productiva de la vida. La información se muestra en el gráfico 3.

Gráfico 3.

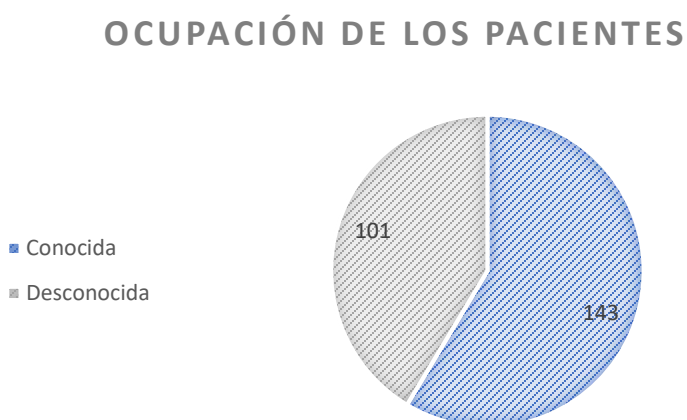


Distribución de pacientes por grupo etario. Se muestran las frecuencias por grupo etario. Los números en la parte superior corresponde al número total de pacientes incluidos en cada grupo.

OCUPACIÓN

En lo referente a la ocupación de los pacientes, se encontró que 101 (41.4%) no cuentan con ocupación (profesión u oficio) definida en los registros del expediente clínico electrónico, mientras 143 pacientes (58.6%) cuentan con ocupación definida y asentada en el expediente clínico (gráfico 4). De los últimos, la mayor parte tiene como ocupación declarada la realización de labores del hogar (64, 44.7%), seguidos de *desempleado* (19, 13.2%) como ocupación declarada. En el resto de los pacientes, existe una amplia gama de actividades productivas declaradas como ocupación (Gráfico 5).

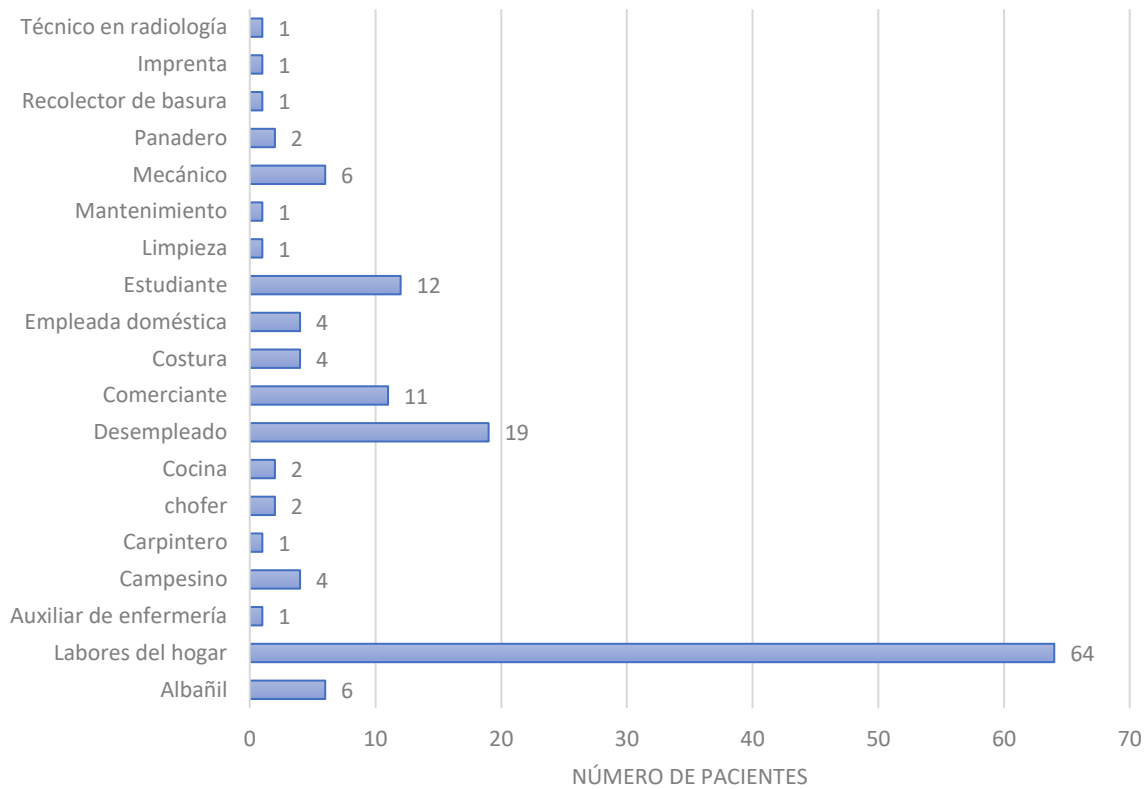
Gráfico 4



Distribución de la ocupación de los pacientes. Se muestra que 101 pacientes (41.4%) de los pacientes no cuentan con ocupación declarada en el expediente clínico.

Gráfico 5

Pacientes con ocupación conocida



Distribución de pacientes con ocupación conocida. Se muestran las diversas ocupaciones declaradas para los pacientes con ocupación conocida. Los números al lado de cada fila corresponden a la frecuencia obtenida para cada ocupación.

LUGAR DE ORIGEN

La distribución del lugar de origen de los pacientes fue de la siguiente forma: 222 (90.9%) pacientes correspondieron al Estado de México, seguido de la Ciudad de México con 12 (4.9%) pacientes. El resto de los pacientes se distribuyeron entre Chiapas, Guanajuato, Hidalgo, Puebla y Veracruz (Ver tabla 5)

TABLA 5

Lugar de origen	Pacientes
Chiapas	1
Ciudad de México	12
Guanajuato	2
Hidalgo	2
Estado de México	222
Puebla	4
Veracruz	1

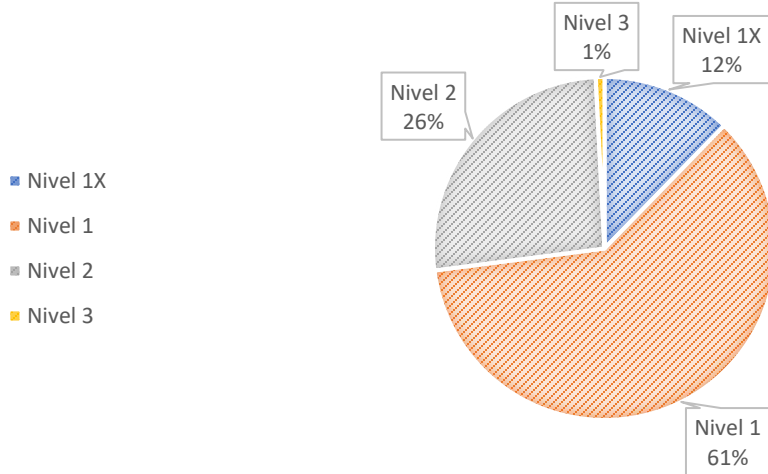
Distribución por lugar de origen. Se muestra la frecuencia de lugar de origen de los pacientes, con un franco predominio de pacientes originarios del Estado de México.

NIVEL SOCIOECONÓMICO

Por nivel socioeconómico, se encontró que la mayor parte de los pacientes correspondieron al nivel 1 (148, 61%), seguidos del nivel 2 con 64 pacientes (26%), mientras el nivel 3 correspondió a 2 pacientes (1%) y el Nivel 1X, que corresponde a exención de pago agrupó a 30 pacientes (12%). En los niveles 4 – 6 que son considerados en el tabulador de tarifas del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, no se encontró asignado ningún paciente dentro del grupo analizado. En el análisis por año de la agrupación por nivel socioeconómico, se observó una fuerte predominancia del Nivel 1, con una mayor aportación de pacientes en 2016 con 49 pacientes, seguido de 2015 con 43 pacientes; en el nivel 2 se observó un marcado incremento de pacientes asignados a dicha categoría, agrupando a 22 pacientes como máximo anual del grupo en 2018 y un mínimo de 2 en 2013. Los niveles 1X y 3 se mantuvieron estables en el periodo analizado (Gráficos 6 y 7).

Gráfico 6

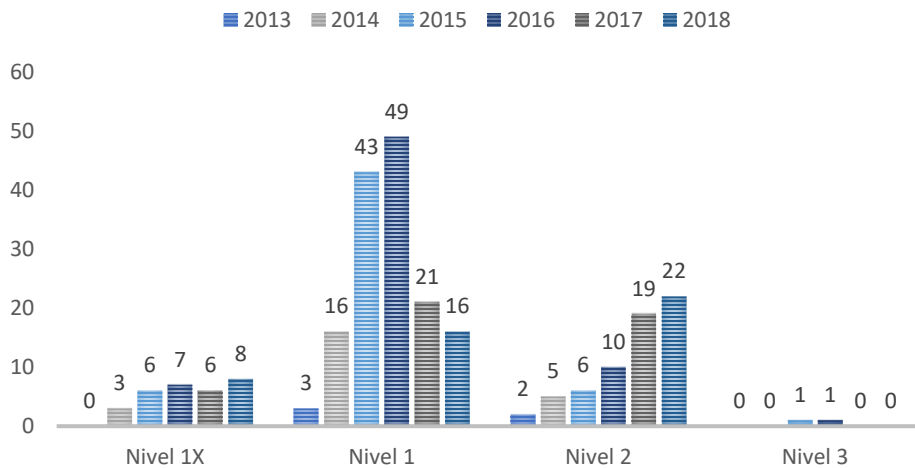
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR NIVEL SOCIOECONÓMICO



Distribución de pacientes por nivel socioeconómico. Se muestra la asignación de nivel socioeconómico de los pacientes analizados. Es de notar la ausencia de pacientes en nivel 4 -6. Se muestran los porcentajes de pacientes asignados por nivel.

Gráfico 7

NIVEL SOCIOECONÓMICO POR AÑO



Análisis por año de la agrupación por nivel socioeconómico. Se muestran las frecuencias de pacientes asignados a cada nivel socioeconómico en cada año comprendido del periodo analizado.

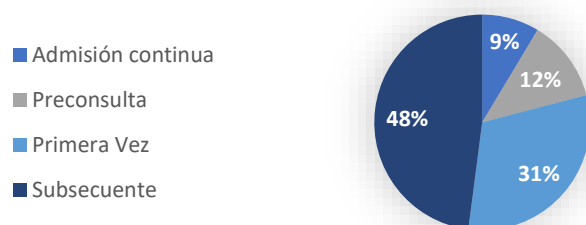
MOTIVO DE CONSULTA

La distribución general del motivo de consulta, según la intención declarada en el expediente clínico electrónico demostró que el motivo principal de la misma fue la consulta subsecuente, la cual incluyó a 117 pacientes (47.9%), seguido de la atención de primera vez con 76

pacientes (31.1%), preconsulta con 30 pacientes (12.3%), y finalmente la consulta de admisión continua (urgencias) con 21 pacientes (8.6%) (gráfico 8). En el análisis de frecuencias por año, se encontró que del 2013 al 2017 el motivo principal de consulta fue la consulta subsecuente y en el 2018 los fue la atención de primera vez, con relativa estabilidad en la atención por consulta de admisión continua y preconsulta (gráfico 9). Con respecto al tipo de atención (consulta externa vs hospitalización), se encontró que, para este tipo de micosis, únicamente 20 pacientes (8.2%) recibió atención clínica en hospitalización por el diagnóstico de infección fúngica, mientras 224 pacientes (91.8%) fueron valorados en consulta externa (tabla 6).

Gráfico 8

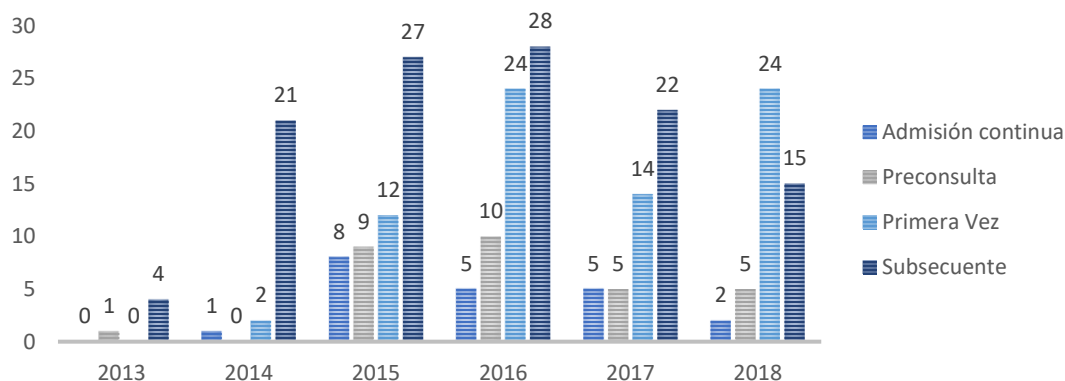
Motivo de consulta



Distribución del motivo de consulta. Se muestran los porcentajes (redondeados a números enteros) de los motivos de atención. Ver texto.

Gráfico 9

MOTIVO DE CONSULTA POR AÑO



Distribución del motivo de consulta por año. Se muestran las frecuencias por tipo de consulta por año.

Tabla 6

Tipo de atención	Pacientes	Porcentaje
Consulta externa	224	91.8
Hospitalización	20	8.2

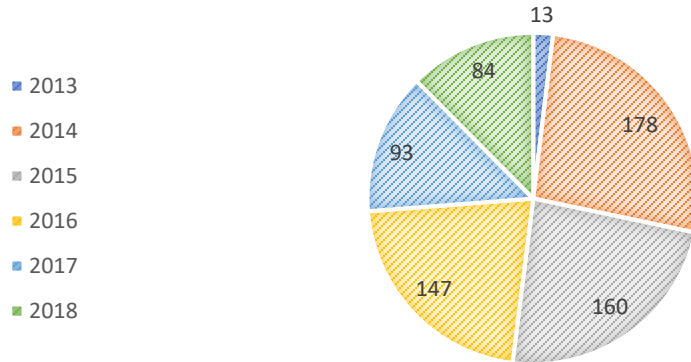
Distribución de pacientes por tipo de atención. Se muestra el número de pacientes según el tipo de atención requerida por el diagnóstico micológico.

DIAGNÓSTICO DE MICOSIS

Como se mencionó previamente, el universo de pacientes con micosis, independientemente del tipo de esta, quedó conformado por 675 sujetos. La distribución de micosis por el tipo (levaduriforme vs filamentosa) quedó conformada con 244 pacientes en el grupo de interés (filamentosas) y 431 en el grupo de levaduriformes. En el análisis de casos por año, se obtuvo que 2015 fue el año con mayor número de micosis de forma general, con un total de 160 pacientes con codificación por CIE-10 de micosis, seguido de 2016 con 147 pacientes; el año con menor número de micosis generales registradas fue 2013, con 13 casos. Por tipo de micosis, se obtuvo que 244 (36%) pacientes fueron diagnosticados con micosis del grupo de interés. (Gráficos 10 y 11).

Gráfico 10

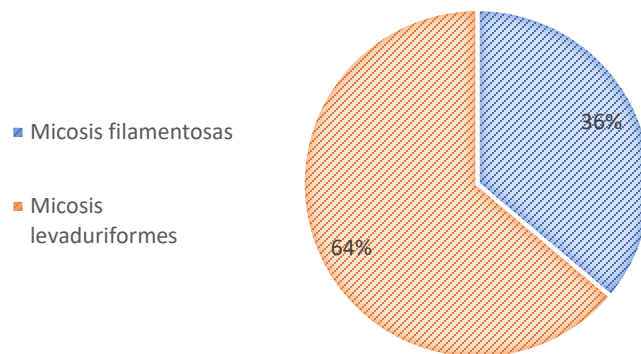
PACIENTES TOTALES CON MICOSIS



Distribución general de los pacientes con micosis por año. Se muestra la distribución de los pacientes con diagnóstico de micosis de forma general, sin especificación del tipo de esta, así como la distribución de estos a través del periodo comprendido. Los números corresponden al total de pacientes con dicho diagnóstico por año.

Gráfico 11

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON MICOSIS

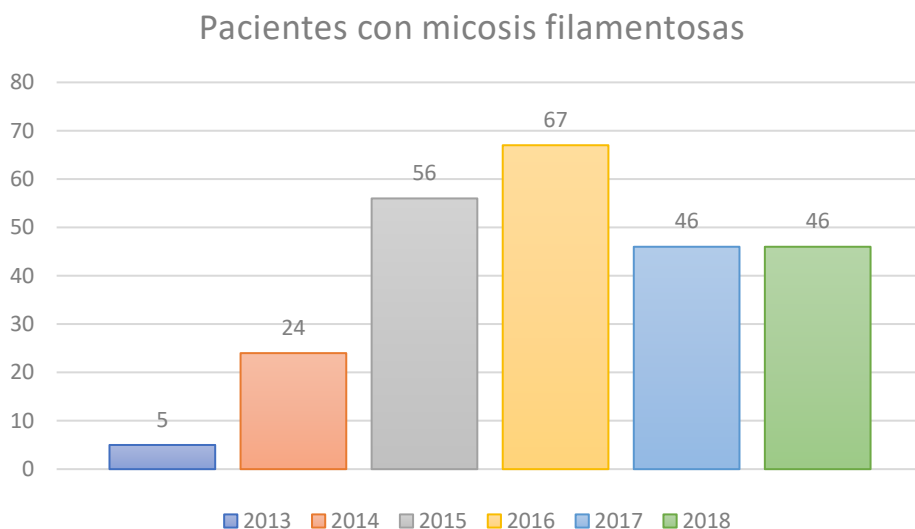


Distribución de pacientes con micosis. Se muestra de forma gráfica la distribución porcentual de los pacientes con diagnóstico de micosis filamentosas (244) comparado con aquellos con diagnóstico de micosis levaduriforme (431).

MICOSIS FILAMENTOSAS

En relación con las micosis filamentosas, se encontró que en la distribución por años se mantuvo la tendencia de 2015 a ser el año con mayor número de casos, con la aportación de 67 casos, correspondientes al 27.45% de los pacientes incluidos en el análisis, mientras 2013 se mantiene como el año con menor número de casos aportados (5, 2.04%). Se observa un incremento inicial en la frecuencia de casos de 2013 a 2018, sin embargo, en 2017 y 2018 se nota una disminución de los mismos, con una frecuencia idéntica de 46 casos en ambos años. Los datos se muestran en el gráfico 12.

Gráfico 12

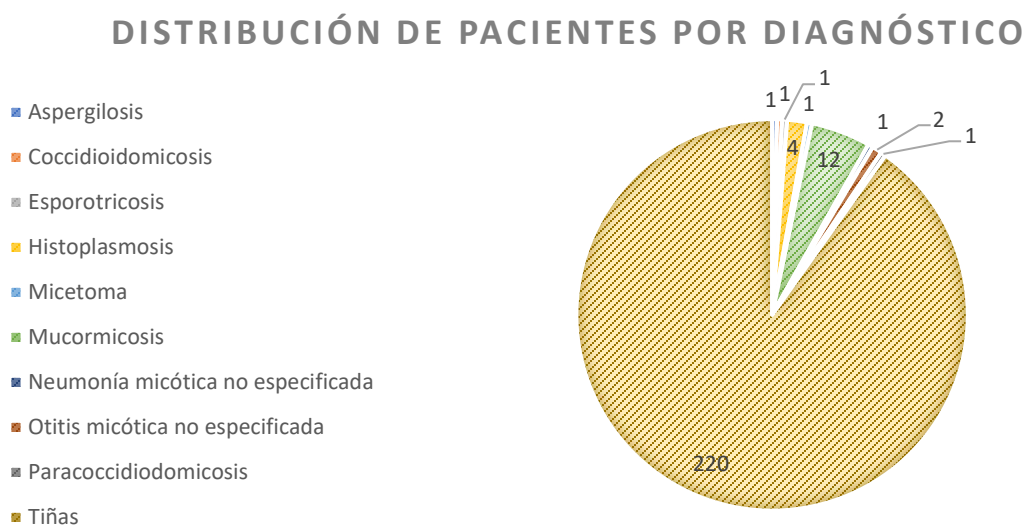


Distribución de pacientes con micosis filamentosas por año. Se observa que el año con la mayor identificación de casos para el análisis fue 2015, mientras que el año con menor número de casos aportados fue 2013.

Con respecto a los diagnósticos encontrados, en el análisis general se encontró que 218 (89.3%) pacientes fue diagnosticado con dermatofitosis o tiña (se utilizará de forma indistinta el término, incluyendo la escritura en latín *tinea*), seguido de mucormicosis como diagnóstico más frecuente, dicha categoría diagnóstica agrupó a 12 pacientes en total y

correspondió al 4.9%. El tercer grupo en frecuencia fue la histoplasmosis y contribuyó con 4 casos (1.6%) (gráfico 13). Categorías diagnósticas con menor representación fueron otitis micótica no especificada con 2 casos (0.82%) y Aspergilosis, Coccidioidomicosis, Esporotricosis, Micetoma y neumonía micótica no especificada con 1 caso cada una (0.41%, por categoría). El diagnóstico de otitis micótica no especificada, neumonía micótica no especificada, esporotricosis y micetoma fueron codificados únicamente por sospecha clínica. De forma inicial 20 pacientes fueron codificados con los códigos B36.9 *Micosis superficial, no especificada* y B49 *Micosis, no especificada* por el médico tratante, sin embargo, posterior a la revisión del cuadro clínico se logró la reclasificación de dichos pacientes en la categoría de diagnóstica correcta según la evolución clínica del cuadro o los estudios paraclínicos que apoyaran el diagnóstico.

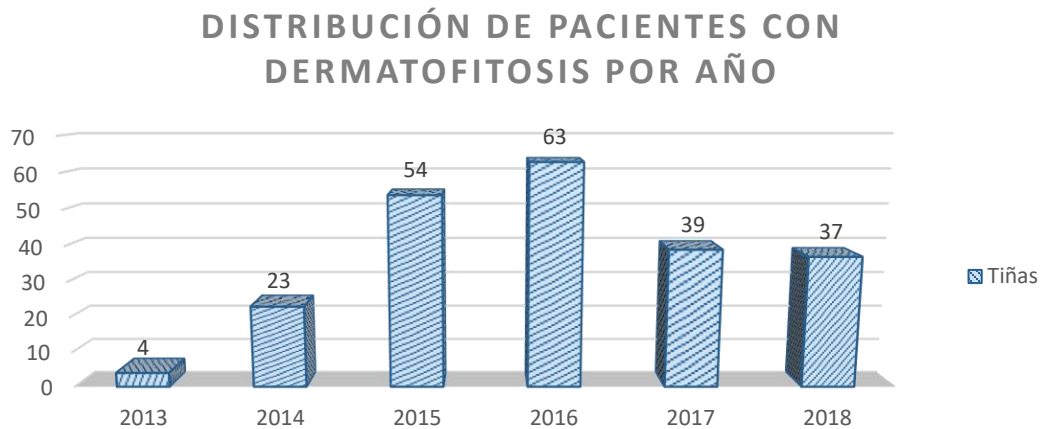
Gráfico 13



Distribución de pacientes por diagnóstico. Se muestran las frecuencias generales de cada categoría diagnóstica encontrada. Nótese la predominancia de las dermatofitosis. Los números indican la cantidad de casos en cada categoría.

En la distribución de diagnósticos por año se encontró que de forma global las dermatofitosis fueron las micosis filamentosas con mayor cantidad de pacientes de forma constante, acumulando un total de 218 casos; la mayor cantidad de casos se registró en 2016, con 63 casos (28.9%), seguido por 2015 con 54 casos (24.7%) y por 2017 con 39 casos (17.8%). De la misma forma, la distribución de las mucormicosis como segundo diagnóstico global con un total de 12 casos fue mayor en 2018 con 6 casos (50%), seguida de 2017 con 5 casos (41.6%) y 2014 con 1 caso (8.4%). La distribución de las histoplasmosis como tercer diagnóstico global con un total de 4 casos, fue equivalente en 2016 y 2017, ambos años con 2 casos (50%) cada uno. Las distribuciones se muestran en los gráficos 14 y 15.

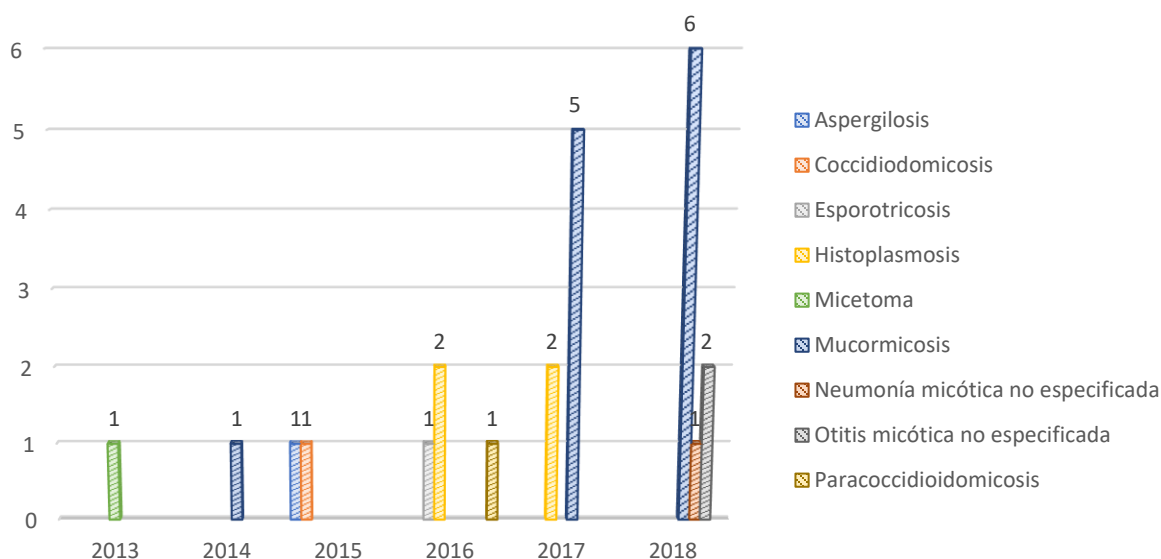
Gráfico 14



Distribución de pacientes con dermatofitosis por año. Se muestra la frecuencia de identificación anual.

Gráfico15

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR DIAGNÓSTICO Y AÑO



Distribución de pacientes por diagnóstico y año. Se muestra la distribución anual de pacientes con diagnóstico de micosis filamentosa. Los números en la parte superior de cada barra del gráfico representan la cantidad de casos totales. Nótese que se han excluido las dermatofitosis del gráfico para facilitar su lectura.

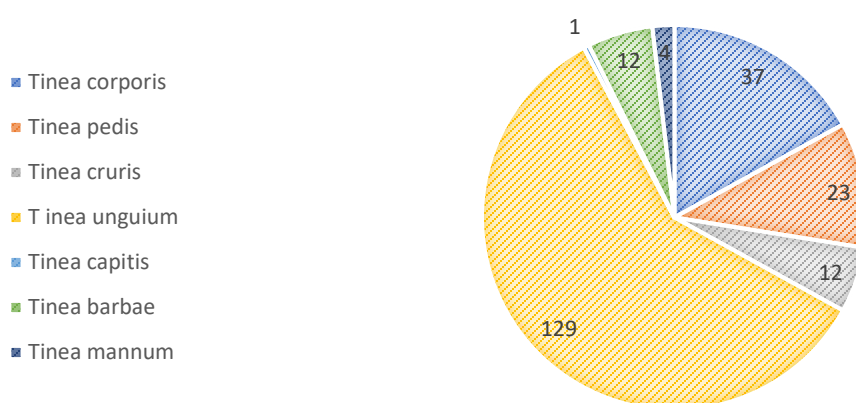
DERMATOFITOSIS

De forma global, dentro de las dermatofitosis se identificaron 218 casos en 7 categorías diagnósticas: *Tinea corporis* (tiña del cuerpo), *Tinea pedis* (tiña de los pies), *Tinea cruris* (tiña inguinal), *Tinea unguium* (tiña de las uñas u onicomycosis), *Tinea barbae* (tiña de la barba), *Tinea capitis* (tiña de la cabeza) y *Tinea manuum* (tiña de las manos), de las cuales, la que se identificó con mayor frecuencia fue la tiña de las uñas con 129 casos (59.2%), seguida de la tiña del cuerpo con 37 casos (16.9%) y la tiña de los pies con 23 casos (10.6%). La categoría con menor representación fue la tiña de la cabeza con 1 caso (0.46%) (gráfico 16). En el análisis por año, la tiña de las uñas se mantuvo como líder del grupo, con identificación en 2016 del mayor número de casos individuales (gráfico 17). La forma de diagnóstico en todos los casos fue sospecha clínica, dado que de los 6 pacientes que se

tomaron muestras para cultivo, ninguno fue reportado positivo; en relación con la realización de observación microscópica con KOH, no fue realizada en ningún paciente. El 100% de los pacientes fue tratado con algún imidazol tópico. En el caso de 4 pacientes, de forma empírica recibieron tratamiento combinado con clotrimazol con betametasona y gentamicina.

Gráfico 16

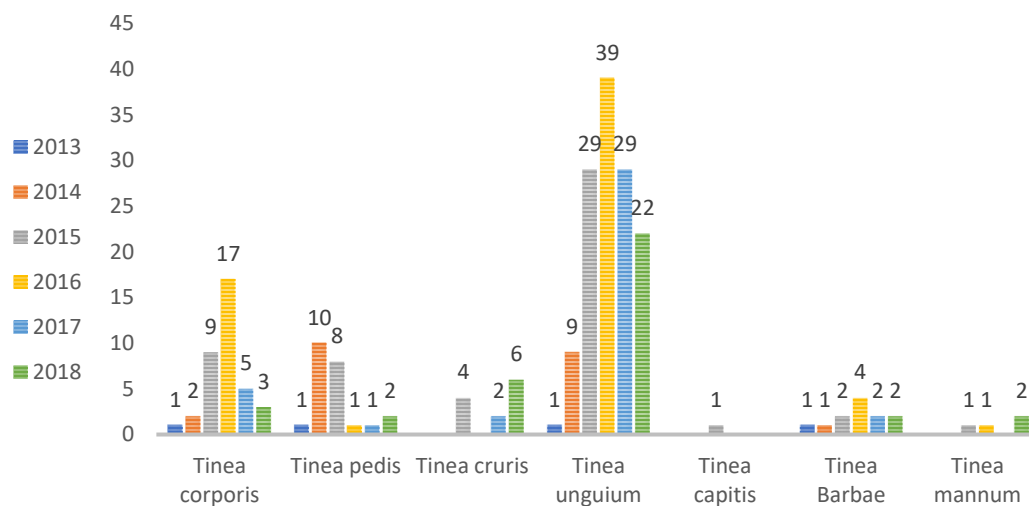
DISTRIBUCIÓN DE FORMAS DE *TINEAS* IDENTIFICADAS



Distribución de formas de *Tineas* identificadas. Se muestra la distribución de las siete formas de *tineas* identificadas en la población, con un total de 218 casos. Los números corresponden a los casos por tipo identificado.

Gráfico 17

NÚMERO DE DERMATOFITOSIS IDENTIFICADAS POR AÑO



Número de dermatofitosis identificadas por año. Se muestran las frecuencias de cada tipo de *tinea*, desglosadas por año de atención de los pacientes. Los números corresponden al total de casos por año.

MUCORMICOSIS

De forma global se identificaron 12 casos de mucormicosis en el periodo 2013- 2018, con la identificación de dos formas clínicas: rinocerebral y cutánea. Ambas formas fueron clasificadas según la evolución clínica declarada en el expediente clínico. La forma rinocerebral fue la forma predominante y contribuyó con 11 casos (91.7%), mientras la forma cutánea con un caso (8.3%). Dentro de las comorbilidades asociadas, diabetes mellitus se encontró en nueve pacientes (75%), hipertensión arterial en cinco (41.6%) y alergias medicamentosas en tres (25%), de las cuales dos fueron a antibióticos (clindamicina) y una asociada a captopril. Con relación al método mediante el cual se realizó el diagnóstico, el 100% de los casos se realizó mediante histopatología. De los casos identificados, ocho pacientes (66.6%) recibieron tratamiento con anfotericina B, sin importar la presentación de la misma y en tres casos (25%) se recibió tratamiento en combinación con otros

antiinfecciosos (vancomicina, fluconazol, meropenem), mientras en cuatro pacientes (33.3%) no se encontró evidencia del tratamiento recibido. En cuanto a desenlaces clínicos una vez realizado el diagnóstico, se identificó a *alta por mejoría* como el principal desenlace, ya que contribuyó con seis pacientes (50%), mientras el otro 50% de los pacientes se distribuyó de forma equitativa en defunción y referencia, con tres pacientes para cada desenlace (25% por desenlace). Las características principales de los pacientes agrupados en esta categoría diagnóstica se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON MUCORMICOSIS		
Núm. Pacientes (%)		12 (100)
Sexo No. Pacientes (5)	Hombre	5 (41.6)
	Mujer	7(58.4)
Edad (años)	Mínima	17
	Máxima	71
	Promedio	46.33 ±18.95
Lugar de origen	CDMX	1 (8.3)
	Estado de México	7(58.3)
	Guanajuato	1(8.3)
	Puebla	3 (25)
Comorbilidad	Diabetes mellitus	9 (75)
	Hipertensión	5 (41.6)
	Alergias medicamentosas	3 (25)
Formas clínicas	Rinocerebral	11 (91.7)
	Cutánea	1(8.3)
Método diagnóstico	Cultivo	0 (0)
	Histopatología	12 (100)
Tratamiento	Desconocido	4 (33.3)
	Anfotericina B	8 (66.6)
	Liposomal	6
	No especificada	2
	En combinación	3
Desenlace	Alta por mejoría	6 (50)
	Defunción	3 (25)
	Referencia	3 (25)

Características de los pacientes con mucormicosis. Se muestran las características más sobresalientes de los pacientes identificados con mucormicosis. Los números corresponden a las frecuencias totales, mientras los números en paréntesis corresponden a los porcentajes que representan, según corresponda.

HISTOPLASMOSIS

Se identificaron cuatro casos con diagnóstico de histoplasmosis, de los cuales, el 100% correspondió a pacientes hombres. La forma clínica de presentación fue histoplasmosis diseminada en el 100% de los casos. Como principal comorbilidad se identificó la presencia de infección por virus de inmunodeficiencia Humana (VIH)/ Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el 100% de los pacientes. El conteo de linfocitos T CD4 al momento del diagnóstico fue <50 cel/ μ L en dos pacientes (50%) y >50 pero <250 cel/ μ L en dos pacientes (50%), así como presencia de citomegalovirus en dos pacientes (50%) como segunda comorbilidad en importancia y condilomatosis anal por VPH en 1 paciente (25%). Con relación al método diagnóstico, se realizó mediante histopatología en el 100% de los casos. La terapéutica empleada fue a base de anfotericina B, sin importar su presentación en el 100% de los casos y fue aplicada con itraconazol de forma concomitante en el 100% de los casos. Es de notar que el 100% de los pacientes contaba con terapia anti-retroviral al momento del diagnóstico de histoplasmosis. El desenlace clínico se distribuyó en dos categorías: Alta por defunción en tres pacientes (75%) y defunción en un paciente (25%). Los datos principales de estos pacientes se muestran en la tabla 7.

Tabla 7

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS		
Núm. Pacientes		4 (100)
Sexo	Hombre	4 (100)
	Mujer	0 (0)
Edad (años)	Mínima	28
	Máxima	39
	Promedio	36.25 ± 5.5
Lugar de origen	CDMX	2 (50)
	Edo. México	2 (50)
HSH	Sí	4 (50)
	No	0
HIV		4 (100)
CD4	<50	2 (50)
	50-250	2 (50)
	>250	0 (0)
Comorbilidad infectológica	CMV	2 (50)
	VPH	1 (25)
	Ninguna	1 (25)
Método diagnóstico	Cultivo	0 (0)
	Histopatología	4 (100)
Forma	Diseminada	4 (100)
Tratamiento	Anfotericina B deoxicolato	3 (75)
	Anfotericina B liposomal	1 (25)
	Itraconazol	4 (100)
ARV	Atripla	2 (50)
	Lamivudina + Abacavir + Efavirenz	1 (25)
	Emtricitabina-tenofovir + atazanavir/ritonavir,	1 (25)
		1 (25)
Desenlace	Alta por mejoría	3 (75)
	Defunción	1 (25)

Características de los pacientes con histoplasmosis. Se muestran las características más sobresalientes de los pacientes identificados con mucormicosis. Los números corresponden a las frecuencias totales, mientras los números en paréntesis corresponden a los porcentajes que representan, según corresponda.

CÁLCULO DE PREVALENCIAS

Se realizó el cálculo de prevalencias puntuales utilizando dos modelos que involucran diferentes aspectos en relación con la población considerada para dicho fin.

En el primer modelo generado se consideró la prevalencia puntual para la epidemiología de las micosis reportadas a nivel hospitalario, para lo cual se tomó en consideración como universo la población inicial identificada con diagnóstico codificado por CIE-10 como relacionado con micosis, sin importar la categoría de esta. Mediante este modelo el universo fue fijado en 675 pacientes y las prevalencias enunciadas como *casos/micosis identificadas*. Para ambos modelos se obtuvo una tabla de prevalencias en la que se consideró únicamente a las categorías diagnósticas generales, sin considerar aquellas subdivisiones de las mismas y las prevalencias obtenidas fueron calculadas de tal forma que se obtuvieron números enteros para facilitar su comprensión. Para el primer modelo se obtuvo la siguiente tabla de prevalencias:

Tabla 8. Modelo 1 de cálculo de prevalencias

Modelo 1	
Micosis filamentosas muestra	36 casos/100 micosis identificadas
Aspergilosis	15 casos/10000 micosis identificadas
Coccidioidomicosis	15 casos/10000 micosis identificadas
Esporotricosis	15 casos/10000 micosis identificadas
Histoplasmosis	6 casos/1000 micosis identificadas
Micosis no especificada	9 casos/1000 micosis identificadas
Micetoma	15 casos/10000 micosis identificadas
Mucormicosis	18 casos/1000 micosis identificadas
Neumonía micótica no especificada	15 casos/10000 micosis identificadas
Otitis micótica no especificada	3 casos/1000 micosis identificadas
Paracoccidioidomicosis	15 casos/10000 micosis identificadas
Dermatofitosis	3 casos/10 micosis identificadas

En el caso del segundo modelo, se utilizó la población total comprendida en la región de cobertura que abarca el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, la cual definida en el Plan Maestro de Infraestructura en Salud (PMIFS) 2003, abarca 52 municipios

del Estado de México y 42 municipios del estado de Hidalgo, sin embargo, por la ubicación física y vías de comunicación, se proyectó la asistencia de habitantes de los Estados de Puebla, Tlaxcala, Morelos, Veracruz y zona oriente de la Ciudad de México y en la actualidad se estima que es de 13 millones de habitantes; dicha cifra fue tomada como universo de población y el reporte de las prevalencias resultantes fue enunciado como *casos/número de habitantes*. Para dicho modelo se obtuvo la siguiente tabla de prevalencias:

Tabla 9. Modelo 2 de cálculo de prevalencias

Modelo 2	
Micosis en región HRAEI	5 casos/100000 habitantes
Micosis filamentosas región HRAEI	2 casos/100000 habitantes
Aspergilosis	8 casos/100 millones de habitantes
Coccidioidomicosis	8 casos/100 millones de habitantes
Esporotricosis	8 casos/100 millones de habitantes
Histoplasmosis	3 casos/10 millones de habitantes
Micosis no especificada	5 casos/10 millones de habitantes
Micetoma	8 casos/100 millones de habitantes
Mucormicosis	9 casos/10 millones de habitantes
Neumonía micótica no especificada	8 casos/100 millones de habitantes
Otitis micótica no especificada	15 casos/100 millones de habitantes
Paracoccidioidomicosis	8 casos/100 millones de habitantes
Dermatofitosis	16 casos/millón de habitantes

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio descriptivo, transversal, retrospectivo realizado para determinar la prevalencia de infecciones por hongos filamentosos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el periodo 2013 – 2018 se determinó que la misma, expresada en porcentaje corresponde a 36.14% de las infecciones micóticas totales registradas en el periodo, mientras que la prevalencia de infecciones por hongos levaduriformes corresponde a 63.86%.

DERMATOFITOSIS

En la actualidad se reconoce que las micosis superficiales son infecciones comunes a nivel mundial, con sospecha de afectación de hasta el 20 – 25% de la población mundial en 2010 (Ameen, 2010)⁴⁶, la cual ha ido en aumento en las últimas décadas, con lo cual se han constituido como una de las enfermedades infecciosas más prevalentes (Havlickova, 2010)⁴⁴. Se reconocen patrones geográficos de las infecciones por dermatofitosis, sin embargo, el incremento en la migración y los cambios en los patrones turísticos han modificado la prevalencia de especies por región, con persistencia en países tropicales como los principalmente afectados. En nuestro estudio, dentro del grupo de las infecciones por hongos filamentosos se encontró que el grupo con mayor representación fue el de las dermatofitosis, agrupando hasta el 89.3% de los pacientes en el grupo de interés y el 32.3% de las micosis en general reportadas en el periodo. La evidencia en México reportada por Arenas en 2002 revela una prevalencia de hasta 70 – 80% de todas las micosis y una frecuencia de hasta el 5% en la consulta dermatológica ⁴⁸. Por lo anterior, se considera que, en la población analizada, se encuentra una prevalencia mayor a la reportada a nivel mundial, sin embargo, se encuentra muy por debajo de la reportada en nuestro país. ⁴⁸

Se considera que las dermatofitosis son las causas principales de infección fúngica superficial y que su aparición está en relación con aspectos propios del individuo, como las comorbilidades y la susceptibilidad a la infección, así como aspectos socioambientales, incluyendo los hábitos personales de higiene, el acceso a recursos, la ubicación geográfica y el nivel socioeconómico ⁴⁹. En un estudio publicado en 2019 por Upadhyay, en el cual se realizó la caracterización epidemiológica de los dermatofitos en un hospital de Tercer nivel en India, se encontró que la prevalencia de dermatofitosis fue de hasta 78% en pacientes con sospecha de micosis superficial; dicho valor se encuentra por encima de lo esperado a nivel mundial y se encuentra en consonancia con los resultados aportados por nuestro estudio ⁵⁰. Existen diferencias metodológicas en ambos estudios, que eventualmente podrían ser no comparables los resultados, y estas incluyen: el diseño del estudio (prospectivo vs retrospectivo), población utilizada (población con micosis filamentosas en general en nuestro estudio vs población con sospecha de micosis superficiales) y la disponibilidad de métodos de diagnóstico microbiológico en cada paciente para la realización de las pruebas de forma intencionada en cada paciente evaluado.

En nuestro estudio se encontró que la presentación clínica de dermatofitosis con mayor prevalencia fue la *tinea unguim*, con 129 casos (59.2%), seguida de la *tinea corporis* (47 casos, 16.9%) y de la *tinea pedis* (23 casos, 10.6%). En el estudio de Upadhyay (2019)⁵⁰ se encontró la *tinea corporis* como principal tipo clínico de dermatofitosis, seguido de *tinea capitis* y *tinea unguium*. En Barcelona se encontró que la mayor prevalencia fue para *Tinea capitis*, seguida de *Tinea unguium* y de *Tinea corporis* (Antuori, 2019),⁴⁹ lo cual demuestra que existe heterogeneidad en las formas clínicas de presentación en función de las

características del área geográfica y sus determinantes. En México, los datos obtenidos por Arenas (2002) ⁴⁸ son compatibles con lo encontrado en nuestro estudio, con predominio de la *Tinea unguium* y una representación de la *Tinea corporis* menor del 5%, la cual desde principios del siglo XX ha demostrado disminución en su prevalencia (Ameen, 2010)⁴⁶. Por otra parte, una de las debilidades de nuestro estudio recae en su diseño, ya que al ser de evaluación retrospectiva no se cuenta con la información microbiológica completa para la identificación de las especies de dermatofitos más frecuentes en nuestro medio. En la literatura, se reconoce que *Tricophyton rubrum* es la causa principal de *tinea pedis*, infección ungueal, *tinea cruris* y *tinea corporis*, sin embargo, en estudios previos en nuestro país se demostró que las especies predominantes de dermatofitos son *T. rubrum* con 57%, *M. canis* en 20%, *T. mentagropytes* 10%, *T. tonsurans* 9%, *E. floccosum* 2%, y con menos del 1% *T. violaceum*, *M. gypseum* y *M. audouinii*, sin embargo, estas determinaciones se hicieron a finales del siglo XX e inicios del siglo XXI, por lo cual la identificación de las especies más comunes en la región atendida por el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca podría ayudar a la actualización de dicha epidemiología. ^{46, 48, 49, 50}

Con relación a los aspectos terapéuticos, la evidencia de tratamiento en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en términos generales demuestra estar en consonancia con la publicación de las recomendaciones actuales, con la aplicación de imidazoles tópicos para el tratamiento de las mismas; merece mención especial la utilización de tratamiento combinado a base de imidazol + betametasona + gentamicina en 4 pacientes (1.8%), lo cual puede traer como consecuencia la presencia de complicaciones como cortico-estropeo dermatológico y la persistencia de trastornos superficiales no identificados de forma adecuada, así como la aparición de *tinea incognita*, la cual consiste en el enmascaramiento

de los datos cardinales de una *tinea* basal por el uso de esteroides tópicos y que se vuelve evidente al suspender el tratamiento, con retraso en el diagnóstico certero e inicio de tratamiento efectivo de forma temprana.^{46, 48, 49, 50}.

MUCORMICOSIS

En la actualidad se reconocen cinco tipos principales de mucormicosis invasiva: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada. En la literatura internacional se reconoce que la frecuencia de presentación es muy baja, sin embargo el registro inglés (Roden, et al)⁵¹ se ha logrado obtener una revisión de 929 pacientes; en dicho registro se encontró que la edad promedio de presentación fue 38.8 años y el 65% de los mismo eran de sexo masculino; sobre el tipo de presentación clínica se reconoce que el principal es el sinusal (39%), seguido del pulmonar (24%) y cutáneo (19%). De los factores de riesgo asociados con la presentación de enfermedad rinocerebral se reconoce a la diabetes mellitus descontrolada como un factor de riesgo importante (66% de pacientes)^{42, 43}. En nuestro estudio se encontraron 12 casos de mucormicosis, de los cuales 11 pacientes (91.6%) cursaron con forma rinocerebral y un paciente (8.4%) con forma cutánea.

Dentro de las comorbilidades asociadas se encontró diabetes mellitus en nueve pacientes (75%); con los datos anteriores, podemos mencionar que en nuestra casuística la forma rinocerebral es por mucho, la forma clínica más frecuente y se encuentra en mayor proporción que en los reportes de literatura, así como mencionar que la segunda forma clínica fue la cutánea, sin presencia de casos de mucormicosis pulmonar, como sería esperado. En nuestra población se encontró que el 75% de los pacientes cursó con diabetes mellitus, siendo una frecuencia mayor a la esperada, sin embargo, no se observó ningún otro

factor de riesgo asociado, como el uso de inmunosupresores o de neoplasia hematológica maligna. Con relación a la asociación de diabetes con mucormicosis se ha postulado que pueda ser secundaria a varios procesos, que incluyen: disfunción de macrófagos y neutrófilos en la diabetes, disminución de la actividad fagocítica de macrófagos y del efecto oxidativo y quimiotáctico de los neutrófilos, modificación del sistema de transferrina con el subsecuente incremento en la cantidad de hierro libre que puede ser utilizado por los zigomicetos, disminución de la actividad inflamatoria de neutrófilos contra *Rhizopus*, así como disrupción de la barrera hematoencefálica por efecto de las cetonas que permite el ingreso de los zigomicetos al sistema nervioso central (Lanternier, 2009) ⁴².

El tratamiento realizado en nuestro centro se dividió en dos grupos: farmacológico utilizado en nuestra población fue con anfotericina B en el 66.6% de los pacientes, tanto en la formulación liposomal como deoxicolato, así como quirúrgico, el cual fue experimentado por los mismos ocho pacientes (66.6%). En el caso de cuatro pacientes (33.4%) se desconoce el tratamiento empleado, lo anterior con probabilidad debido a la realización de referencia a otra unidad, donde no fue posible la comunicación de la terapéutica empleada (tres pacientes, 25%), así como la inclusión de un paciente (8.4%) a nuestra epidemiología que fue referido a nuestro hospital para tratamiento con cirugía plástica reconstructiva. Dado que la mucormicosis es una enfermedad de baja frecuencia, no existen estudios clínicos aleatorizados para el establecimiento de las pautas de tratamiento y estas en la actualidad se basan en la revisión retrospectiva de la experiencia publicada por diversas instituciones. En la actualidad, se reconoce que las estrategias de tratamiento más efectivas para la limitación del daño y la mejora en la supervivencia es la instauración de tratamiento médico a base de anfotericina B en conjunto con tratamiento quirúrgico temprano, siendo el último la pieza

central del tratamiento (Plowes, 2014; Sipsas, 2018)^{56, 52}; con respecto al uso de anfotericina B, se prefiere la formulación liposomal por tener mejor perfil de efectos adversos en comparación con la formulación tradicional (deoxicolato), sin embargo, se recomienda que en caso de no contar con la primera, se podrá usar la segunda con similar tasa de recuperación⁵².

Los desenlaces asociados a esta micosis son ominosos, contando con una tasa de mortalidad extremadamente alta (variación del 50 al 70%, dependiendo del sitio de afección), lo cual se asocia con retraso en el diagnóstico, así como retraso en el inicio de un régimen terapéutico adecuado⁵⁶; en nuestro estudio se encontró que la tasa de mortalidad reportada fue sólo de 25%, lo cual podría explicarse por el inicio temprano de anfotericina B con la sospecha clínica, así como la realización de procedimientos quirúrgicos de forma temprana.

HISTOPLASMOSIS

Si bien la histoplasmosis es una infección causada por un hongo dimórfico, se decidió la inclusión en este grupo por encontrarse en forma de mohos en el ambiente, mientras que al interior de los tejidos se encuentra en forma de levadura. Se considera la infección micótica endémica más común de Estados Unidos y ciertas áreas de México, así como de áreas de América Central y América del Sur. La incidencia de Histoplasmosis fuera de Estados Unidos es ampliamente soportada por la pandemia de infección por VIH/SIDA; se considera que en la Guyana Francesa la Histoplasmosis diseminada es la enfermedad definitoria de SIDA más frecuente, la cual es detectada hasta en 41% de los pacientes con VIH hospitalizados con fiebre y conteo de CD4+ menor de 200 (colocar número de referencias). En nuestro estudio se encontró la presencia de cuatro casos de histoplasmosis, lo cual

contribuyó con el 1.63% de las micosis filamentosas reportadas. En el 100% de los casos, la forma de presentación clínica fue la histoplasmosis diseminada con afectación gastrointestinal, sin presentación de formas pulmonares primarias evidentes. Dado que el 100% de los pacientes de nuestra población se encontró con inmunosupresión (infección por VIH y conteos bajos de CD4+), el 100% de estos fue sintomático, en concordancia con la evidencia publicada (Kauffman, 2009) ⁴¹. Además de los factores epidemiológicos, los factores del huésped juegan un papel importante; si bien la histoplasmosis se puede asociar con uso de inhibidores de factor de necrosis tumoral, receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes en los extremos de edad, la asociación con VIH característicamente es la que desarrolla enfermedad diseminada progresiva secundaria a infección *de novo* (Wheat, et al, 2016)⁵³; En nuestra población se encontró de forma persistente un conteo de CD4+ <250 cel/microL siendo el más alto 148, lo cual es compatible con los reportes de conteos menores de 150 cel/ μ L (Pérez-Lazo. et al, 2017; Azar, et al. 2017) ⁵³

Conforme el método de diagnóstico se encontró que el 100% de los pacientes fue diagnosticado por resultado de histopatología, ya que si bien, el cultivo confiere el diagnóstico definitivo su principal inconveniente es el tiempo de crecimiento del hongo, que puede ser 4 – 6 semanas, mientras la realización de histopatología confiere mayor rapidez al diagnóstico. (Wheat, et al, 2016; Kauffman, 2009) ^{53, 41}.

El tratamiento iniciado en el 100% de los pacientes fue con formulaciones de anfotericina B y de forma concomitante con itraconazol. Las guías actuales de terapéutica recomiendan el uso de Anfotericina B como tratamiento inicial en las formas graves y de itraconazol en las formas leves de enfermedad diseminada; en el caso de enfermedad grave, se recomienda escalar tratamiento antifúngico a itraconazol posterior a 1 a 2 semanas de tratamiento con anfotericina, si el curso clínico es favorable. Para pacientes con VIH se recomienda mantener

el conteo de CD4+ >150 y carga viral indetectable <50 copias antes de suspender el tratamiento antifúngico. Los desenlaces a la histoplasmosis diseminada y en asociación con VIH usualmente va de 83 a 100%, sin embargo, en nuestra muestra, se documentó la defunción de sólo de uno de los pacientes (25%), mientras 3 pacientes (75%) fueron egresados por mejoría.

OTRAS MICOSIS

Fueron identificados otros diagnósticos micóticos en nuestro estudio, los cuales en conjunto contribuyeron con el 4% del total de micosis filamentosas identificadas, lo que es compatible con la epidemiología previamente publicada. Llama la atención el número de casos de aspergilosis, ya que, si bien es una micosis oportunista, podría estar infra reportada en nuestra población por la coexistencia abundante de pacientes con neutropenia grave y fiebre (Arenas, 2014)⁵⁶.

LIMITACIONES

Por la metodología usada, no fue posible la obtención de los datos de etiología en el caso de las dermatofitosis, dado que los pacientes fueron tomados de los registros previamente realizados y no se hizo un diseño prospectivo en el cual se realizaran muestras para aplicación de KOH ni cultivo de forma rutinaria; por otra parte, al estar codificados por CIE-10, el sistema de expediente electrónico únicamente permite la búsqueda de los diagnósticos principales, con lo cual podría estarse omitiendo de inclusión a algunos pacientes.

9. CONCLUSIONES

En este estudio retrospectivo realizado en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, se encontró que las micosis filamentosas son frecuentes en nuestra población, con predominio franco de las dermatofitosis, seguidas de las infecciones por zigomicetos e histoplasma. Con el resto de las micosis filamentosas, se mantiene una relación estrecha con la prevalencia publicada a nivel mundial. Por otra parte, los cambios en los desenlaces clínicos esperados podrían estar fuertemente influenciados por las políticas institucionales.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Janbon G, Quintin J, Lanternier F, d'Enfert C. Studying fungal pathogens of humans and fungal infections: fungal diversity and diversity of approaches. *Genes Immun* 2019; doi: 10.1038/s41435-019-0071-2.
2. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 5ª. ed. México: Mc Graw Hill; 2014.
3. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 5ª. ed. México: Mc Graw Hill; 2014.
4. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):33–39.
5. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 1&2, 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 2314
6. Taylor JW, Jacobson DJ, Kroken S, Kasuga T, Geiser DM, Hibbett DS, Fisher MC. *Fungal Genetics and Biology* 2000; 31: 21–32.
7. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White. *Hidden Killers: Human Fungal Infections*. *Sci Transl Med* 2012; 4: 165rv13.
8. Liu L, Okada S, Kong X-F, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011; 208; 1635-1648.
9. Pemána J, Salavert M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(5):328–341.
10. Montejo M. Epidemiología de la infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido. *Rev Iberoam Micol*. 2011; 28(3): 120-123.
11. Denning DW. Calling upon all public health mycologists. To accompany the country burden papers from 14 countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36:923–924.
12. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Fungal Classification, Structure, and Replication*. *Medical Microbiology*. 8th. Barcelona: Elsevier D.L; 2016.
13. Sánchez-Saldaña L, Matos-Sánchez R, Kumakaw Sena H. Infecciones micóticas superficiales. *Dermatología Peruana* 2009; 19(3): 226-266.
14. Manzano-Gayosso P. Las micosis superficiales: su relevancia médica y socioeconómica. *Gac Méd Méx* 2008; 144(2): 2008.

15. Larrondo Muguercia RJ, González Angulo AR, Hernández García LM. Micosis superficiales. Dermatofitosis. Rev cubana Med Gen Integr 2001;17(6): 559-64.
16. Padilla MC. Micosis superficiales. G Rev Fac Med UNAM 2003; 46(4): 134-237.
17. Sánchez-Saldaña L, Galarza Manyari C, Matos-Sánchez R. Infecciones micóticas subcutáneas. Dermatología Peruana 2009; 19(4): 362-387.
18. Orofino-Costa R, Macedo PM de, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. An Bras Dermatol. 2017; 92(5): 606–620.
19. Evangelista Oliveira MM, Almeida-Paes R, Gutierrez-Galhardo MC, Zancoppe-Oliveira RM. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. Rev Iberoam Micol. 2014;31(1):2–6.
20. Sampaio SA, Da Lacaz CS. Clinical and statistical studies on sporotrichosis in Sao Paulo (Brazil). Hautarzt 1959; 10:490-493.
21. Romero Navarrete M, Arenas R, Muñoz Estrada VF, Atoche Diéguez CE, Mayorga J, Bonifaz A, Moraila Moya GA, Paredes Solís S, Castillo Solana A. Cromoblastomycosis en México: revisión de 603 casos en siete décadas. Dermatología CMQ 2014;12(2):87-93.
22. Burstein A. Cromomycosis: clínica y tratamiento; situación epidemiológica en Latinoamérica. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2004; 21(3): 167-175.
23. Fleta Zaragozano J. Micosis profundas. Formación continua del médico práctico 2001; 38(8): 348-354.
24. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2016; 30:207-227.
25. Azar MaM, Hage CA. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. Clin Chest Med 2017;403-415.
26. Welsh O, Vera-Cabrera L, Rendon A, Gonzalez G, Bonifaz A. Coccidioidomycosis. Clin Dermatol. 2012;30(6):573–91.
27. Stockamp NW, Thompson GR. Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):229–46.
28. Gabe LM, Malo J, Knox KS. Diagnosis and Management of Coccidioidomycosis. Clin Chest Med. 2017;38(3):417–33.

29. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360(18):1870–84.
30. van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, Latgé J-P. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2017;15(11):661-674.
31. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4): e1–e60.
32. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2018; 141:121-131.
33. Fernández-Ruiz M, Silva JT, San-Juan R, De Dios B, García-Luján R, López-Medrano F, et al. *Aspergillus tracheobronchitis*: Report of 8 cases and review of the literature. *Med (United States)*. 2012;91(5):261–723.
34. Segal, B. H. (2009). Aspergillosis. *New England Journal of Medicine*, 360(18), 1870–1884. Revisar, la figura no pertenece a esta referencia.
35. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):433-442.
36. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis - from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):60–66.
37. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2018;25(1):26–34.
38. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(SUPPL. 1):1–7.
39. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):143–163.
40. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: Molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis* 2012;54(SUPPL. 1): S8-S15.
41. Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med* 30 (2009) 217–225

42. Lanternier F, Lortholary O. Zygomycosis and diabetes mellitus. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:21–5.
43. Mantadakis E, Samonis G. Clinical presentation of zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:15–20.
44. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. 2008;51:2–15.
45. Antuori A, Fernández G, Fernández A, Alcaide M, Boada A. Epidemiology of dermatophytic infections between 2008 and 2017 in Barcelona, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;(xx).
46. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol.* 2010;28(2):197–201.
47. Kaushik N, Reese ST. Superficial Fungal Infections. *Prim Care Clin Off Pract.* 2015;42(4):501–16.
48. Arenas R. Dermatofitosis en México. 2002;63–7.
49. Antuori A, Fernández G, Fernández A, Alcaide M, Boada A. Epidemiology of dermatophytic infections between 2008 and 2017 in Barcelona, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;(xx).
50. Upadhyay, et al. Epidemiological characterization of dermatophytes at a tertiary care hospital in Eastern Uttar Pradesh, India. 2019;5(1):1–6.
51. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634.
52. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A. Histoplasmosis. 2016;30:207–27.
53. Id NVS, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, Kontoyiannis DP. Therapy of Mucormycosis. 2018;1–17.

54. Gonzalez A. Amado. 1940;103–15.
55. Hernández OP, Calleros HMP. Manejo de la mucormicosis rino-orbito-cerebral. Estrategias para evitar o limitar afección intracraneal y mejorar la supervivencia. 2015;66(6):348–52.
56. Arenas R. Micología médica ilustrada, 5° edición, McGraw Hill, México, 2014

11. ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades

Fecha	Actividad
Octubre 2018	Definición de tema de protocolo de investigación para tesis Revisión de título de protocolo
Noviembre 2018	Búsqueda de información para marco teórico
Diciembre 2018	Definición de objetivos (general y específicos)
Enero 2019	Inicio de recolección de datos para base de datos
Febrero 2019	Entrega de protocolo de investigación Revisión de protocolo Recolección de datos para base de datos
Marzo 2019	Recolección de datos para base de datos Revisión de avances de tesis
Abril 2019	Fin de base de datos Revisión de avances de tesis
Mayo 2019	Análisis de base de datos Revisión de avances de tesis
Junio 2019	Análisis de base de datos Revisión de avances de tesis Conclusión de tesis
Julio 2019	Inscripción al programa de graduación oportuna

Anexo 2. Número de pacientes por año por motivo de consulta

Motivo de consulta	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Admisión continua	0	1	8	5	5	2	21
Preconsulta	1	0	9	10	5	5	30
Primera Vez	0	2	12	24	14	24	76
Subsecuente	4	21	27	28	22	15	117

Anexo 3. Número de pacientes por año por nivel socioeconómico

Nivel socioeconómico	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nivel 1X	0	3	6	7	6	8
Nivel 1	3	16	43	49	21	16
Nivel 2	2	5	6	10	19	22
Nivel 3	0	0	1	1	0	0

Anexo 4. Número de pacientes según su lugar de origen

Lugar de origen	Pacientes
Chiapas	1
Ciudad de México	12
Guanajuato	2
Hidalgo	2
Estado de México	222
Puebla	4
Veracruz	1

Anexo 5. Número de pacientes por año y por tipo de dermatofitosis

Formas de dermatofitosis	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<i>Tinea corporis</i>	1	2	9	17	5	3
<i>Tinea pedis</i>	1	10	8	1	1	2
<i>Tinea cruris</i>	0	0	4	0	2	6
<i>Tinea unguium</i>	1	9	29	39	29	22
<i>Tinea capitis</i>	0	0	1	0	0	0
<i>Tinea Barbae</i>	1	1	2	4	2	2
<i>Tinea mannum</i>	0	0	1	1		2

12. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Taxonomía del reino Fungi. Tomado de Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos.

Figura 2. Representación esquemática de los principales mecanismos de respuesta inmunitaria frente a la infección por hongos.

Figura 3. Diagrama de los tipos de micosis que afectan los diferentes órganos en el ser humano.

Figura 4. Espectro clínico de la aspergilosis. CPA: Aspergilosis pulmonar crónica. CNPA: Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadística de las 10 infecciones fúngicas invasivas más significativas.

Tabla 2. Definición de variables operacionales.

Tabla 3. Distribución de pacientes con micosis.

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes incluidos para el análisis.

Tabla 5. Distribución por lugar de origen.

Tabla 6. Características de los pacientes con mucormicosis.

Tabla 7. Características de los pacientes con histoplasmosis.

Tabla 8. Modelo 1 de cálculo de prevalencias

Tabla 9. Modelo 2 de cálculo de prevalencias

Anexo 1. Cronograma de actividades

Anexo 2. Número de pacientes por año por motivo de consulta

Anexo 3. Número de pacientes por año por nivel socioeconómico

Anexo 4. Número de pacientes según su lugar de origen

Anexo 5. Número de pacientes por año y por tipo de dermatofitosis

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de los pacientes de acuerdo con su sexo.

Gráfico 2. Distribución de pacientes por año y sexo.

Gráfico 3. Distribución de pacientes por grupo etario.

Gráfico 4. Distribución de la ocupación de los pacientes.

Gráfico 5. Distribución de pacientes con ocupación conocida

Gráfico 6. Distribución de pacientes por nivel socioeconómico.

Gráfico 7. Análisis por año de la agrupación por nivel socioeconómico.

Gráfico 8. Distribución del motivo de consulta.

Gráfico 9. Distribución del motivo de consulta por año.

Gráfico 10. Distribución general de los pacientes con micosis por año.

Gráfico 11. Distribución de pacientes con micosis.

Gráfico 12. Distribución de pacientes con micosis filamentosas por año.

Gráfico 13. Distribución de pacientes por diagnóstico.

Gráfico 14. Distribución de pacientes con dermatofitosis por año.

Gráfico 15. Distribución de pacientes por diagnóstico y año.

Gráfico 16. Distribución de formas de *Tineas* identificadas

Gráfico 17. Número de dermatofitosis identificadas por año.